

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2009

THESE n° 3153/1

PRE ECLAMPSIE ET RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN D'ETIOLOGIE
VASCULAIRE
REVUE DE LA LITTERATURE
ET OUVERTURE SUR UN PROJET DE RECHERCHE

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2009

Par Nathalie BOURNETON
Née le 10 août 1979 à Clermont Ferrand

DIRECTEURS DE THESE
Monsieur le Professeur GUIGONIS
Madame le Docteur GASQ-FIORENZA



EXAMINATEURS DE LA THESE
Monsieur le Professeur AUBARD
Monsieur le Professeur DUMAS
Madame le Professeur ESSIG
Monsieur le Professeur GUIGONIS
Madame le Professeur MATHONNET
Madame le Docteur BEZANAHARY
Madame le Docteur GASQ-FIORENZA

Président
Juge
Juge
Juge
Juge
Membre invité
Membre invité

Liste du corps enseignant de la faculté

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESEURS: Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS

HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
TRAUMATOLOGIQUE	
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION
CHIRURGICALE	
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
TRAUMATOLOGIQUE	
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE	
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT	
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE
READAPTATION	
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Sur 31/08/2011)	PEDIATRIE
DENIS François (Sur 31/08/2011)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (Sur 31/08/2013)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (Sur 31/08/2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
CHIRURGICALE	
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE
PATHOLOGIQUE	
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE	
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE	
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
CHIRURGICALE	
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE
PATHOLOGIQUE	
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA
SANTE ET PREVENTION	
RIGAUD Michel (Sur 31/08/2010)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
MOLECULAIRE	
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET
READAPTATION	
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE

SAUVAGE Jean-Pierre (Sur 31/08/2011)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
MOLECULAIRE	
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET
MALADIES METABOLIQUES	
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (Sur 31/08/2011)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE	
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA
SANTE et PREVENTION	
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
MOLECULAIRE	
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
MOLECULAIRE	
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE	
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE –
HYGIENE HOSPITALIERE	
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE	
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Nicolas	ANATOMIE ET CYTOLOGIE
PATHOLOGIQUES	

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MÉDECINE GÉNÉRALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

Comme le veut la tradition, je vais tenter de satisfaire au difficile exercice de la page des remerciements, peut-être la tâche la plus ardue de ces années d'internat. Non pas qu'exprimer ma gratitude envers les personnes en qui j'ai trouvé un soutien soit contre ma nature, bien au contraire. La difficulté tient plutôt dans le fait de n'oublier personne et de trouver les bons mots pour exprimer ma gratitude envers mes Maîtres et collègues. C'est pourquoi je remercie par avance ceux dont le nom n'apparaît pas dans cette page et qui m'ont aidé d'une manière ou d'une autre.

Au Professeur AUBARD

Recevez mes plus sincères remerciements pour m'avoir accueillie dans votre service. Merci pour votre disponibilité, votre enthousiasme et vos précieux conseils. Vous resterez un modèle pour nous.

Avec la fierté de faire partie de votre école.

Pour l'honneur que vous nous faites de présider cette thèse, soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur DUMAS

Recevez mes sincères remerciements pour la qualité de votre accueil et de votre enseignement.

Pour l'honneur que vous nous faites de juger cette thèse, soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur ESSIG

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury

Pour l'honneur que vous nous faites de juger cette thèse, soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur GUIGONIS

Merci de m'avoir permis de participer à la grande aventure que constitue ce projet

Pour l'honneur que vous nous faites de juger cette thèse, soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur MATHONNET

Merci d'avoir accompagné ce projet depuis ses balbutiements.

Merci pour la formation professionnelle que vous prodiguez. Pour l'honneur que vous nous faites de juger cette thèse, soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur BEZANAHARI

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury

Pour l'honneur que vous nous faites de juger cette thèse, soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur GASO-FIORENZA

Merci pour vos conseils et vos suggestions dans ce travail comme au cours de ces années d'internat.

Merci de m'avoir accordé la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux tout en m'apportant toute l'aide nécessaire.

Pour l'honneur que vous nous faites de juger cette thèse, soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur COLOMBEAU

Merci pour ces 6mois riches en précieux enseignements.

Je vous prie de croire à l'expression de mon profond respect.

Au Professeur GAINANT

Votre rigueur et votre expérience sont un exemple.

Soyez assuré de mon profond respect.

Au Professeur LIENHARDT

Pour m'avoir guidée par des conseils avisés et une disponibilité bienveillante,

Merci.

Au Professeur MAUBON

Pour m'avoir guidé par des conseils avisés et une disponibilité bienveillante,

Merci

Au Docteur AUBARD

*Pour votre grande disponibilité et votre précieux enseignement échographique,
Merci.*

Au Docteur BOUVIER

*Pour votre gentillesse et votre enseignement enthousiaste,
Merci.*

Au Docteur CALY

*Pour ta confiance et tes précieux conseils,
Merci.*

Au Docteur DESCAZAUD

*Pour ta disponibilité et ton précieux enseignement,
Merci*

Au Docteur EYRAUD

*Pour ces précieux secrets de l'obstétrique que tu nous transmets,
Merci.*

Au Docteur GANA

*Pour ces années de formation,
Merci.*

Au Docteur KAPELLA

*Pour l'expérience partagée ces quatre années et par avance pour l'année à venir,
Merci.*

Au Docteur MOLLARD

*Pour votre confiance et tout ce temps consacré à transmettre le goût de la sénologie,
Merci.*

Au Docteur PIVER

*Pour ces précieux et judicieux conseils,
Merci.*

Au Docteur PLAINARD

*Pour ta disponibilité et ton précieux enseignement,
Merci*

Au Docteur SERVAUD

*En vous souhaitant un prompt rétablissement
Pour tout l'enseignement que vous partagez avec générosité,
Merci.*

Au Docteurs RAFFI, DUBAYLE, BRUNERIE, EL HAGE

ASSAF et PRESSAC

*Pour m'avoir accompagné avec gentillesse et bienveillance dans mes premiers pas
d'interne,
Merci*

*Au Professeur NATHAN-DENIZOT , aux Docteurs
GRANDCHAMP, MELLIN, SENGES et VINCELOT*

Pour votre confiance, Merci.

*Aux membres de l'UFRCB et plus précisément Messieurs
Bonnabau et Quet et Madame Luce*

Pour votre travail sur les analyses statistiques, Merci

*A tout le personnel de gyneco-obstetrique, d'urologie et
chirurgie A*

Pour votre précieuse et chaleureuse présence,

*A mes anciens co-internes et nouveaux chefs de clinique :
Etienne, Florence, Ousman, Stéphanie, Tristan*

A tous mes collègues et amis de l'internat

A Lucie et Sonia,

A mes parents et à mon frère

Je vous remercie pour votre irremplaçable et inconditionnel soutien

Je vous aime de tout mon coeur.

Je dédie cette thèse

Plan

INTRODUCTION

DEFINITIONS

- Pré éclampsie
- Retard de croissance intra-utérin

EPIDEMIOLOGIE

PHYSIOPATHOLOGIE

- Thèse de l'étiologie vasculaire
 - Arguments cliniques
 - Expériences animales
 - Invasion endothéliale
 - Facteurs influencant l'invasion endothéliale
 - Facteurs de croissance
 - Phénomène d'ischémie / reperfusion
 - Système rénine angiotensine aldostérone
- Thèse de l'étiologie inflammatoire
- Thèse de l'étiologie immunologique
 - A propos du système HLA
 - A propos des anticorps anti-récepteurs de l'angiotensine II de type 1

DEPISTAGE

- **Les mesures doppler**
 - **Artères utérines maternelles**
 - **Artère ombilicale**
 - **Canal d'Arantius**
 - **Artères cérébrales**

- **Dépistage biologique**
 - **Paramètres prometteurs**
 - **sFLT1**
 - **PIGF**
 - **sEng**
 - **Ac antiAT1R**
 - **Par ailleurs de nombreuses publications ont étudié d'autres marqueurs**
 - **PTX-3**
 - **Bases imidazolées érythrocytaires**
 - **VN et HK**
 - **VEGF-R2**
 - **Visfatin**
 - **Inhibine A et Activine A**
 - **P-selectine**
 - **proMPB**
 - **PAPP-A**
 - **PP-13**

- **Conclusion**

TRAITEMENT

- **Accouchement**

- **Antihypertenseurs**

- **Anticonvulsivants classiques et sulfate de magnésium**

- **Aspirine**
 - **Indication(s)**
 - **Effets indésirables**
 - **Conclusion**

- **Calcium**

- **Perspectives**

LA MISE EN EVIDENCE D'ANTICORPS ANTI-RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II DE TYPE1 PERMET-ELLE UN DIAGNOSTIC PRE-SYMPATOMATIQUE DE LA PRE ECLAMPSIE ET DU RCIU D'ORIGINE VASCULAIRE, PRESENTATION D'UNE ETUDE PILOTE

- **Justification scientifique et description générale**

- **Objectifs de la recherche**
 - **Objectif principal**
 - **Objectifs secondaires**

- **Matériels et méthodes**
 - **Taille de l'étude**
 - **Critères d'éligibilité**
 - **Procédure de la recherche**
 - **Critères de jugement**
 - **Les techniques utilisées pour la mise en évidence des anticorps antiAT1R**
 - **Méthodes statistiques employées**
 - **Traitement des données**

- **Principaux correspondants de l'étude**
- **Résumé de l'étude**

CONCLUSION /RESUME

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXE

TABLE DES MATIERES

LEXIQUE DES ABREVIATIONS UTILISEES :

Ac antiAT1R : anticorps anti récepteurs de l'angiotensine II de type 1.

ADH : hormone anti-diurétique

antiAT1R : anticorps anti récepteur de l'angotensine II de type1

AT : angiotensine

AT1R : récepteur de l'angotensine II de type1

B2 : bradykinine

CNGOF: Collège national des gynécologues et obstétriciens français

eNOS : Endothelial Nitric Oxide Synthase

G1 : recommandation de grade 1

G2 : recommandation de grade 2

HIF: Hypoxie Inductible Factor

HLA : Human Leucocyte Antigen

HTA : hypertension artérielle

HTAG :hypertension arterielle gravidique

LR+ : likelihood ratio positif

LR- : likelihood ratio négatif

MMP : MétalloProtéase Matritielle

NK : cellules natural killer

PAD : pression artérielle diastolique

PAM : pression artérielle moyenne

PAPP-A : pregnancy-associated plasma protein A

PAS : pression artérielle systolique

PE : pré éclampsie

PG : Prostaglandine

Plg : le placental growth factor

PP-13 : placental proteine 13

proMPB : proform of eosinophil major basic protein

RCF : rythme cardiaque foetal

R.C.I.U. : retard de croissance intra-utérin.

RR : risque relatif

s-Eng : endoglobine soluble

Se : sensibilité

SFAR: Société française d'anesthésie et de réanimation

sFlt1 : soluble fms-like tyrosine kinase 1

SFMP: Société française de médecine périnatale

SFNN: Société française de néonatalogie

Sp : spécificité

SRAA : système rénine angiotensine aldostérone.

TxA2 : Thromboxane A2

UFRCB : Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique

VEGF: vascular endothelial growth factor

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

INTRODUCTION

La pré-éclampsie est une pathologie fréquente puisqu'elle survient au cours de 2 à 7 % des grossesses (1988) (Sibai, Dekker et al. 2005). Cela représente plus de 8 millions de cas par an dans le monde (Sibai, Dekker et al. 2005). C'est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité maternelles mais aussi fœtales dans les pays développés (Noris, Perico et al. 2005). Elle est associée à un risque de décès de 10-15% (Duley 1992).

La toxémie gravidique, ou pré-éclampsie, est un syndrome général défini par l'association, chez une femme enceinte après 20 semaines d'aménorrhées :

-d'une pression artérielle supérieure à 140 / 90 mmHg.

-d'une protéinurie supérieure à 0,3g /24h.

(Conférenced'experts and F.Audibert (CNGOF) 2000).

Sans traitement, l'évolution se fait vers l'éclampsie. L'éclampsie correspond à la survenue de convulsions et/ou de troubles de la conscience.

Le diagnostic repose sur l'apparition des symptômes au-delà de 20 semaines d'aménorrhée. Il n'existe pas de test pré symptomatique utile.

Lorsque les signes cliniques et biologiques sont déjà présents, les traitements sont uniquement symptomatiques (Fetsch and Bremerich 2008) Ils ne permettent pas toujours d'éviter un accouchement prématuré pour raisons maternelles (risque cérébro-vasculaire, pronostic vital) ou fœtales (souffrance fœtale aigue ou chronique sévère). En France, l'éclampsie est responsable de 2,2% des morts maternelles. D'autres complications peuvent survenir qu'elles soient maternelles (HELLP syndrome, hématome rétro placentaire, éclampsie, oedème aigu du poumon, coagulation intra vasculaire disséminée (C.I.V.D.), insuffisance rénale) ou fœtales (souffrance fœtale aigue ou chronique).

De la même façon, le R.C.I.U. d'origine vasculaire touche 3 à 5 % des naissances. Ses conséquences sont celles de la souffrance fœtale chronique associée ainsi que la prématurité induite. L'incidence du R.C.I.U est variable selon la littérature en raison d'une définition non consensuelle et de la difficulté de diagnostic différentiel entre R.C.I.U.(pathologique) et petit poids de naissance (physiologique) (experts 2003) .

Le diagnostic de retard de croissance repose sur les symptômes c'est-à-dire des biométries foetales anormalement abaissées (Bernstein, Horbar et al. 2000).

Il n'existe pas de traitement. La prise en charge se limite à la prévention des complications, elle comprend essentiellement une corticothérapie (pour induire une maturation pulmonaire) ou l'extraction foetale.

Donc dans la pré éclampsies comme dans le RCIU d'origine vasculaire, le diagnostic est tardif car c'est un diagnostic symptomatique.

De plus les traitements ont une efficacité relative ;Les traitements sont uniquement symptomatiques et se limitent à la prévention des complications (Fetsch and Bremerich 2008). Ils ne permettent pas toujours d'éviter un accouchement prématuré pour raisons maternelles (risque cérébro-vasculaire, pronostic vital) ou foetales (souffrance foetale aigue ou sévère). Or ces extractions foetales sont pourvoyeuses de prématurité et elles sont donc responsables d'une morbidité induite.

De nombreuses recherches sont donc réalisées pour permettre un dépistage précoce de la prééclampsie et du RCIU d'origine vasculaire. Ceci pourrait permettre d'envisager une prise en charge pré-symptomatique donc plus efficace en dehors de l'extraction foetale pourvoyeuse de prématurité.

Les progrès actuels de la physiopathologie de la pré éclampsie et du RCIU d'origine vasculaire permettent de plus en plus d'envisager un test de dépistage. Connaitre quelques mois à l'avance les patientes qui vont développer une pré éclampsie ou qui vont avoir un foetus atteint de RCIU d'origine vasculaire permettrait d'envisager un traitement plus satisfaisant voire même un traitement préventif.

L'étude de recherche qui va être présentée dans ce travail est une étude pilote pour envisager un test de dépistage reposant sur le dosage sérique des anticorps anti-recepteurs de l'angiotensine II de type 1.

DEFINITIONS

PRE ECLAMPSIE

Nous reprendrons ici la définition formulée en 2000 lors d'une conférence d'experts à laquelle ont participé des membres de la Société Française d'Anesthésiologie (SFAR), du Collège National des gynécologues obstétriciens français (CNGOF), de la Société française de médecine périnatale (SFMP) et de la Société française de pédiatrie (SFP)(Conférenced'experts and F.Audibert (CNGOF) 2000)

La pré éclampsie (PE) associe :

- une hypertension artérielle gravidique (PAS \geq 140 mm Hg et/ou PAD \geq 90 mm Hg) apparue à partir de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) en l'absence d'antécédent.

-une protéinurie > à 300 mg/j ou > à 2 croix. Dans certains cas, la protéinurie peut manquer initialement, il est cependant licite de suspecter une PE devant une HTA de novo associée à l'un ou l'autre des signes suivants:

- œdèmes d'apparition brutale ou rapidement aggravés
- uricémie > à 350 $\mu\text{mol/L}$
- augmentation des ASAT au-delà des normes du laboratoire
- plaquettes < à 150.000/ mm^3
- retard de croissance in utero (RCIU).

La PE sévère se définit soit par une hypertension grave (PAS \geq à 160 mm Hg et/ou PAD \geq 110 mm Hg), soit une HTAG telle que définie plus haut avec un ou plusieurs des signes suivants :

- douleurs épigastriques, nausées, vomissements
- céphalées persistantes, hyper réflectivité ostéo-tendineuse, troubles visuels.

- protéinurie > à 3,5 g/j
- créatininémie > à 100 $\mu\text{mol/L}$
- oligurie avec diurèse < 20 mL/H
- hémolyse
- ASAT > à trois fois la norme du laboratoire
- thrombopénie < à 100.000/mm³.

Sans traitement, l'évolution se poursuit le plus souvent vers l'éclampsie ; l'éclampsie qui correspond à la survenue de convulsions associées ou non à des troubles de la conscience ou vers des formes cliniques apparentées (HELLP syndrome, SHAG ...)

D'autre part, certains auteurs émettent l'hypothèse que les protéinuries isolées peuvent être considérées comme des stades précoces de pré éclampsie (Morikawa, Yamada et al. 2009)

RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN

Le retard de croissance intra-utérin est une notion dynamique: elle exprime l'infléchissement de la courbe de croissance du fœtus in utero par rapport aux courbes de référence. Il est défini par un retard de croissance du poids ou de la taille du périmètre abdominal, dont la valeur est située en dessous du 10^{ème} percentile, 5^{ème} voire du 3^{ème} percentile selon les auteurs pour l'âge gestationnel (Bernstein, Horbar et al. 2000; Goffinet, Aboulker et al. 2001; Kyrklund-Blomberg, Gennser et al. 2001)

Le R.C.I.U. a de nombreuses étiologies : auto-immune, infectieuse, génétique, chromosomique mécanique ou idiopathique. Il peut être dû à différents processus physiopathologiques, la plupart ne sont pas ou mal connus (Bamberg and Kalache 2004).

Les critères de gravité sont :

- une altération des dopplers foetaux : apparition d'une diastole nulle au doppler ombilical ; redistribution au niveau cérébral.
- les altérations de la variabilité du RCF.
- l'absence de mouvements respiratoires à l'échographie (Smulian, Ananth et al. 2002)

Nous n'évoquons ici que les R.C.I.U. d'origine vasculaire. On retient le caractère vasculaire d'un R.C.I.U. devant l'un des éléments suivants :

- l'absence d'argument pour une autre étiologie.
- la présence d'une pathologie à composante vasculaire chez la mère.
- la présence de lésions vasculaires à l'examen anatomopathologique du placenta.

En pratique les pré éclampsies s'associent fréquemment à un RCIU et le postulat selon lequel la pré éclampsie et le RCIU d'origine vasculaire ont le même mécanisme a été admis (Kaufmann, Black et al. 2003). Ce serait deux expressions d'une même pathologie avec :

- **une atteinte maternelle prédominante dans le pré éclampsie**
- **une atteinte foetale prédominante dans les RCIU d'origine vasculaire**
- **une atteinte foeto-maternelle dans les pré éclampsies associées à un RCIU (Kaufmann, Black et al. 2003).**

EPIDEMIOLOGIE

La pré éclampsie est une pathologie fréquente puisqu'elle survient dans 7 % des grossesses (Sibai 2005). C'est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité maternelles mais aussi fœtales dans les pays développés (Noris, Perico et al. 2005). Le R.C.I.U. d'origine vasculaire touche 3 à 5 % des naissances. Ses conséquences sont celles de la souffrance fœtale chronique associée ainsi que la prématurité induite.

Nous allons exposer ici les différents facteurs de risque en évoquant d'une part les facteurs de risques incontournables et d'autre part les facteurs de risques plus discutés.

Les facteurs de risques incontournables

La primiparité est le principal facteur de risque (Coonrod, Hickok et al. 1995; Khan and Daya 1996; Lee, Hsieh et al. 2000). Ainsi, (Skjaerven, Wilcox et al. 2002) a réalisé une étude sur les registres des accouchements en Norvège entre 1967 et 1998. Cette étude a permis de calculer une incidence de pré éclampsie à :

- 3,9 % pour la première grossesse.
- 1,7 % pour la deuxième grossesse avec le même conjoint.
- 1,8 % pour la troisième grossesse avec le même conjoint.

Mais si le temps entre la deuxième et la troisième grossesse est supérieur à 10 ans alors le risque rejoint celui de la primipare.

Par ailleurs, si une grossesse a été compliquée de pré éclampsie, le risque de pré éclampsie est sept fois supérieur à celui de la population générale pour la grossesse suivante avec une incidence de 5,85 à 8,83 % (Campbell, Carr-Hill et al. 1983; Sibai and Anderson 1986; Lee, Hsieh et al. 2000; Makkonen, Heinonen et al. 2000; Dukler, Porath et al. 2001) (Hernandez-Diaz, Toh et al. 2009).

Si les deux premières grossesses ont été compliquées de pré éclampsie, l'incidence pour la troisième grossesse est de 4,3 à 13,47% (Stone, Lockwood et al. 1994) (Eskenazi, Fenster et al. 1991; Odegard, Vatten et al. 2000) (Stamilio, Sehdev et al. 2000) (Moore and Redman 1983) (Baniyas, Devoe et al. 1992)

De la même façon, le risque de RCIU d'origine vasculaire est augmenté en cas d'antécédent de RCIU avec un $p < 0,0001$ (Patterson, Gibbs et al. 1986) avec une augmentation de 21% (Bakewell, Stockbauer et al. 1997). L'antécédent de RCIU reste un facteur de risque de récurrence même si entre temps la patiente a mené à terme une grossesse normale.

Un antécédent d'accouchement prématuré est un facteur de risque de retard de croissance avec un risque relatif à 7,9. Ce risque est plus élevé si la prématurité qui constitue l'antécédent a été associée à une souffrance foetale aigüe avec un risque relatif à 10,1 sachant que la souffrance foetale aigüe isolée augmente le risque de RCIU d'un facteur multiplicatif à 6,3 (Bakewell, Stockbauer et al. 1997)

Les grossesses multiples sont un facteur de risque de nombreuses complications gravidiques. C'est un grand pourvoyeur de RCIU mais il est impossible d'en identifier l'étiologie vasculaire ou mécanique (manque de place dans un utérus distendu par deux foetus et leurs annexes). Les grossesses multiples sont également plus fréquemment compliquées de pré éclampsie que les grossesses simples. Pour les grossesses gémellaires ou triples, le risque est multiplié par trois [2,04 à 4,21] (Coonrod, Hickok et al. 1995; Santema, Koppelaar et al. 1995; Ros, Cnattingius et al. 1998; Lee, Hsieh et al. 2000; Odegard, Vatten et al. 2000).

Les moles hydatiformes sont également un facteur de risque de pré éclampsie (Dekker 1999).

L'âge est aussi considéré comme un facteur de risque, essentiellement à partir de 34 ans. Le risque de pré éclampsie est multiplié par deux à un âge de plus de 40 ans. [1,23-2,87] (Safitlas, Olson et al. 1990). Le risque de retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire est augmenté avec un risque relatif de 1,2 avant 20ans et après 35 ans (Scowitz and Santos Ida 2006)

Les antécédents familiaux de pré éclampsie sont également un facteur de risque notable de pré éclampsie avec un risque relatif voisin de 3% [1,7 à 4,9%](Sutherland, Cooper et al. 1981; Arngrimsson, Bjornsson et al. 1990; Cincotta and Brennecke 1998).

Un diabète pré conceptionnel multiplie le risque de pré éclampsie par quatre [2,54-4,99] (Garner, D'Alton et al. 1990; Ros, Cnattingius et al. 1998; Lee, Hsieh et al. 2000). Ce risque est plus élevé quand il s'agit d'un diabète de type 1 que lorsqu'il s'agit d'un diabète de type 2 (Peticca, Keely et al. 2009)

L'indice de masse corporelle maternel augmente le risque de pré éclampsie (Stone, Lockwood et al. 1994; Fields, Vainder et al. 1996; Sibai, Ewell et al. 1997; Bianco, Smilen et al. 1998; Ros, Cnattingius et al. 1998; Bowers and Cohen 1999; Thadhani, Stampfer et al. 1999; Lee, Hsieh et al. 2000; van Hoorn, Dekker et al. 2002) avec un risque relatif de 4,39 [3,52-5,49] pour un IMC supérieur à 35 et un risque relatif de 0,76 [0,62 à 0,92] pour un IMC inférieur à 20.(Duckitt and Harrington 2005)

Un facteur ethnique semble intervenir. Saito *et al* en 2006 ont mis en évidence un risque de prééclampsie plus élevé chez les japonaises que chez les caucasiennes. (Saito, Takeda et al. 2006)

Des facteurs de risques plus discutés

Une étude réalisée en 1990 portant sur 69 patientes a retrouvé un risque de pré éclampsie augmenté en cas d'antécédent d'infection urinaire avec une incidence de 6,7% contre 2,6% mais la cohorte est trop petite pour que ce résultat puisse être définitivement admis (Martinell, Jodal et al. 1990).

Plusieurs autres facteurs de risque infectieux ont fait l'objet de recherche. Ainsi il a été montré que les patientes porteuses d'*Helicobacter Pylori* ont un risque plus élevé de pré éclampsie (Aksoy, Ozkan et al. 2009).

Le syndrome des antiphospholipides est associé en cas de grossesse à de fréquentes complications gestationnelles telles que la pré éclampsie à tel point que l'on cherche actuellement à savoir si un syndrome des antiphospholipides peut être la cause d'une pré éclampsie. Plus précisément, un tiers des patientes enceintes atteintes du syndrome des antiphospholipides vont développer une pré éclampsie (Noris, Perico et al. 2005). De plus, la survenue d'une pré éclampsie justifie la recherche d'un syndrome des antiphospholipides en post-partum (Branch 1990; Sletnes, Wisloff et al. 1992; Dreyfus, Hedelin et al. 2001). Le syndrome des antiphospholipides est également souvent compliqué d'hypotrophie foetale (McCowan and Horgan 2009).

Les états de thrombophilie, comme ceux que le syndrome des antiphospholipides induit, augmente le risque de retard de croissance intra-utérin (Zotz, Sucker et al. 2008).

La drépanocytose est également associée à un risque accru de pré éclampsie et de retard de croissance intra utérin sauf si une transfusion est réalisée au cours de la grossesse (Grossetti, Carles et al. 2009).

Un autre facteur immunologique est l'haplotype M2 de l'anexine A5. Celui-ci augmente le risque de prééclampsie et de mort foetale in utéro (Tiscia, Colaizzo et al. 2009)

Des facteurs environnementaux semblent également impliqués. Ainsi la consommation péri-conceptionnelle de cocktails multi vitaminés diminue de 45% le risque de pré éclampsie (Bodnar, Tang et al. 2006). Mais ceci ne semble valable que pour des femmes dont l'IMC est inférieur à 25 (Catov, Bodnar et al. 2007).

Un contexte socio-économique défavorisé est un facteur de risque de RCIU (Sclowitz and Santos Ida 2006). Ceci pourrait être lié à un déséquilibre alimentaire avec un déficit en apport vitaminé. Ainsi une étude réalisée au Burkina Fasso a

identifié comme facteur de risque de RCIU un poids maternel inférieur à 50 Kg ou un périmètre brachial inférieur à 24 cm (Meda, Soula et al. 1995).

Le tabagisme est un facteur de risque de RCIU (Guzikowski and Pirogowicz 2008). Le risque de retard de croissance intra-utérin est d'autant plus élevé que le nombre de cigarettes fumées par jour est élevé (Romo, Carceller et al. 2009). Les éléments les plus nocifs lors du tabagisme semblent être la nicotine et le monoxyde de carbone (Konstantinova and Garmasheva 1987)

PHYSIOPATHOLOGIE

La pré éclampsie et le retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire seraient deux expressions d'une même pathologie avec :

- **une atteinte maternelle prédominante dans le pré éclampsie**
- **une atteinte foetale prédominante dans les RCIU d'origine vasculaire**
- **une atteinte foeto-maternelle dans les pré éclampsies associées à un RCIU (Kaufmann, Black et al. 2003).**

Nous aborderons donc conjointement la pré éclampsie et le RCIU d'origine vasculaire .

Plusieurs hypothèses ont été évoquées concernant la physiopathologie. Ainsi, il existe trois hypothèses principales que nous développerons ci-après :

- **la thèse de l'étiologie vasculaire**
- **la thèse de l'étiologie inflammatoire**
- **la thèse de l'étiologie immunologique**

Nous verrons par ailleurs que ces trois hypothèses ne s'excluent pas l'une l'autre

THESE DE L'ETIOLOGIE VASCULAIRE

Arguments cliniques

Les femmes ayant des facteurs de risques vasculaires (diabète, thrombophilie, indice de masse corporelle élevé) sont plus à risque de développer une pré éclampsie ou un retard de croissance intra-utérin que la population générale comme nous l'avons développé dans le paragraphe précédent. Par ailleurs, Wiznitzer *et al* ont réalisé une étude portant sur 9911 femmes indemnes de maladie cardiovasculaire ; il a montré qu'une triglycéridémie élevée pendant la grossesse est associée à un fort risque de prééclampsie (Wiznitzer, Mayer *et al.* 2009) .Or, l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque d'artériosclérose vasculaire. Les femmes ayant un endothélium vasculaire de mauvaise qualité, en raison de l'existence de facteurs de risques vasculaires préexistants, seraient susceptibles de développer une pré éclampsie plus facilement que les femmes ayant un endothélium vasculaire sain (Ness and Roberts 1996). Le tabagisme est un facteur de risque de retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire. Il a été mis en évidence des dysfonctions endothéliales chez les fumeuses et chez les patientes dont le foetus présente un RCIU (Quinton, Cook *et al.* 2008)

Experiences animales

En 1977, il a été démontré que ,chez le singe ,la création expérimentale d'une ischémie placentaire par constriction de l'aorte abdominale était responsable de la survenue d'un syndrome de pré éclampsie (Abitbol, Ober *et al.* 1977; Combs, Katz *et al.* 1993). Chez la femme, de nombreuses études ont montré qu'une inadéquation

entre les besoins du fœtus et les apports maternels entraînent des pré éclampsies (Boulanger and Flamant 2007).

Par contre, une hypoxie chronique excessive va entraîner un retard de croissance intra-utérin. Par exemple, une hypoxie subléthale à J12,5 chez la souris induit un retard de croissance intra-utérin en réduisant le poids foetal de 26% (Ream, Ray et al. 2008). L'hypoxie chronique induisant un retard de croissance intra-utérin altère également la réponse vasculaire aux agonistes adrénergiques et aux vasodilatateurs (Van der Sterren, Agren et al. 2009) .

Invasion endothéliale

La pré éclampsie semble induite par une anomalie survenue au cours d'une des deux étapes de l'invasion vasculaire trophoblastique du début du second trimestre. En effet le plasma sanguin de femmes pré éclamptiques inhibe in vitro les phénomènes d'invasion trophoblastique (Harris, Clancy et al. 2009).

Au décours de la nidation normale, le remodelage vasculaire placentaire dépend directement de l'invasion de la decidua et des artères spiralées utérines puis de la transformation de ces dernières par le cytotrophoblaste extravilleux. (Zhou, Fisher et al. 1997). Durant le développement placentaire normal, le cytotrophoblaste envahit les artérioles spiralées maternelles et les remodèle complètement pour former des vaisseaux à grande capacitance avec une faible résistance. L'invasion des artères spiralées utérines et du muscle utérin s'effectue en deux étapes successives.

La première étape est caractérisée par une première invasion des cellules du trophoblaste qui colonisent la lumière des artères spiralées utérines et forment des bouchons vasculaires appelés « plugs » présents jusqu'à la 13e semaine de grossesse. L'envahissement de la paroi vasculaire et le passage dans la lumière vasculaire des cellules du cytotrophoblaste s'accompagnent d'une différenciation des cellules

cytotrophoblastiques en cellules endothéliales. Cette modification du phénotype des cellules trophoblastiques en cellules endothéliales est appelée phénomène pseudovasculogénèse. Durant leur différenciation, les trophoblastes modifient leur profil d'expression de molécules d'adhésion, passant d'un phénotype épithélial (intégrines $\alpha 6\beta 4$, $\alpha V\beta 5$ et E-cadhérine) vers un phénotype endothélial (intégrines $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 5\beta 3$, PECAM et V-cadhérine), (Zhou, Damsky et al. 1993; Zhou, Fisher et al. 1997).

La deuxième étape est caractérisée par une seconde invasion à la 18^e semaine de grossesse. Ces deux étapes s'accompagnent d'une destruction des cellules musculaires lisses vasculaires et de la limitante élastique interne. Elles aboutissent au remodelage des artères spiralées utérines en leur donnant une large capacitance (diamètre vasculaire multiplié par quatre) et une perte d'élasticité (Zhou, Fisher et al. 1997).

Les biopsies du placenta en cas de pré éclampsie ont révélé une invasion trophoblastique inadéquate des artérioles déciduales maternelles conduisant à des vaisseaux étroits (Robertson, Brosens et al. 1967; Gerretsen, Huisjes et al. 1981). Une étude anatomopathologique de pièces d'hystérectomie faite juste après une césarienne pour pré éclampsie a été réalisée. Cette étude a montré que la profondeur d'invasion par les cellules trophoblastiques et la densité de ces cellules sont diminuées en cas de pré éclampsie (Kadyrov, Schmitz et al. 2003). Ainsi, c'est dans leur portion myométriale que les artères spiralées sont qualitativement le plus altérées que ce soit en cas de pré éclampsie ou en cas de RCIU d'origine vasculaire (Brosens, Dixon et al. 1977; Gerretsen, Huisjes et al. 1981; Meekins, Pijnenborg et al. 1994; Lyall 2002).

Par ailleurs, une absence d'expression par les cellules cytotrophoblastiques de molécules d'adhésions spécifiques des cellules endothéliales est observée chez les patientes ayant une pré éclampsie (Zhou, Damsky et al. 1993). Ainsi, l'atteinte est qualitative et quantitative. L'atteinte qualitative est plus souvent retrouvée au niveau décidual que myométrial :

Dans les retards de croissance, l'atteinte endothéliale est retrouvée dans 60% des cas au niveau décidual et dans 20% des cas au niveau myométrial (Khong, De

Wolf et al. 1986). D'autre part, il existe une corrélation entre le degré de sévérité du retard de croissance intra-utérin et les altérations qualitatives retrouvées (Gerretsen, Huisjes et al. 1981) .

L'histologie montre dans la pré éclampsie :

- de nombreux infarctus
- un rétrécissement scléreux des artérioles (De Wolf, Brosens et al. 1982; Khong, De Wolf et al. 1986)
- des lésions« d'athérosclérose aiguë » des artères spiralées utérines (Brosens 1964), caractérisées par une hyperplasie du manchon musculaire de la média, un infiltrat inflammatoire périvasculaire, des dépôts intra vasculaires de fibrine et des microthrombi.

Facteurs influançant l'invasion endothéliale

C'est le déroulement anormal de l'une des étapes du remodelage vasculaire de la nidation qui conduirait à l'ischémie placentaire et à la pré éclampsie. On considère que l'ischémie placentaire entraîne une production accrue par les cellules trophoblastiques et les macrophages foeto-placentaires de TNF-alpha et d'interleukine-1. Or ces deux cytokines ont un rôle dans l'activation et l'altération des cellules endothéliales. Ce qui a été prouvé est que l'hypoxie augmente in vitro la production de ces deux cytokines par des placenta humains à terme (Conrad and Benyo 1997).

VEGF / sFlt1

Des facteurs interviendraient dans les remodelages des artères spiralées par les cellules trophoblastiques. Il a été montré chez la souris qu'une hypoxie induit la production de Hypoxie Inductible Facteur (HIF) tels que le vascular endothelial

growth factor (VEGF), l'érythropoéitine (EPO), le transporteur de glucose de type 1 (GLUT1), l'insulin-like growth factor binding protein-1(IGFBP1) (Ream, Ray et al. 2008). Dans le modèle animal que représente le rat, il a été montré qu'une ligature des artères utérines induit un retard de croissance intra-utérin et une diminution du VEGF (Baserga, Bares et al. 2009).

Les facteurs de croissance les plus étudiés chez l'Homme sont les facteurs angiogéniques que sont le VEGF et le placental growth factor (PlGF)(Noris, Perico et al. 2005). En 2003, il a été mis en évidence une augmentation de la synthèse placentaire humaine de soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) pendant la pré éclampsie (Koga, Osuga et al. 2003) (Salahuddin, Lee et al. 2007). Cette augmentation est corrélée à la sévérité de la pré éclampsie (Chaiworapongsa, Romero et al. 2004) avec une normalisation en post-partum (Koga, Osuga et al. 2003). Il s'agit d'une protéine anti-angiogénique circulante qui lie puis inactive les deux protéines angiogéniques que sont le VEGF et PlGF (Maynard, Min et al. 2003). Cette voie est actuellement le centre d'un grand intérêt car l'administration exogène de sFlt-1 seul chez le rat est capable d'induire un syndrome voisin de la pré éclampsie (Maynard, Min et al. 2003).

Les activités du VEGF sont médiées par son interaction avec deux récepteurs tyrosine kinase de haute affinité : KDR (*kinase-insert region*) et Flt-1. Ces deux récepteurs sont sélectivement exprimés sur les cellules endothéliales (Dvorak 2002). sFlt-1 est une protéine endogène qui n'a plus de domaine cytoplasmique et transmembranaire, mais qui garde le domaine de liaison au ligand, VEGF .Le sFlt1 est en fait la forme soluble du récepteur du VEGF de type 1 aussi appelé sVEGF-1 (Kendall and Thomas 1993) (He, Smith et al. 1999). Le VEGF est un mitogène spécifique des cellules endothéliales Il semble que le VEGF permette une bonne perfusion du fœtus, son oxygénation, son apport alimentaire et sa croissance intra-utérine.(Laskowska, Laskowska et al. 2008).

La famille du VEGF et ses récepteurs ont un fonctionnement anormal prouvé dans les pré éclampsies compliquées de retard de croissance intra-utérin (Arroyo and Winn 2008)

s-Eng

La s-Eng est l'endoglobine soluble. C'est une glycoprotéine membranaire. C'est une partie du récepteur du TGF β .

Au cours des pré éclampsies, les concentrations circulantes de s-Eng commencent à augmenter six à dix semaines avant l'apparition des signes cliniques (Karumanchi and Lindheimer 2008) et chutent en post partum (Venkatesha, Toporsian et al. 2006) L'augmentation de sEng est plus marquée si la pré-éclampsie est plus sévère (Stepan, Kramer et al. 2007) (Jeyabalan, McGonigal et al. 2008).

Chez la femme , les changements de concentration notamment entre le premier et le deuxième trimestre de grossesse de la forme soluble de l'endoglobine (s-Eng), de la forme soluble du récepteur du VEGF de type 1 (sVEGF-1) , et du PlGF sont associés à un risque accru de pré éclampsie et d'hypotrophie foetale (Erez, Romero et al. 2008).

La s-Eng peut s'associer au TGF- β dont elle modulerait l'action sur l'activation de la eNOS (Endothelial Nitric Oxide Synthase); Nous détaillerons l'action de eNOS dans le prochain chapitre.

Les phénomènes d'ischémie /reperfusion

Table 3. Fetal gene expression changes in response to hypoxia.

Gene	Description	Function	Accession number	Gene expression		Fold Increase
				Normoxia	Hypoxia	
Igf1p1	Insulin-like growth factor binding protein-1	Growth restriction	NM_009041	0.20±0.06	0.89±0.20*	4.5x
Bnip3	BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 1, NIP3.	Apoptosis	NM_009760	0.22±0.03	1.27±0.09*	4.0x
Pfkfb3	6-phosphofructo-2-kinase/ fructose-2,6-bisphosphatase 3 (PFK-2)	Glycolysis	NM_133292	0.22±0.11	0.80±0.16*	3.6x
Vegfa	Vascular endothelial growth factor A (VEGF)	Vascularization	NM_009505	0.42±0.17	1.4±0.23*	3.3x
Glut1	Glucose transporter isoform 1, (Slc2a1)	Glucose transport	NM_011400	0.57±0.10	0.83±0.05*	1.6x
Epo	Erythropoietin	Hemoglobin synthesis	NM_007942	0.53±0.00	0.74±0.04*	1.4x
Igf1	Insulin growth factor 1	Cell growth	NM_010512	0.37±0.03	0.26±0.04	NS
Igf1R	Insulin growth factor 1 receptor	Cell growth	NM_010513	0.20±0.02	0.29±0.06	NS
Igf2	Insulin growth factor 2	Cell growth	NM_010514	0.58±0.10	0.45±0.02	NS
HIF1α	Hypoxia inducible factor 1α	Transcription factor	NM_010431	0.35±0.04	0.29±0.09	NS
HIF2α	Hypoxia inducible factor 2α (EPAS 1)	Transcription factor	NM_010137	0.23±0.00	0.27±0.06	NS
HIF1β	Hypoxia inducible factor 1β (ARNT)	Transcription factor	NM_007498	0.25±0.02	0.22±0.05	NS

(Ream, Ray et al. 2008).

Les altérations placentaires de type perfusion vasculaire altérée/ischémie génèrent des stress oxydatifs (Hung 2007) :

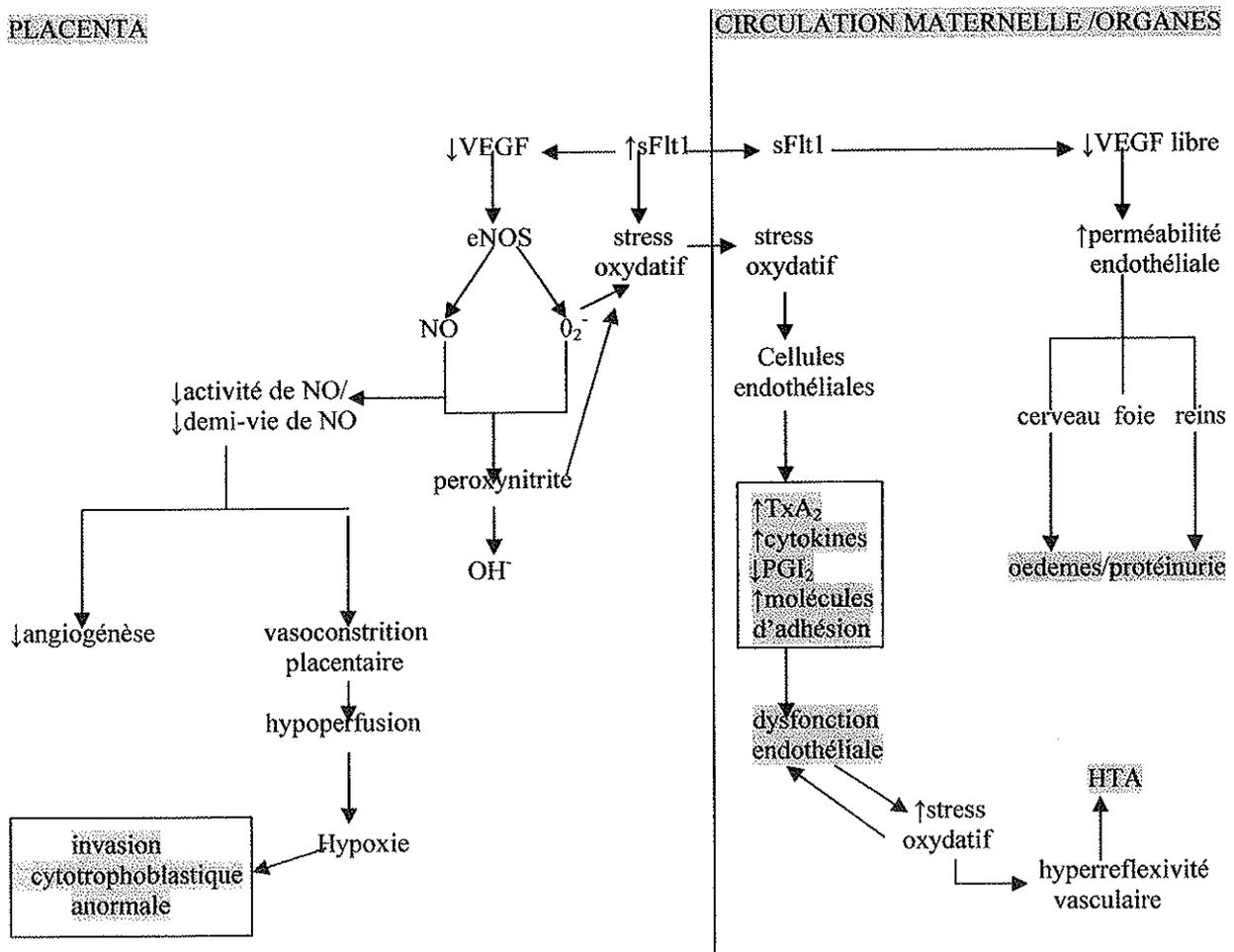
- La sensibilité endothéliale au calcium est augmentée ; plus particulièrement, les protéines chaperonnes dépendantes du calcium telles que les glucose-related protein 78 (GRP78) voient leur fonctionnement perturbé (Burton, Yung et al. 2009).
- La production locale de monoxyde d'azote (NO) est augmentée (Baylis, Beinder et al. 1998).
- Il y a également une augmentation de la production locale des substances proagrégantes et vasoconstrictrices telles que le thromboxane A2 (TxA2), l'endothéline1, la sérotonine.
- Il y a une diminution des substances anti-agrégantes et vasodilatatrices telles que les prostaglandines
- La sensibilité du muscle lisse vasculaire au GMPc est diminuée et donc il y a une diminution de la réponse vasodilatatrice.(Suzuki, Hattori et al. 2002).

La thromboxane A2 entraînerait l'expression accrue de cyclooxygénase-2, ceci provoquerait une vasoconstriction qui pourrait être responsable de l'hypertension dans la pré éclampsie. Les taux élevés de radicaux libres et de peroxylipides constatés dans la pré éclampsie pourraient également avoir un rôle dans l'apparition de l'hypertension (Suzuki, Hattori et al. 2002).

Les dérivés oxygénés et en particulier les anions superoxydes (O₂⁻) participent à l'activation de l'endothélium, et des leucocytes . De plus, l'augmentation des peroxylipides conduit à la libération de radicaux libres qui pourraient inactiver le NO. Or le NO a une action vasodilatatrice (Roberts and Hubel 2004). Parallèlement, une diminution plasmatique des antioxydants comme la vitamine E a été observée. Ces modifications renforcent l'importance du niveau redox

De plus, l'élévation des peroxylipides circulants induit l'expression de ICAM-1. Il s'agit d'une molécule d'adhésion augmentée dans la prééclampsie. Cette augmentation passe par un mécanisme de transcription nucléaire médié par NFκB.

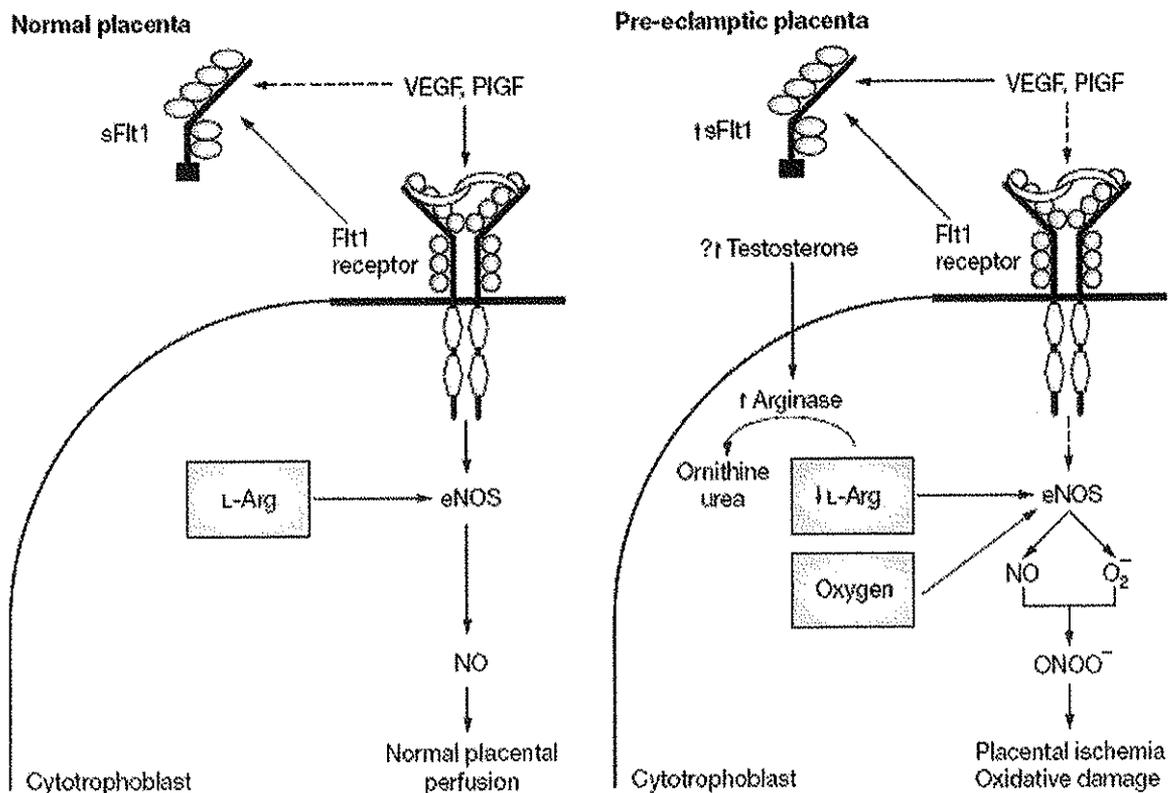
Cette surexpression de ICAM-1 entraîne un renforcement des phénomènes d'adhérence des monocytes aux cellules endothéliales, ainsi qu'un afflux de nombreux macrophages .Au niveau des espaces intervillos, ils induisent un excès de radicaux libres, nocifs pour l'endothélium. C'est un cercle vicieux. La formation de dérivés stables des peroxylipides participerait à la généralisation du phénomène avec l'apparition de manifestations systémiques. Ainsi, le stress oxydatif peut être proposé comme un lien entre l'ischémie placentaire et les manifestations vasculaires systémiques (Walsh, Vaughan et al. 2000) (Wruck, Huppertz et al. 2009).



organigramme d'après (Noris, Perico et al. 2005).

L'eNOS est une famille d'isoenzymes qui synthétisent le NO à partir de l'acide aminé L-arginine (L-Arg)(Moncada and Higgs 1993). L'eNOS est retrouvé dans les villosités (Baylis, Beinder et al. 1998) et au niveau des cellules trophoblastique en dehors des villosités (Thomson, Telfer et al. 1997; Martin and Conrad 2000) (Eis, Brockman et al. 1995) (Orange, Painter et al. 2003). Le NO régule l'activité des métalloprotéases matricielles de type 2 et 9 (MMP2 et MMP9). MMP2 et MMP4 sont des gélatinases-collagénases de type IV,elles sont impliquées dans le remodelage de la matrice extracellulaire. Elles sont nécessaires à l'invasion pour l'implantation embryonnaire (Novaro, Colman-Lerner et al. 2001). La MMP2 joue également un rôle dans la diminution de la sensibilité du muscle lisse des petites artères ; cette action passe par l'activation du récepteur NO dépendant de l'endothéline B endothéliale.(Davison, Homuth et al. 2004).

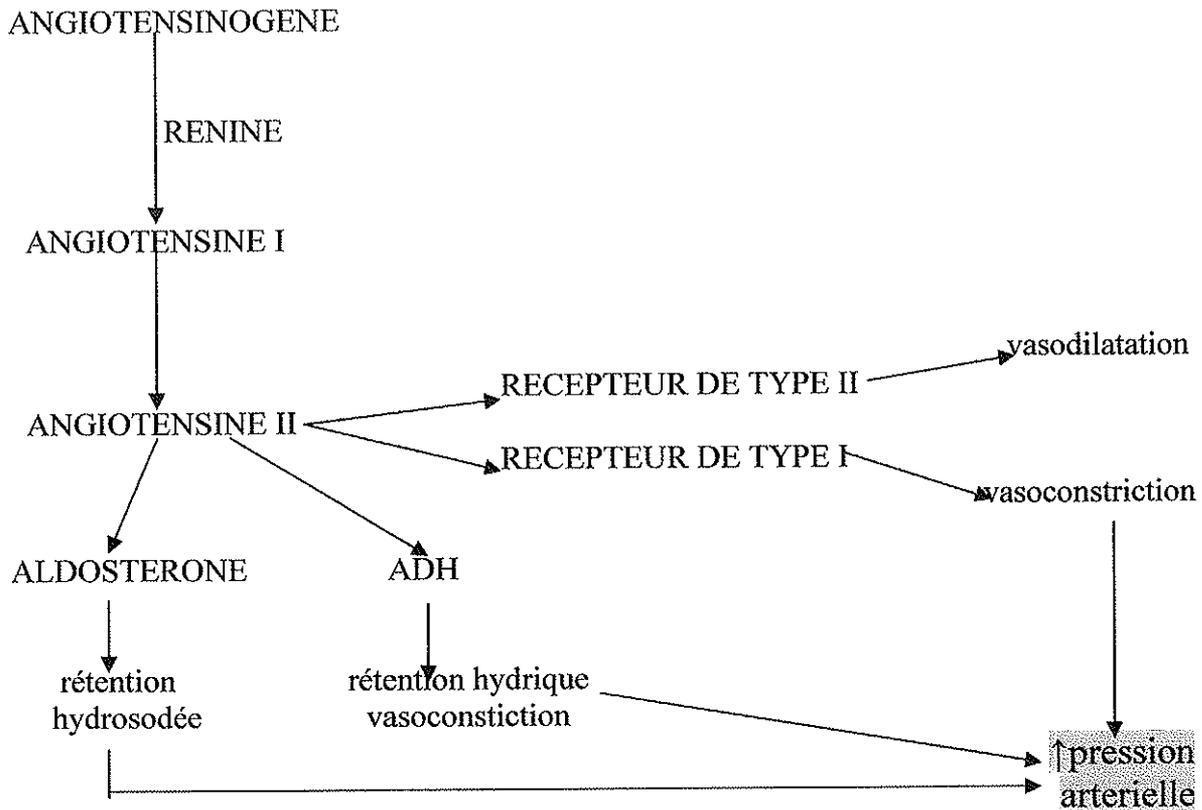
Il a été prouvé in vitro que le NO joue un rôle dans l'angiogénèse et dans la migration trophoblastique (Dunk, Shams et al. 2000). L'action de NO est couplée à celle de Flt1 (Ahmed, Dunk et al. 1997).et à celle de la VE-cadherin (Chang, Chang et al. 2005).



shéma de (Noris, Perico et al. 2005)

Le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA)

Le système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA) est une clef de la régulation tensionnelle générale.



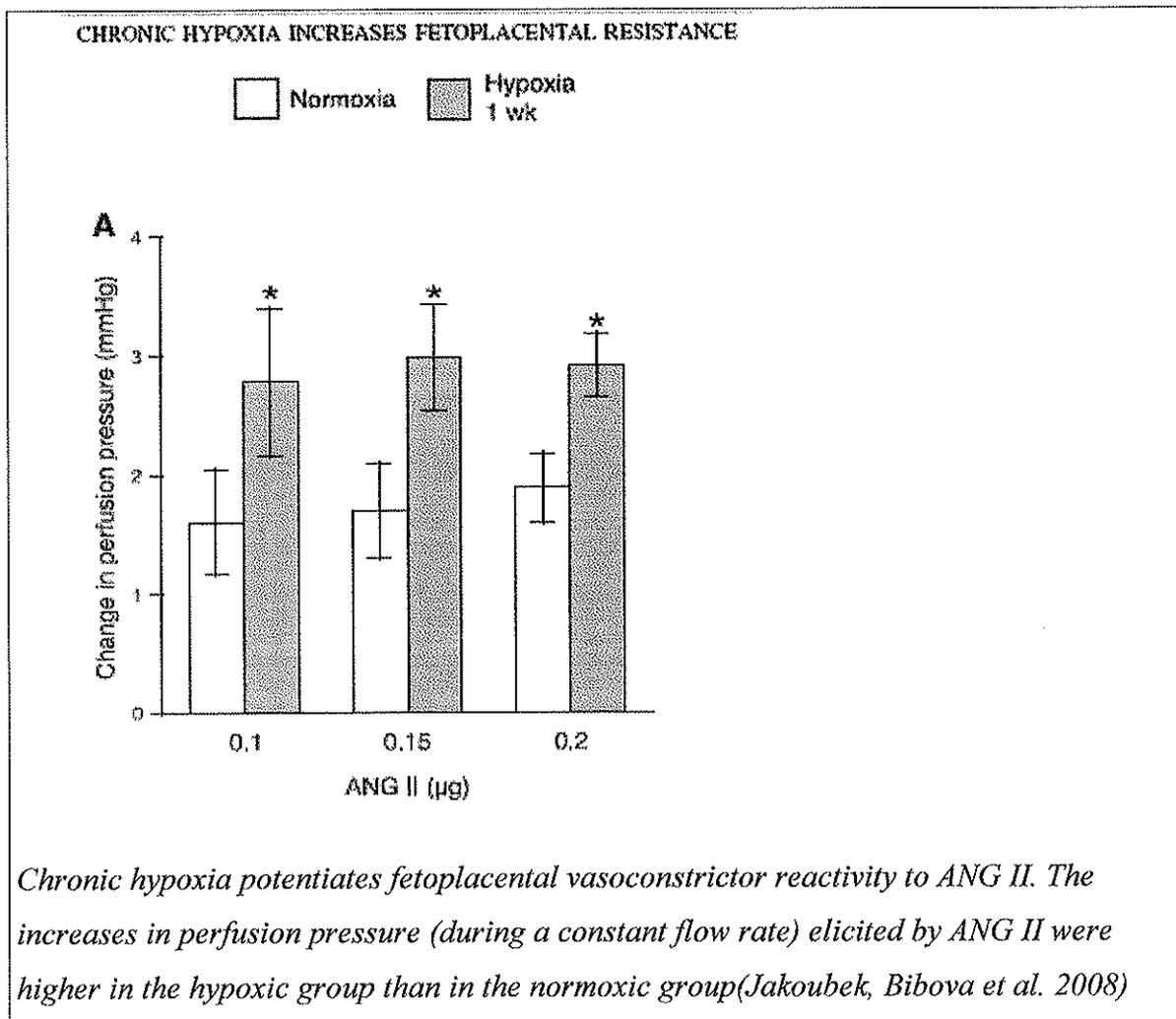
Les taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine II et d'aldostérone sont augmentés lors des grossesses normales par rapport à l'état basal. Le système rénine/angiotensine/aldostérone est présent et actif au niveau de l'interface materno-foetale (Skinner, Lumbers et al. 1972; Poisner 1998)

Modifications du SRAA en cas de pré éclampsie ou de RCIU vasculaire

Des altérations de ce système rénine/angiotensine/aldostérone ont été retrouvées dans les R.C.I.U. (Xia, Wen et al. 2002) (Bedard, Sicotte et al. 2005). Chez la rate,

pendant la grossesse il y a une augmentation de la sensibilité aux diminutions du Na^+ dans les tissus sensibles à l'angiotensine II. Les récepteurs de l'angiotensine II seraient par cette voie impliqués dans des retards de croissances ainsi induits par un déficit en Na^+ (Bedard, Sicotte et al. 2005).

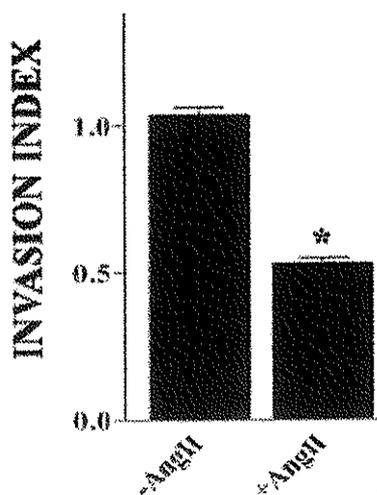
Comme nous l'avons vu plus haut, l'hypoxie chronique est une clef de voûte dans le développement d'un RCIU en induisant une hypoperfusion chronique (Fowden, Giussani et al. 2006) (Myatt 1992) (Poston, McCarthy et al. 1995) (Reynolds, Caton et al. 2006). L'hypoxie chronique augmente d'environ 75% la sensibilité vasculaire à l'action vasoconstrictive de l'angiotensine II (Jakoubek, Bibova et al. 2008).



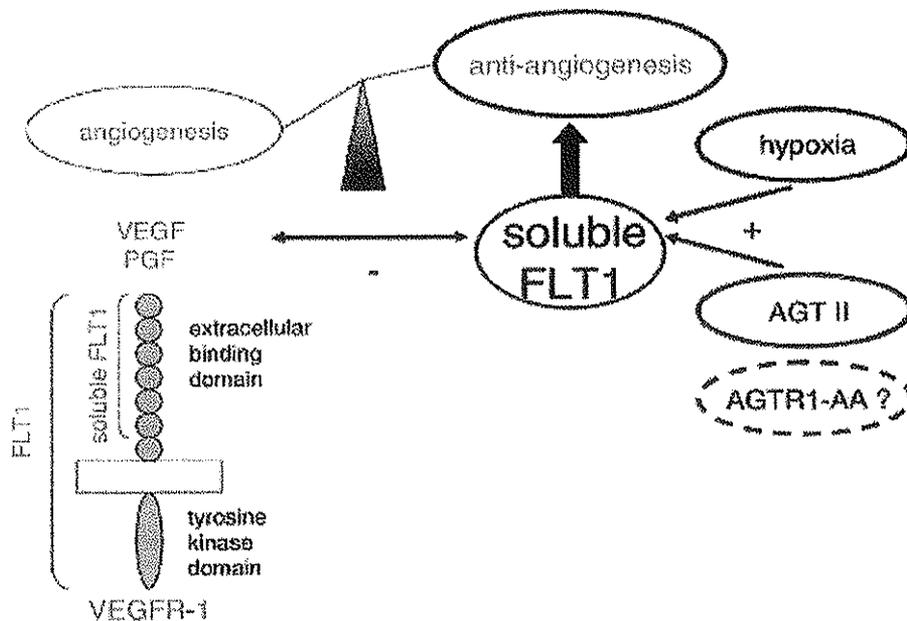
Lors des pré éclampsies, il a été retrouvé :

- un taux de rénine, angiotensine II et d'aldostérone diminué jusqu'à atteindre le taux des patientes non enceintes
- une augmentation de la sensibilité vasculaire à l'action de l'angiotensine II. La thromboxane et l'endothéline d'origine endothéliale augmentent la sensibilité vasculaire à l'action de l'angiotensine et donc favorisent la vasoconstriction. L'augmentation de la sensibilité vasculaire à l'action de l'angiotensine II pourrait être secondaire à une surexpression du récepteur à la bradykinine (B2) Cette surexpression conduirait à une hétérodimérisation des récepteurs de B2 avec le récepteur de type I de l'angiotensine II (AT1). Et c'est ce récepteur qui augmenterait la réponse à l'angiotensine II in vitro (AbdAlla, Lothar et al. 2001).
- une diminution moins marquée de l'aldostérone que de la rénine. Un ratio aldostérone /rénine élevé aurait un effet délétère sur la perfusion utérine et un rôle important dans la physiopathologie de la pré éclampsie (Kim, Lim et al. 2008).

Le SRAA a donc un rôle clef dans l'invasion trophoblastique et plus particulièrement, l'angiotensine II.



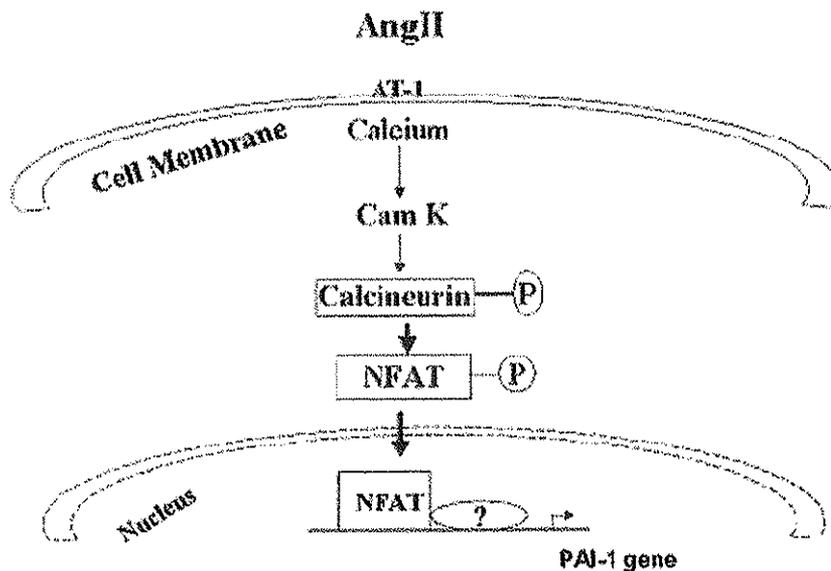
AT1 receptor activation and trophoblast invasion, Matrigel invasion assay was performed to evaluate trophoblast cell invasion of control (A) and Ang II (100 nM)-treated cells (B) after 24 h. (Xia, Wen et



Imbalance between angiogenic factors vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PGF) binding to the VEGF receptor-1 (Flt1) and the antiangiogenic factor soluble FLT1. VEGF and PGF are effectively inhibited by soluble FLT1 through binding of the circulating peptides. Release of soluble FLT1 can be triggered by either hypoxia or AGT II stimulation. (Stepan, Faber et al. 2006).

AGT II : angiotensine II ; AGTR1-AA : auto-anticorps anti recepneur de l'angiotensine II de type 1.

D'autre part, l'angiotensine II va, en se fixant à son récepteur de type 1, augmenter l'expression du gène de PAI 1 (Nakamura, Nakamura et al. 2000) (Motojima, Ando et al. 2000) (Ahn, Morishita et al. 2001). Or, l'augmentation de la synthèse et de la sécrétion de PAI 1 est associée à une diminution de l'invasion trophoblastique (Estelles, Gilabert et al. 1990). PAI-1 est principalement produit par l'endothélium mais il est aussi sécrété par d'autres tissus tels que le tissu adipeux.



A model for the calcineurin-dependent transcriptional activation pathway in trophoblasts following AT1 receptor activation by Ang II. AT1 receptor activation leads to elevation of intracellular Ca²⁺ and activation of calcineurin in cytoplasm. Calcineurin dephosphorylates NFAT, resulting in its translocation to the nucleus, where it interacts with placental transcription factors to activate gene transcription. 24606 Regulation of Trophoblast PAI-1 Synthesis and Secretion by Ang II (Xia, Wen et al. 2002).

PAI-1 inhibe les serine protéases et l'urokinase et par conséquent il est un inhibiteur de la fibrinolyse, le mécanisme physiologique de lyse de caillots sanguins. En cas d'inflammation, lorsque de la fibrine est déposée dans le tissu, PAI-1, semble jouer un rôle important dans la progression vers une fibrose (formation pathologique de tissu conjonctif). L'angiotensine II augmente la synthèse de PAI-1, ainsi elle accélère le développement de l'athérosclérose (Elokda, Abou-Gharbia et al. 2004) des lésions « d'athérosclérose aiguë » des artères spiralées utérines sont présentes dans la pré éclampsie (Brosens 1964).

THESE DE L'ETIOLOGIE INFLAMMATOIRE

Des phénomènes inflammatoires centrés sur les interactions entre l'endothélium et les leucocytes sont au centre de la genèse de la placentation et des manifestations systémiques, généralisées, notamment hémodynamiques, qui caractérisent une grossesse. Pendant la grossesse normale, plusieurs marqueurs de l'inflammation sont élevés, comme le fibrinogène et la CRP. La réponse inflammatoire augmente et présente un pic au troisième trimestre de la grossesse normale, impliquant des adaptations métaboliques telles que stress oxydant, hyperlipidémie, résistance à l'insuline (Borzychowski, Sargent et al. 2006).

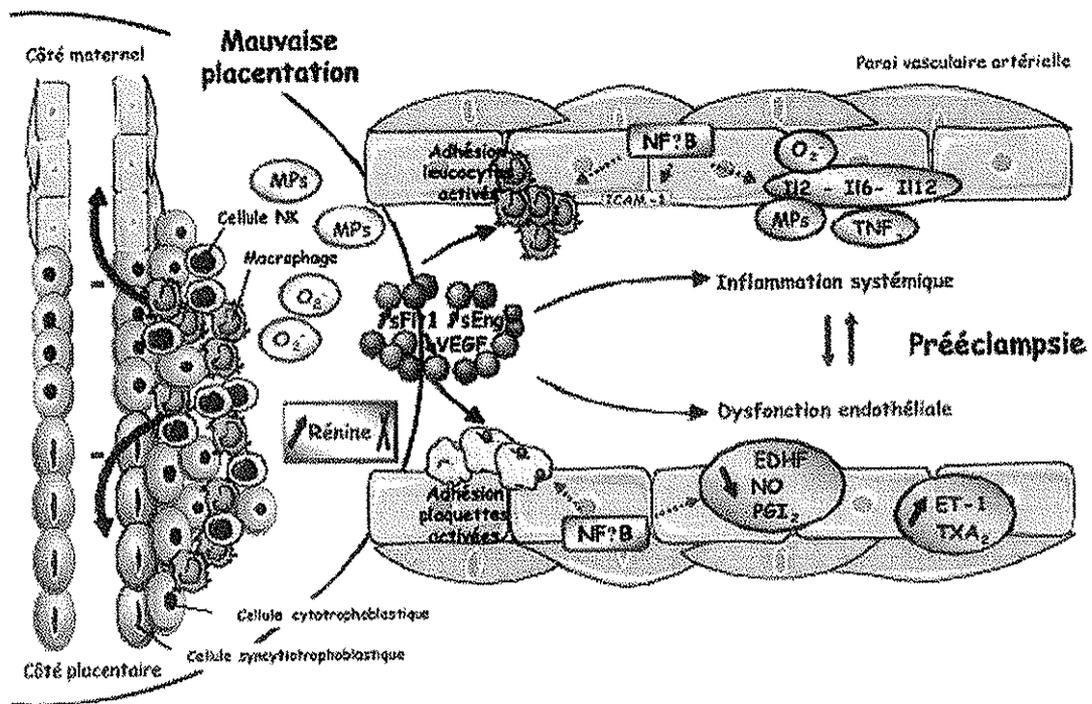
Quand cette inflammation devient exagérée, elle donne lieu à un déséquilibre systémique néfaste qui caractérise la pré éclampsie (Davison, Homuth et al. 2004). En effet, des polynucléaires neutrophiles et des monocytes activés sont présents dans la pré éclampsie. Expérimentalement, de faibles doses d'endotoxines induisent chez les rates une pré éclampsie (Sakawi, Tarpey et al. 2000). C'est l'interaction entre les leucocytes et l'endothélium d'une part et le muscle lisse vasculaire qui induirait une dysfonction vasculaire placentaire (Roberts, Taylor et al. 1989). Beaucoup de travaux ont mis en évidence pendant la pré éclampsie :

- des marqueurs d'activation cellulaire circulant accrus au niveau de l'endothélium tels que le facteur von Willebrand, l'endothéline, la thrombomoduline, la fibronectine.
- des phénomènes inflammatoires au sein du muscle lisse avec notamment l'activation du facteur nucléaire kappa B (NFkB), l'expression accrue de la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) et d'interleukines. (Shah and Walsh 2007) (Damsky, Fitzgerald et al. 1992) (Damsky, Librach et al. 1994) (Fisher and Damsky 1993).

Le complément serait également impliqué dans cette réponse inflammatoire (Redman and Sargent 2003).

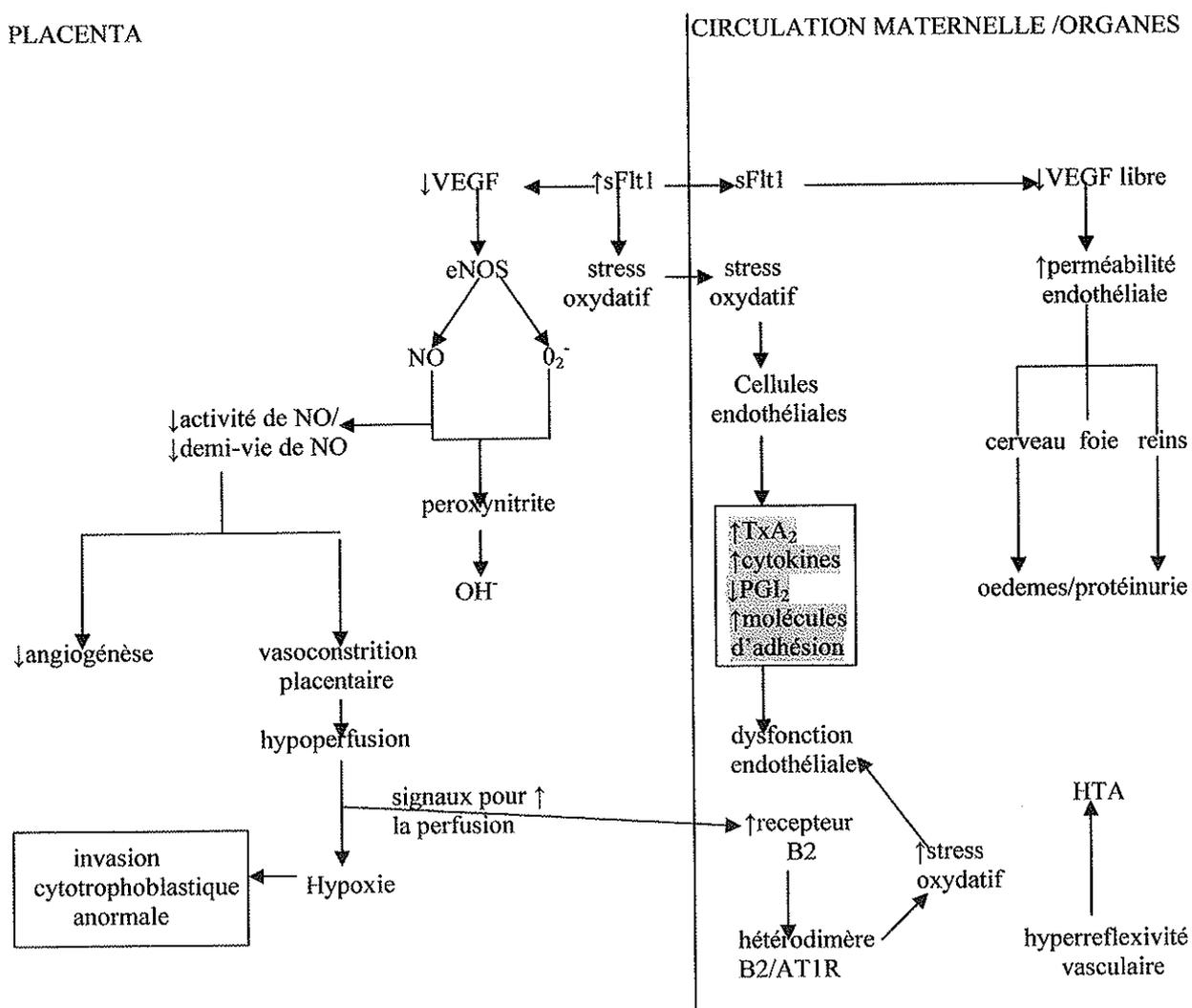
L'activation des polynucléaires neutrophiles et des monocytes est prépondérante au niveau de la circulation placentaire. Cette activation concerne les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes et les monocytes (Meziani, Tesse et al. 2006)

L'expression des molécules d'adhésion leucocytaire dans leur forme membranaire est augmentée dans la pré-éclampsie. Elles élèvent les concentrations sériques des produits de la dégranulation des neutrophiles : élastase, lactoferrine, leucotriènes et dérivés superoxydes. Plusieurs études montrent une élévation sérique spécifique de la E sélectine, de VCAM-1, et de ICAM-1 3 à 15 semaines avant le début des signes cliniques. Plusieurs cytokines (TNF α , IL2, IL6, IL12) et les formes solubles de leurs récepteurs sont élevées dans la prééclampsie et semblent impliquées dans l'activation de la cellule endothéliale. De plus, in vitro, le TNF α diminue la mobilité des cellules trophoblastiques, suggérant ainsi qu'il puisse altérer la régulation des phénomènes d'invasion (Meziani, Tesse et al. 2006)



(Meziani, Tesse et al. 2006)

L'hypothèse du mécanisme inflammatoire n'est pas incompatible avec l'hypothèse vasculaire ; et même ces hypothèses se complètent. En effet, les substances vasoactives comme le NO amplifient les phénomènes d'adhésion et d'inflammation et ont été largement étudiées dans la pré éclampsie à la fois in vitro et in vivo . (Damsky, Fitzgerald et al. 1992; Fisher and Damsky 1993; Damsky, Librach et al. 1994)



organigramme d'après (Noris, Perico et al. 2005).

THESE DE L'ETIOLOGIE IMMUNOLOGIQUE

C'est la thèse selon laquelle la pré éclampsie serait secondaire à une réaction immunitaire maternelle induite par le fait que le foetus est assimilable à une allogreffe. Un argument est le fait que la concentration d'ADN foetal retrouvé dans le sang maternel est plus élevé chez les patientes pré éclamptiques (Karina, Tomasz et al. 2009) (Sifakis, Zaravinos et al. 2009).

Des microparticules du placenta ont été retrouvées dans le sang circulant maternel (Redman and Sargent 2007). Elles sont aussi appelées microvillosités du syncytiotrophoblaste (Boulanger and Flamant 2007). Ces microparticules sont des vésicules membranaires provenant de différents types de cellules. Elles sont composées de phospholipides et de différentes protéines. Elles proviennent essentiellement de l'endothélium et des plaquettes (Bretelle, Sabatier et al. 2003) .

Les microvillosités du syncytiotrophoblaste constituent un support d'échange d'information entre cellules (Bretelle, Sabatier et al. 2003). Elles participeraient ainsi au phénomène de tolérance de la greffe semi-allogénique que représente un foetus au sein d'un organisme maternel. En effet ces microparticules sont d'origine foetale et elles circulent dans le sang maternel. Elles jouent le rôle d'antigène induisant la formation d'allo-anticorps par l'organisme maternel (Meziani, Tesse et al. 2008).

Les fonctions des microparticules ne sont clairement identifiées que *in vitro*. *In vitro*, des microparticules issues de femmes pré éclamptiques ont un tropisme vasculaire, laissant entrevoir leur rôle pro-inflammatoire, qui se traduit essentiellement par une production accrue de NO et d'au moins un facteur vasoconstricteur COX-2-dépendant, la 8-iso-prostaglandineF2a. L'élévation des microparticules participerait à la fois aux modifications du système de coagulation et aux mécanismes de la réaction inflammatoire (Meziani, Tesse et al. 2006).

A PROPOS DU SYSTEME HLA

La grossesse correspondrait à un état physiologique d'allogreffe HLA semi compatible. Cette réaction serait notamment dépendante des spécificités des antigènes human leucocyte antigen (HLA) paternels.

De nombreux arguments épidémiologiques laissent penser que le degré d'exposition aux antigènes du père et notamment à son sperme jouerait un rôle important dans les phénomènes de tolérance immunitaire. Le risque de pré éclampsie apparaît augmenté chez les patientes primipares (maladie de la première grossesse) ou multipares avec un nouveau procréateur ou après l'usage prolongé de préservatifs (Dekker 2002). La réponse immunitaire maternelle dirigée contre les antigènes paternels exprimés à la surface des cellules trophoblastiques est soit de nature directe à médiation cellulaire avec les lymphocytes T CD8 cytotoxiques et les cellules natural killer (NK), soit indirecte par l'intermédiaire des anticorps (Le Bouteiller and Tabiasco 2006). Les cellules cytotrophoblastiques qui participent à la vascularisation placentaire n'expriment pas à leurs surfaces les molécules HLA de classe II ni les molécules HLA-A et HLA-B de classe I. Seules sont exprimées les molécules de classe I, HLA-E, HLA-G, HLA-C et parmi celles-ci, seul l'antigène HLA-C est polymorphe. (Boulanger and Flamant 2007) C'est ce polymorphisme qui peut induire la possibilité d'un processus immunitaire au sein du complexe maternofoetal. Le remodelage vasculaire placentaire physiologique nécessite une interaction entre les cellules NK utérines et les cellules trophoblastiques embryonnaires exprimant les antigènes du système HLA-C paternel à leur surface. Le défaut de cette coopération pourrait favoriser la pré éclampsie. Hiby *et al.* ont en effet montré qu'il existait une augmentation significative du risque de pré éclampsie lorsque coexistent :

- un génotype maternel AA correspondant à une inactivation des killer inhibitory receptor (KIR) situés sur les cellules NK

- et l'haplotype HLA-C2 paternel exprimé par les cellules trophoblastiques (Hiby, Regan et al. 2008).

Pendant la pseudovasculogénèse les trophoblastes modifient leur profil d'expression de molécules d'adhésion, passant d'un phénotype épithélial (intégrines $\alpha 6\beta 4$, $\alpha V\beta 5$ et E-cadhérine) vers un phénotype endothélial (intégrines $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 5\beta 3$, PECAM et V-cadhérine) (Zhou, Damsky et al. 1993) (Zhou, Fisher et al. 1997). La différenciation des trophoblastes pendant l'invasion trophoblastique implique la modification d'expression de plusieurs classes de molécules, incluant les molécules de classe Ib du complexe majeur d'histocompatibilité, HLA (Damsky, Fitzgerald et al. 1992) (Damsky, Librach et al. 1994) (Fisher and Damsky 1993). On en revient donc au fait que ce sont des anomalies de l'invasion trophoblastique qui induisent pré éclampsie et retard de croissance vasculaire.

A PROPOS DES ANTICORPS ANTI RECEPTEURS

DE L'ANGIOTENSINE II

DE TYPE 1

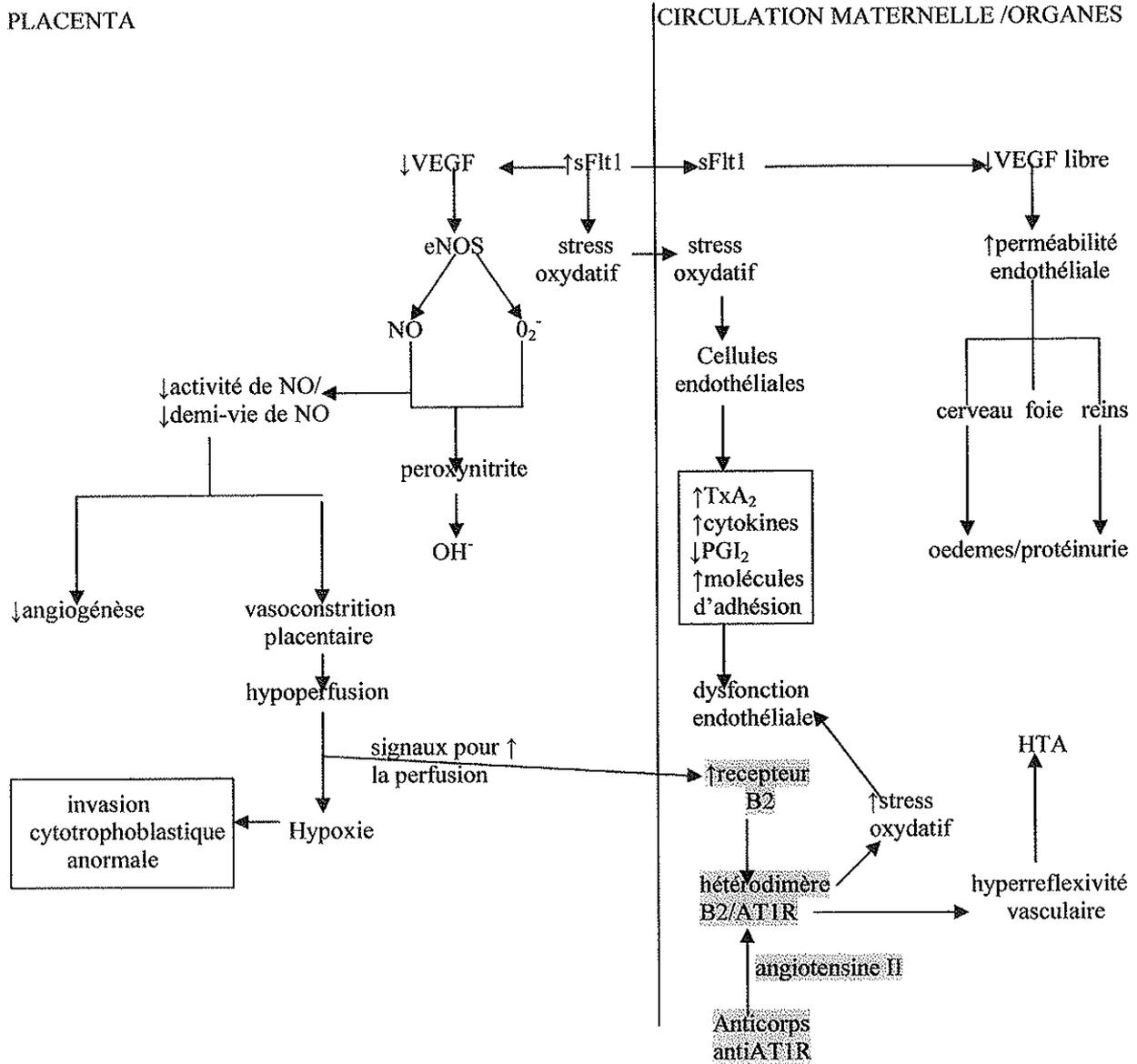
Depuis plusieurs années de nombreuses études ont montré une altération du système rénine/angiotensine au sein de groupes de patientes présentant une pré-éclampsie ou un R.C.I.U. (Xia, Wen et al. 2002) (Galao, de Souza et al. 2004). (Zhang, Varner et al. 2003).

En 1999, Wallukat *et al* ont mis en évidence la présence des anticorps anti-recepteurs de type1 de l'angiotensineII dans le serum de patientes atteintes de pré-éclampsie et ils ont montré que ces anticorps n'étaient pas détectables lors des grossesses normales ou lors des grossesses associées à une hypertension essentielle. Depuis, plusieurs études ont mis en évidence la présence d'Ac antiAT1R dans le sérum de patientes développant une pré-éclampsie, ces anticorps n'étant pas retrouvés chez les patientes n'ayant pas présenté de complication obstétricale (Stepan, Faber et al. 2006) . De plus des Ac anti-AT1R ont été retrouvés au second trimestre de la gestation lors de grossesses qui vont se compliquer secondairement de RCIU (Walther, Wallukat et al. 2005; Walther, Wessel et al. 2005).

Chez la souris, l'injection des antiAT1R purifiés issus du sérum de patiente pré-éclampsique induit une pré-éclampsie franche (Zhou, Zhang et al. 2008) .

Ces anticorps sont dirigés contre le deuxième domaine extracellulaire du récepteur de type 1 de l'angiotensine II. Ces anticorps ont un rôle agoniste au niveau des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II (Wallukat, Homuth et al. 1999). Ces

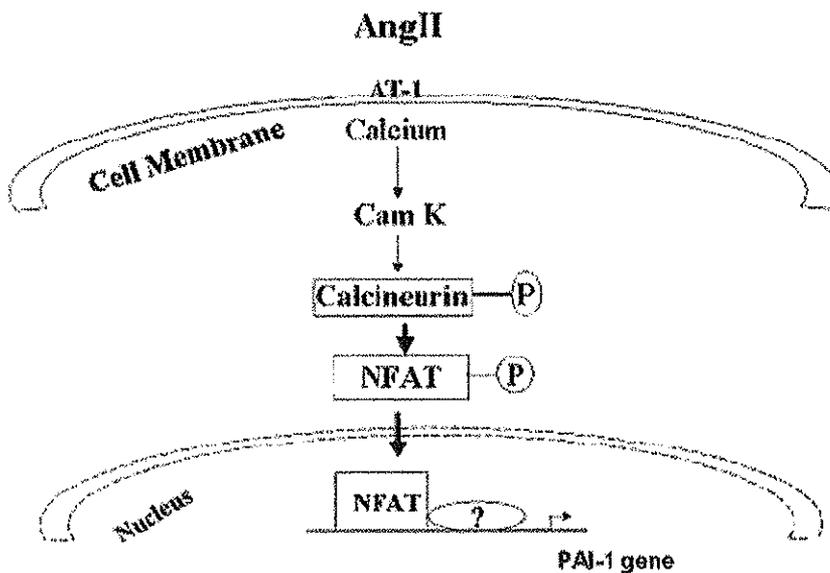
anticorps stimuleraient le récepteur AT1 et participeraient ainsi aux lésions vasculaires (Dechend, Homuth et al. 2000; Xia, Wen et al. 2003). Plusieurs études réalisées *in vitro* ont montré que les Ac antiAT1R peuvent induire des réponses corrélées à des troubles tensionnels ou à des anomalies de la migration trophoblastique (Herse, Staff et al. 2008).



Il semblerait que ces anticorps agissent en synergie avec d'autres protéines comme le sFlt-1, pour induire une dysfonction endothéliale généralisée (Zhou, Ahmad et al. 2008).

Il a été montré que ces anticorps pouvaient stimuler la NADPH oxydase des trophoblastes et des cellules vasculaires musculaires lisses. La NADPH oxydase pourrait être une source importante de l'élévation de ROS (reactive oxygen species) retrouvée dans la pré-éclampsie (Dechend, Homuth et al. 2000).

Les antiAT1R induisent une libération par les cellules du muscle lisse vasculaire de calcium ionisé (Ca^{2+}). Le calcium est ainsi un médiateur pour les actions de ces antiAT1R (Xia, Wen et al. 2002)



A model for the calcineurin-dependent transcriptional activation pathway in trophoblasts following AT1 receptor activation by Ang II. AT1 receptor activation leads to elevation of intracellular Ca^{2+} and activation of calcineurin in cytoplasm. Calcineurin dephosphorylates NFAT, resulting in its translocation to the nucleus, where it interacts with placental transcription factors to activate gene transcription. 24606 Regulation of Trophoblast PAI-1 Synthesis and Secretion by Ang II (Xia, Wen et al. 2002).

DEPISTAGE

Il n'existe pas de test pré symptomatique utilisable.

- **Pour la pré éclampsie, le diagnostic repose sur l'apparition des symptômes : l'apparition d'une protéinurie de plus de 0,3g/24h et d'une hypertension artérielle de plus de 140/90 mmHg au-delà de 20 semaines d'aménorrhées.**
- **Pour le RCIU le diagnostic repose sur la mesure anténatale (par échographie) ou post-natale d'un poids ou d'un périmètre abdominal en dessous du 10^{ème} percentile, 5^{ème} voire du 3^{ème} percentile pour l'âge gestationnel selon les auteurs (Bernstein, Horbar et al. 2000; Goffinet, Aboulker et al. 2001; Kyrklund-Blomberg, Gennser et al. 2001). La mesure de la hauteur utérine, partie intégrante de l'examen obstétrical de routine est un signe d'appel si elle est diminuée mais c'est un moyen de dépistage tardif et peu sensible (40%) (Jensen and Larsen 1991). L'étiologie vasculaire est retenue devant au moins un élément parmi :**
 - **l'absence d'argument pour une autre étiologie.**
 - **la présence d'une pathologie à composante vasculaire chez la mère.**
 - **la présence de lésions vasculaires à l'examen anatomopathologique du placenta donc le diagnostic est confirmé à distance de la naissance de l'enfant.**

Les traitements sont uniquement symptomatiques et se limitent à la prévention des complications (Fetsch and Bremerich 2008). Ils ne permettent pas toujours d'éviter un accouchement prématuré pour raisons maternelles (risque cérébro-vasculaire, pronostic vital) ou fœtales (souffrance foetale aigue ou sévère).

De nombreuses recherches sont donc réalisées pour permettre un dépistage précoce de la prééclampsie et du RCIU d'origine vasculaire. Ceci pourrait permettre d'envisager une prise en charge pré-symptomatique donc plus efficace.

LES MESURES DOPPLER

Le doppler a l'avantage d'être un moyen d'exploration non invasif. L'exploration Doppler permet d'estimer les résistances vasculaires par l'étude des spectres de vélocité des flux sanguins. Trois sites vasculaires artériels sont principalement étudiés :

- Les artères utérines maternelles
- L'artère ombilicale et le canal d'Arantius
- Les artères cérébrales.

Artères utérines maternelles

Il a montré que dans les grossesses compliquées de RCIU, à 29 semaines d'aménorrhée, 73 % des dopplers des artères utérines sont pathologiques (Uzan, Uzan et al. 1991). De nombreuses études ont mis en évidence qu'une perturbation du Doppler utérin est associée à plus de complications gravidiques telles que la pré-éclampsie ou le RCIU sévère sans en prévoir cependant le délai d'apparition (Caforio, Testa et al. 1999) (Rampello, Frigerio et al. 2009). Ainsi il a été montré que la persistance d'un notch diastolique, lors de la mesure du doppler utérin, après 24 SA est associé à un risque de pré éclampsie multiplié par 6 (Chien, Arnott et al. 2000). De plus, une méta analyse regroupant 74 études a montré qu'en ce qui concerne le doppler utérin c'est l'index de pulsatilité artériel qui a la meilleure valeur prédictive (Barton and Sibai 2008).

Néanmoins ce test de dépistage n'est pas assez performant pour être utilisable en pratique. Par exemple en ce qui concerne la pré-éclampsie, pour être valable, un test de dépistage doit avoir un likelihood ratio positif (LR+) supérieur à 10 et un likelihood ratio négatif (LR-) inférieur à 0,10 (Deeks and Altman 2004). Or une méta analyse a permis de déterminer que le LR+ du doppler est de 3,5 et le LR- est de 0,46 (Cnossen,

Vollebregt et al. 2008). Donc, ces dopplers ne peuvent pas être utilisés en dépistage de masse.

Par contre, ils pourraient être utilisés dans les populations à risque (Poon, Kametas et al. 2008) car ils ont une bonne valeur prédictive négative ; mais il n'y a pas d'étude suffisamment puissante pour le prouver (Cnossen, Vollebregt et al. 2008).

Artère ombilicale

Le doppler ombilical est intéressant au 3e trimestre pour sélectionner les foetus à risque de retard de croissance intra-utérin (RCIU). Le doppler ombilical a une excellente valeur prédictive négative et une excellente spécificité (70-90 % selon les auteurs), mais par contre la sensibilité est moyenne (55 à 85 % selon les auteurs). L'altération du doppler ombilical est corrélée à une élévation du pourcentage de RCIU, et de souffrance foetale laquelle est une conséquence de la pré éclampsie. L'altération du doppler ombilical apparaît 4 à 6 semaines avant l'apparition du retard de croissance. (Goffinet, Paris-Llado et al. 1997; Goffinet, Paris et al. 1997; Goffinet, Paris et al. 1997; Goffinet, Rozenberg et al. 1997). Du fait de sa mauvaise sensibilité, le doppler ombilical n'a une utilité démontrée que dans les populations à risque (Alfirevic and Neilson 2004).

Canal d'Arantius

Plusieurs études ont permis de mettre en évidence qu'une altération du doppler au niveau du canal d'Arantius chez un foetus avec RCIU est associée à un risque accru de mort périnatale (Ozcan, Sbracia et al. 1998) (Hecher, Campbell et al. 1995; Senat, Schwarzler et al. 2000) (Baschat, Gembruch et al. 2000). La mesure de ce doppler a donc un rôle dans l'évaluation de la sévérité du RCIU mais ne présente pas d'intérêt en dépistage ; et ce d'autant plus que la mesure de ce doppler est extrêmement opérateur dépendant (Baschat, Gembruch et al. 2003).

Artères cérébrales

En cas d'hypoxie chronique, il existe un phénomène de redistribution du flux sanguin chez le fœtus avec une vasodilatation dans les territoires nobles (cerveau, surrénales et myocarde) afin de les privilégier. Ainsi, il existe une association étroite entre un doppler cérébral pathologique et la survenue d'une acidose et un risque accru de mort périnatale. Donc le doppler cérébral est un élément tardif ; il devient pathologique après la cassure de la courbe de croissance. Ce n'est donc pas un moyen de dépistage (Mari and Deter 1992).

DEPISTAGE BIOLOGIQUE

Il apparait, coome nous l'avons vu, que la recherche d'un dépistage permettrait d'envisager une meilleure prise en charge des patiente. De ce fait de nombreuses études ont été mises en place. Nous distinguerons les études prometteuses de celles plus dicutées que nous présenterons simplement.

PARAMETRES PROMETTEURS

sFLT1

Il est dosable bien avant l'apparition des symptômes dans la pré éclampsie (Polliotti, Fry et al. 2003) (Thadhani, Mutter et al. 2004) (Tidwell, Ho et al. 2001) (Tjoa, van Vugt et al. 2001) ce qui ouvre des voies de recherches. Cependant, son taux varie naturellement au cours des grossesses normales : il est stable pendant les deux premiers mois de la grossesse puis augmente rapidement. Cette augmentation est plus prononcée chez les patientes qui vont développer une pré éclampsie. Il n'y a pas d'étude identifiant le taux seuil de sFLT1 selon son évolution naturelle au cours de la maladie. Donc pour l'instant le sFLT1 n'est pas utilisable en dépistage.

En plus, sFLT1 n'est pas spécifique : sa concentration est également augmentée en cas de lupus érythémateux disséminé (Qazi, Lam et al. 2008) et en cas de glomérulonéphrite (Masuyama, Suwaki et al. 2006).

PIGF

Le PIGF est retrouvé diminué chez les patientes destinées à développer une pré éclampsie par rapport à celles qui auront une grossesse normale et ce dès le premier

trimestre (Chaiworapongsa, Espinoza et al. 2008) (Levine and Karumanchi 2005) (Romero, Nien et al. 2008). De plus l'intensité de la modification de sa concentration est corrélée à la sévérité de la pré éclampsie. (Moore Simas, Crawford et al. 2007). Le dosage urinaire du PIGF est nettement diminué dans les pré éclampsie avant et après l'apparition des symptômes. (Aggarwal, Jain et al. 2006) (Levine, Thadhani et al. 2005). Cependant, le problème est le même que pour le sFLT1 à savoir que son taux normal varie au cours de la grossesse. Au cours d'une grossesse strictement normale, le PIGF circulant augmente progressivement jusqu'à mi grossesse puis diminue. Il n'y a pas de seuil défini pour un terme donné en dessous duquel il y aurait un risque significatif de pré éclampsie.

Par contre, en ce qui concerne le PIGF dans les cas de retard de croissance intra-utérins, les études sont contradictoires : Les taux de PIGF ont parfois été retrouvés significativement modifiés dans les retards de croissance (Stepan, Unversucht et al. 2007) et parfois non modifiés (Romero, Nien et al. 2008) (Wathen, Tuutti et al. 2006).

Roche évalue actuellement l'intérêt de l'association des dosages de sFLT1 et de PIGF au deuxième trimestre de grossesse. Cette association a montré des résultats prometteurs dans une étude pilote réalisée chez les patientes à haut risque mais il s'agit d'une étude trop préliminaire pour évaluer les valeurs prédictives (Moore Simas, Crawford et al. 2007).

sEng

Au cours des pré éclampsies, les concentrations circulantes de s-Eng commencent à augmenter six à dix semaines avant l'apparition des signes cliniques (Karumanchi and Lindheimer 2008) et chutent en post partum (Venkatesha, Toporsian et al. 2006). L'augmentation de sEng est plus marquée si la pré-éclampsie est plus sévère (Stepan, Kramer et al. 2007) (Jeyabalan, McGonigal et al. 2008). Mais qu'il soit seul ou dosé avec le sFLT1, des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer s'il est suffisamment pertinent pour permettre un dépistage (Levine, Lam et al. 2006) (Rana, Karumanchi et al. 2007).

Au cours des RCIU, le taux de sEng n'est pas significativement modifié (Jeyabalan, McGonigal et al. 2008) mais il est plus augmenté en cas de pré éclampsie associée à un RCIU qu'en cas de pré éclampsie seule.(Erez, Romero et al. 2008) (Romero, Nien et al. 2008).

Des études ont cherché à évaluer l'intérêt en dépistage de l'association de ces trois facteurs : sFLT1, PIGF, sEng (Levine, Lam et al. 2006) (Rana, Karumanchi et al. 2007).

Ac antiAT1R

Les auto-anticorps anti récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (AntiAT1R) feront l'objet d'un paragraphe complet en fin de présentation. En effet, nous développons actuellement un projet de recherche les concernant.

PAR AILLEURS DE NOMBREUSES PUBLICATIONS ONT ETUDIE D'AUTRES MARQUEURS

Ces marqueurs n'ont pas été développés dans le chapitre physiopathologie car ils ne semblent pas prometteurs

PTX-3

La pentraxine 3 est une molécule de l'inflammation. Elle est de la même famille que la CRP. Elle permet la reconnaissance des éléments pathogènes par les phagocytes.

La PTX-3 est exprimée au niveau placentaire (Popovici, Krause et al. 2008) . La PTX-3 est plus augmentée chez les patientes qui vont développer une pré

éclampsie ou un RCIU quel que soit le moment du dosage au cours de la grossesse (Cetin, Cozzi et al. 2006) (Rovere-Querini, Antonacci et al. 2006).

Malgré tout, les études ne sont pas concluantes pour l'instant pour un dépistage de masse (Baschat, Kasdaglis et al. 2009) ;

Bases imidazolées érythrocytaires

Ce sont des marqueurs de stress oxydatifs. Une étude portant sur 37 patientes a permis d'identifier 100% des patientes qui ont ensuite développé une pré-éclampsie (Turner, Brewster et al. 2009). Cependant ces bases sont identifiées par résonance magnétique nucléaire. En terme de santé publique ce test n'est pas utilisable.

VN et HK

Vitronectine et kininogène de haut poids moléculaires sont des marqueurs de la fibrinolyse et de l'activation des polynucléaires neutrophiles. Il est donc logique de les évaluer en tant que moyen de dépistage. Une étude pilote semble prometteuse (Blumenstein, Prakash et al. 2009).

VEGF-R2

C'est un récepteur du VEGF. Sa concentration sérique est significativement diminuée en cas de pré éclampsie et de RCIU (Chaiworapongsa, Romero et al. 2008). L'évolution de cette concentration au cours de la grossesse n'est pas encore connue ; l'évolution de cette concentration en phase présymptomatique de pré éclampsie ou de RCIU est moins connu

Visfatin

C'est une cytokine. Son taux est significativement plus élevé en cas de pré-éclampsie (Zulfikaroglu, Isman et al. 2009) (Hu, Wang et al. 2008) ou en cas de RCIU (Fasshauer, Blucher et al. 2007). Son histoire naturelle n'est pas encore connue.

Malheureusement, il semble que cette cytokine voit son taux modifié également en cas de diabète (Lopez-Bermejo, Chico-Julia et al. 2006) ou d'obésité (Pagano, Pilon et al. 2006). Ce n'est donc pas un test sensible.

Inhibine A et Activine A

Ce sont des membres de la famille des TGF β . Comme nous l'avons vu plus haut, leur concentration augmente pendant une pré-éclampsie. Cette augmentation est notée au niveau sanguin et amniotique (Aquilina, Barnett et al. 1999) (Kim, Ryu et al. 2006). Plus précisément, au troisième trimestre de grossesse, la concentration de l'Inhibine A et de l'Activine A est 10 fois plus élevée que la normale en cas de pré-éclampsie (Muttukrishna, Knight et al. 1997). Après l'apparition des premiers symptômes, le taux de ces deux glycoprotéines est corrélé à la sévérité de la pré-éclampsie (Zeeman, Alexander et al. 2002). Cependant, pour l'instant les études ne permettent pas d'évaluer ces marqueurs en phase pré-symptomatique (D'Anna, Baviera et al. 2002) (Davidson, Riley et al. 2003; Roes, Gaytant et al. 2004). Les recherches continuent néanmoins, centrées sur les mesures urinaires de l'inhibine A (Carty, Delles et al. 2008).

P-Selectine :

La P-Selectine est une molécule d'adhésion cellulaire exprimée à la surface des plaquettes et des endothélocytes ; elle est présente dans les microparticules issues du placenta et présentes dans la circulation maternelle (Bretelle, Sabatier et al. 2003) (Lok, Nieuwland et al. 2007).

En cas de pré éclampsie, le taux de P-Selectine est modifié avant 20 SA (Bosio, Cannon et al. 2001) (Chavarria, Lara-Gonzalez et al. 2008). Il a même été montré que la P-Selectine est un des marqueurs les plus spécifique de la pré éclampsie (Banzola, Farina et al. 2007).

Cependant l'association VEGFR / AcivineA / Pselectine n'a un taux de détection que de 59% avec un taux de faux positif à 5%. C'est très insuffisant pour permettre un dépistage de routine.

proMPB

Le proform of eosinophil major basic protein (proMPB) est une protéine produite par le placenta. Il est retrouvé dans la circulation essentiellement sous forme de complexe en association avec l'angiotensinogène. Le proMBP est significativement diminué au premier trimestre chez les patientes qui vont développer un retard de croissance ou une pré éclampsie (ou un accouchement prématuré ou une hypertension gravidique) (Pihl, Larsen et al. 2009). Sa validité en tant que test de dépistage est encore à étudier.

PAPP-A

La pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)est une protéine de liaisonde l'insulin-like growth factor. Il semble qu'elle soit impliquée dans les phénomènes de prolifération locale (Miller, Bronk et al. 2007) (Jadlowiec, Dongell et al. 2005).

En cas de pré éclampsie, son taux est diminué quelque soit le moment du dosage au cours de la grossesse (Cowans and Spencer 2007) (Dugoff, Hobbins et al. 2004) (Krantz, Goetzl et al. 2004) (Ong, Liao et al. 2001) (Smith, Stenhouse et al. 2002) (Spencer, Cowans et al. 2008; Spencer, Cowans et al. 2008) (Spencer, Cowans et al. 2007) (Tul, Pusenjak et al. 2003) (Yaron, Heifetz et al. 2002) .

En ce qui concerne le dépistage du RCIU, la PAPP-A justifie des études complémentaires. Il a, en effet, été mis en évidence une corrélation entre le taux de PAPP-A et le poids de naissance (Toop and Klopper 1981).

PP-13

La placental protéine 13 (PP-13) est une protéine produite par le placenta. Entre 9 et 12 SA, son taux est plus bas chez les patientes qui vont développer un retard de croissance intra-utérin ou une pré éclampsie que chez celles qui auront une grossesse normale (Chafetz, Kuhnreich et al. 2007) (Huppertz, Sammar et al. 2008) (Khalil, Cowans et al. 2009) cependant cela a été contredit par une étude selon laquelle au premier trimestre la PP-13 ne serait un marqueur de pré éclampsie uniquement si elle survient avant 37 SA (Romero, Kusanovic et al. 2008). Par contre, au deuxième et au troisième trimestre de grossesse les concentrations de PP-13 sont anormalement augmentées chez les patientes qui vont développer une pré éclampsie un RCIU ou un accouchement prématuré (Burger, Pick et al. 2004).

Des recherches sont en cours pour savoir si elle peut être un moyen de dépistage, seule ou combinée aux dopplers (Carty, Delles et al. 2008). Elles ont montré l'intérêt de l'association PP-13 sérique au premier trimestre/index de pulsatilité doppler de l'artère utérine avec : un taux de détection de 90% et une VPN de 6% (Nicolaidis, Bindra et al. 2006). Ceci n'est plus valable si la PP-13 est mesurée après le premier trimestre (Spencer, Cowans et al. 2007).

CONCLUSION

Selon les recommandations formalisées d'experts communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN, et comme nous l'avons vu dans ce paragraphe, aucun critère clinique ou biologique ne prédit la survenue d'une pré éclampsie dans une population de femmes enceintes tout venant et aucun examen ne peut être recommandé dans un but de prédiction de la pré éclampsie (recommandation de grade 1+ ou G1+). Cependant, la réalisation, dans un but prédictif de pré éclampsie, du Doppler des artères utérines n'est envisageable que chez les patientes à haut risque (recommandation de grade 2+ ou G2+) ; Il en est de même pour le RCIU d'origine vasculaire (2009).

Plus globalement, les recherches portent actuellement sur les paramètres prometteurs et souvent sur la production de logiciels de calculs de risque intégrés associant plusieurs paramètres (Delic and Stefanovic 2009).(Stepan, Unversucht et al. 2007) (Stepan, Geipel et al. 2008) (Savvidou, Noori et al. 2008).

TRAITEMENT

L'ACCOUCHEMENT

C'est le seul véritable traitement de la pré éclampsie. Une étude réalisée en 2009 sur une large cohorte (756 patientes randomisées) a comparé le déclenchement du travail à tous les autres traitements après 36 SA chez les patientes atteintes d'HTAG ou de pré éclampsie modérée. Elle a montré un net bénéfice de l'accouchement provoqué avec un RR à 0,71 ($p < 0,0001$) (Koopmans, Bijlenga et al. 2009).

Ce phénomène est un des arguments en faveur de l'hypothèse d'une étiologie immunologique de la pré éclampsie : après extraction du fœtus considéré comme une allogreffe semi- compatible le phénomène pathologique régresse.

Néanmoins, L'induction artificielle du travail avant 36SA est pourvoyeuse de prématurité. Or la prématurité est elle-même une grande pourvoyeuse de morbi-mortalité. On retrouve environ 50% de mortalité avant 28 semaines d'aménorrhée (SA) et 30 % entre 28 et 32 SA (Catanzarite, Quirk et al. 1991) Ceci est aggravé par le fait que la pré éclampsie conduit à une souffrance foetale chronique. Ainsi à age gestationnel égal, les enfants prématurés nés de mères pré éclamptiques sont plus fragiles que les enfants nés spontanément prématurément. Les complications pédiatriques de la prématurité sont plus fréquentes après une pré éclampsie qu'après une grossesse normale à âge gestationnel identique (Bastek, Srinivas et al. 2009). Il a été montré qu'entre 24 et 32 SA une attitude conservatrice permet une diminution de la durée du séjour en réanimation néonatale ($p < 0,05$).et une diminution de la morbidité périnatale (Olah, Redman et al. 1993). Avec le temps , grâce à une meilleure sélection des patientes pour le traitement conservateur ou pour l'extraction foetale, la mortalité périnatale a tendance à diminuer (Visser and Wallenburg 1995) (Visser, van Pampus et al. 1994) (Dildy and Cotton 1991). Le choix entre ces deux attitudes repose sur une balance bénéfice/risque appuyée sur une la surveillance clinique, biologique et échographique (Uzan, Merviel et al. 1995).

Des recommandations pour la pratique clinique ont été éditées par la SFAR, le CNGOF, la SFMP, la SFNN le 27.01.2009 (2009) :

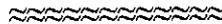


Critères d'arrêt de la grossesse (consensus professionnel)

- *(G2+) En cas de pré éclampsie non sévère au-delà de 36 SA, il faut envisager d'interrompre la grossesse.*
- *(G1+) Une pré éclampsie sévère au delà de 34 SA est une indication à l'arrêt de la grossesse.*
- *(G1+) En cas de pré éclampsie sévère avant 24 SA, une IMG doit être clairement discutée avec les parents.*

- *(G1+) Les indications d'arrêt de la grossesse dans les pré éclampsies sévères entre 24 et 34 SA peuvent être maternelle ou foetale :*
 - *Pour raison maternelle :*
 - *Immédiates :*
 - *HTA non contrôlée,*
 - *éclampsie,*
 - *Oedème aigu pulmonaire,*
 - *Hématome rétro-placentaire,*
 - *Thrombopénie <50.000,*
 - *Hématome sous capsulaire hépatique*
 - *Après corticothérapie pour maturation foetale (si les conditions maternelles et foetales permettent de prolonger la grossesse de 48 heures) :*
 - *insuffisance rénale d'aggravation rapide et/ou oligurie (< 100 mL /4 heures) persistante malgré un remplissage vasculaire adapté,*

- *signes persistants d'imminence d'une éclampsie (céphalées ou troubles visuels),*
 - *douleur épigastrique persistante,*
 - *HELLP syndrome évolutif.*
- *Pour raisons foetales :*
 - *Décélérations répétées du RCF,*
 - *Variabilité à court terme < 3 ms, contrôlée,*
 - *RCIU sévère au-delà de 32 SA,*
 - *Diastole ombilicale artérielle inversée,*
 - *au-delà de 32 SA*
- *(G2+) Lorsque l'interruption de la grossesse est décidée sans qu'il y ait une nécessité absolue d'arrêt immédiat, il est possible de déclencher l'accouchement après maturation cervicale*



Dans le cas du retard de croissance intra-utérin, la programmation de l'accouchement est encore discutée. La GRIT study a montré que l'attitude ne pouvait pas être aussi tranchée avec un risque de mort foetale in utero augmenté en cas d'expectative et avec un risque de décès néonatal augmenté en cas d'extraction foetale (2003). La détermination du meilleur moment pour programmer l'accouchement est multifactorielle (Boers, Bijlenga et al. 2007) Une étude est actuellement en cours pour déterminer une attitude consensuelle par le DIGITAL trial group.

Dans tous les cas, si la naissance prématurée est anticipée, l'administration de corticoïde (soit β -méthasone ou Célestène[®], soit dexaméthasone ou Soludécadron[®]) doit être réalisée pour accélérer la maturation foetale (Roberts and Dalziel 2006). Ceci diminue la morbidité infantile à court terme ; les effets à long terme ne sont pas encore bien connus (Crowther, Doyle et al. 2007) (Wapner, Sorokin et al. 2007).

Dans tous les cas également, en cas de souffrance foetale sévère, une césarienne doit être préférée à un déclenchement du travail car l'accouchement par voie basse est responsable d'une diminution de l'oxygénation plus longue avec un risque d'hypoxie (Grivell, Dodd et al. 2009).

De la même façon, en cas de pré éclampsie sévère, une césarienne est préférée à l'induction du travail car elle permet une délivrance plus rapide.

ANTI-HYPERTENSEURS

Quatre molécules bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la pré éclampsie. Il s'agit de :

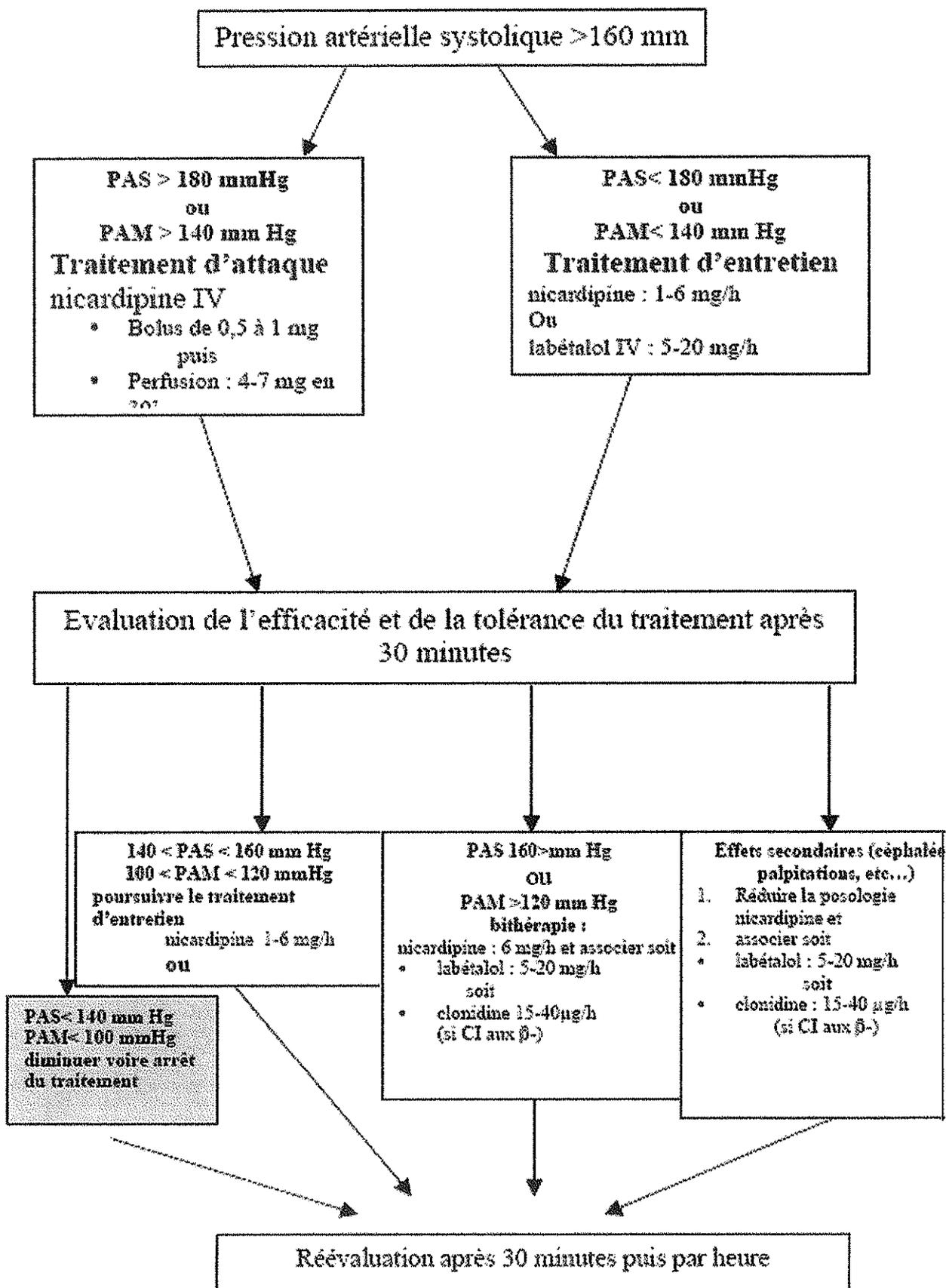
- la clonidine (Catapressan[®])
- la nicardipine (Loxen[®])
- le labétalol (Trandate[®])
- la dihydralazine (Népressol[®])

La clonidine, la nicardipine et le labétalol ont pour indication une hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme (urgence hypertensive). Les pré éclampsies graves entrent typiquement dans ce cadre puisqu'elles mettent en jeu le pronostic vital maternel et foetal.

La dihydralazine (Népressol[®]) a pour indication certaines pré éclampsies graves mettant en jeu le pronostic vital maternel. La dihydralazine ne peut pas être utilisée en première intention car il n'y a pas d'étude assez puissante pour le justifier. De plus, en l'absence de contre-indication, le Népressol[®] est administré en association à un bêtabloquant injectable pour diminuer les effets indésirables (céphalées, tachycardie, palpitations, flush, hypotension artérielle, rétention hydro sodée ; exceptionnellement, douleurs angineuses, troubles du rythme ventriculaire, nausées, vomissements).

La dihydralazine et la nicardipine ont l'intérêt de ne pas contre-indiquer l'allaitement.

Des recommandations pour la pratique clinique ont été éditées par la SFAR, le CNGOF, la SFMP, la SFNN le 27.01.2009 (2009) :



Dans les pré éclampsies, ces anti-hypertenseurs prennent naturellement leur place puisque l'hypertension artérielle est une part de la pré éclampsie.

Dans les retards de croissances intra-utérins d'origine vasculaire, une hypertension artérielle gravidique ou constitutionnelle peut être présente et dans ce cas les quatre anti-hypertenseurs que nous avons cités sont utilisés.

ANTI-CONVULSIVANTS CLASSIQUES ET SULFATE DE MAGNESIUM

Les benzodiazépines sont utilisées à visée anti-convulsivante.

Le diazepam et la phénitoïne ont une efficacité prouvée pour diminuer le risque d'évolution de la pré éclampsie vers l'éclampsie (Gorbach 1968) (Shannon, Fraser et al. 1972) (Joyce and Kenyon 1972).

Les effets indésirables sont possibles ; Ils sont à type de sensations ébrieuses, de somnolence ou d'amnésie, d'hypotonie musculaire, de phlébite pour le diazepam. Pour la phénitoïne ils sont plus sévères : collapsus dépression du système nerveux central , éruption fébrile, cytopénie, nécrose cutanée. Pour le clonazepam, les effets indésirables sont une somnolence, une incoordination motrice, une ataxie, une amnésie antérograde.

Plus récemment le sulfate de magnésium a été utilisé. Ce médicament prévient les crises convulsives par l'intermédiaire d'une diminution de la vasoconstriction cérébrale. De plus, le sulfate de magnésium semble diminuer le temps de saignement (Guzin, Goynumer et al. 2009). Il a été prouvé que le sulfate de magnésium a une efficacité supérieure à celle du diazepam (Duley and Henderson-Smart 2003) et à celle de la phénitoïne (Duley and Henderson-Smart 2003).

Ainsi , en cas de pré éclampsie, le sulfate de magnésium réduit le risque d'éclampsie de plus de 50 % et diminue probablement également le risque de décès maternel comme l'a prouvé une étude randomisée portant sur 1000 femmes (Altman, Carroli et al. 2002) puis une revue de la littérature de type Cochrane (Duley, Gulmezoglu et al. 2003) Par contre le sulfate de magnésium ne permet pas

d'améliorer la santé du nouveau-né à court terme. Un quart des femmes présentent des effets indésirables, notamment des bouffées congestives.

Dans les cas de retards de croissance intra-utérins, le sulfate de magnésium semble pouvoir trouver une place. En effet, deux études ont montré qu'en cas de prématurité inférieure à 30 SA, les perfusions de sulfate de magnésium diminuent les retards et les troubles moteurs (Doyle, Crowther et al. 2009) (Rouse, Hirtz et al. 2008).

L'administration de magnésium aux doses préconisées s'est accompagnée de divers effets indésirables (flush, nausées, vomissements, faiblesse musculaire, asthme, dépression respiratoire, migraines, douleurs autour du point d'injection, trouble du rythme cardiaque) qui n'ont pas eu de conséquences néfastes pour la mère ou l'enfant. Un quart des patientes traitées ont présenté un ou plus effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées congestives (Duley, Gulmezoglu et al. 2003).

En cas de surdosage, des signes de toxicité apparaissent : abolition des réflexes ostéo-tendineux, diminution de la fréquence respiratoire, diminution du débit urinaire, bloc auriculo-ventriculaire. Les concentrations efficaces sont de 4 à 7 mEq/l, les taux toxiques sont supérieurs à 8mEq/l. L'excrétion du sulfate de magnésium est rénale donc en cas d'insuffisance rénale, il peut y avoir surdosage aux doses usuelles. Or, l'insuffisance rénale est un des éléments de la pré éclampsie sévère. Le risque est dépression respiratoire (à 11 mEq/l) et un arrêt cardio-respiratoire (à 13 mEq/l). En cas de toxicité, l'arrêt du sulfate de magnésium et l'administration du gluconate de calcium (10 ml d'une solution à 10 %) voire l'intubation / ventilation de la patiente permettent de reverser le processus.

Devant la balance des bénéfices attendus/ risques possibles, , le diazepam est utilisé en première intention et le sulfate de magnésium est réservé aux cas les plus sévères. Des recommandations pour la pratique clinique ont été éditées par la SFAR, le CNGOF, la SFMP, la SFNN le 27.01.2009 (2009) :

- (G1+) *En cas de pré éclampsie sévère, la prévention de la crise d'éclampsie par du MgSO4 est recommandée devant*

○ *l'apparition de signes neurologiques :*

- *céphalées rebelles,*
- *ROT polycinétiques,*
- *troubles visuels*

○ *et en l'absence de contre-indication :*

- *insuffisance rénale,*
- *maladies neuromusculaires.*

- (G2+) *Le schéma thérapeutique initial comporte un bolus (4 g) de MgSO4 puis une perfusion IV continue de 1 g/h*

- (G1+) *La surveillance du traitement par MgSO4 doit reposer sur une évaluation répétée de :*

- *la conscience (Glasgow = 15),*
- *de la présence des ROT,*
- *de la fréquence respiratoire (> 12 c/mn)*
- *et de la diurèse (>30 mL/h).*

- (G1+) *En cas de manifestations cliniques de surdosage, la perfusion doit être arrêtée, l'injection de gluconate de calcium envisagée et la magnésémie mesurée.*

ASPIRINE

Indication(s)

L'aspirine est utilisée à faible dose (75-160 mg/j) en traitement préventif de la pré éclampsie depuis plusieurs années. Seule une revue de la littérature a eu une puissance suffisante pour apprécier un effet significatif (Duley, Henderson-Smart et al. 2001). Cette étude a mis en évidence un bénéfice faible à modéré dans la prévention de la pré éclampsie et de ses complications avec :

- un risque de pré éclampsie diminué de 15%.
- un risque de naissance prématurée diminué de 8%
- un risque de mort foetal in utero et de décès néonatal diminué de 14%.

Par contre, l'aspirine est parfois utilisée mais de façon non consensuelle en cas de retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire. En effet, puisqu'elle a un intérêt dans la pré éclampsie à laquelle on attribue le même mécanisme physiopathologique, il est logique d'attribuer un intérêt préventif de l'aspirine. Néanmoins, elle n'apporte aucun bénéfice significatif prouvé comme l'a montré la même revue de la littérature (Duley, Henderson-Smart et al. 2001)

Effets indésirables

Dans l'espèce humaine, les données épidémiologiques ne mettent pas en évidence d'association entre la prise d'aspirine au 1^{er} trimestre et une augmentation du taux de malformations. L'aspirine utilisée à doses élevées au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse peut être responsable d'une augmentation de la durée du travail et d'effets foetaux, tels qu'une fermeture prématurée du canal artériel. Cependant, l'aspirine a des effets doses dépendants et elle présente une activité anti-agrégante à une posologie faible ; par contre, c'est à forte dose que l'activité antalgique ou anti-inflammatoire apparaît.

Malgré tout, même à faible dose, il peut y avoir des effets indésirables. La diminution de l'agrégation plaquettaire s'accompagne classiquement d'un risque hémorragique .Or, nous l'avons vu, la pré éclampsie et le RCIU sont de grands pourvoyeurs de prématurité dont les processus hémorragiques intra-cérébraux sont un des risques majeurs. Donc il serait légitime de penser que l'utilisation d'aspirine puisse augmenter le risque de complications néonatales. En fait cela n'a pas été vérifié. Plusieurs études ont montré que l'administration de faibles doses d'aspirine en fin de grossesse n'exposait pas le nouveau-né à un risque hémorragique particulier.

Conclusion

En conclusion, la prévention de la pré éclampsie par l'aspirine à faible dose (75-160 mg/j) est recommandée chez les patientes à haut risque et doit être instituée avant 20 SA (G1+) (2009).

CALCIUM

La supplémentation calcique a été évoquée pour un traitement préventif de la pré-éclampsie et du RCIU d'origine vasculaire (Fournier, Fievet et al. 1995). Une revue de la littérature regroupant 13091 femmes a mis en évidence :

- une diminution du risque d'HTAG isolée
- une diminution du risque de pré-éclampsie
- aucun effet sur les risques de retard de croissance

Néanmoins, la prise de calcium expose à des effets indésirables :

- troubles digestifs (constipation nausées vomissements douleurs abdominales)
- manifestations cutanéomuqueuses (bouffées congestives généralisées, sudation exagérée , hyperhydrose)
- syndrome d'hypercalcémie
- troubles neurologiques (acouphènes, paresthésies , dysesthésies, sensations vertigineuses comas)
- douleurs osseuses
- manifestations rénales (polyurie, polydipsie, nephrocalcinose, lithiase
- troubles cardio-vasculaires (arythmie, hypotension artérielle, syncope, état de choc, arrêt cardiaque résolutif après massage cardiaque précoce)

En cas de surdosage, il peut survenir une polyurie, une polydipsie, une déshydratation et surtout une hypertension et des troubles vasomoteurs.

De ce fait, l'administration de calcium (1,5g/jour) n'est recommandée qu'en cas de carence calcique avérée (G2+)(2009)

PERSPECTIVES

La flunarizine est un inhibiteur calcique utilisé dans les migraines. Il a une action vasodilatatrice. Aussi son intérêt a été évoqué dans les retards de croissance. Une première étude avait montré une augmentation du poids de naissance induit (Gulmezoglu and Hofmeyr 2000) mais cela n'a pas été confirmé par une deuxième étude (Say, Gulmezoglu et al. 2003).

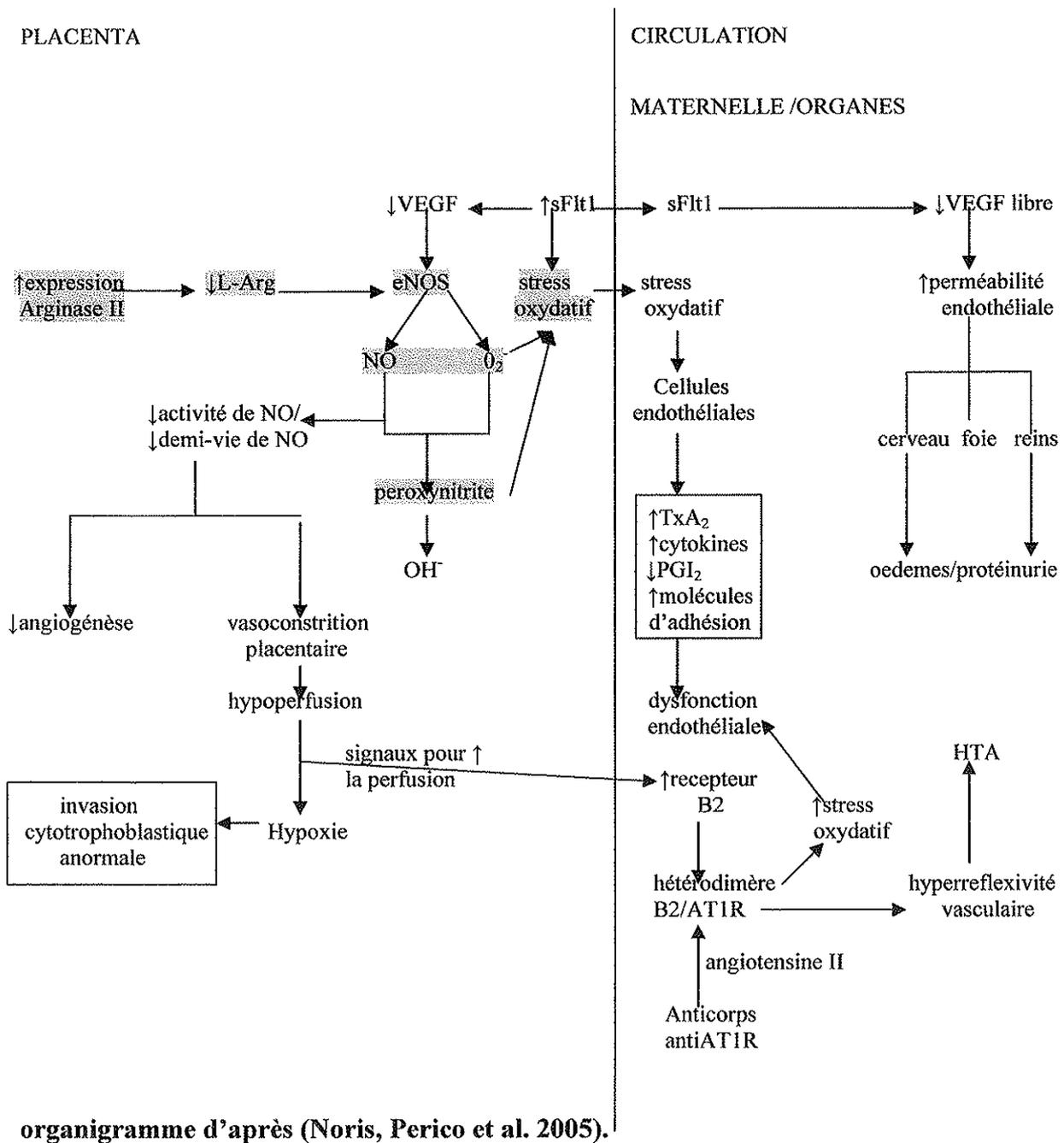
Les suppléments alimentaires ont été étudiés surtout dans les RCIU (Say, Gulmezoglu et al. 2003). Mais, il n'y a pas d'étude suffisamment puissante pour prouver leur efficacité (Grivell, Dodd et al. 2009). Seul a été montré les dangers d'une hyperglycémie prolongée provoquée par perfusion intraveineuse de glucose (Harding, Owens et al. 1992).

Puisque le stress oxydatif semble jouer un rôle clef dans les phénomènes physiopathologiques, des recherches portent sur les anti-oxydants (Chappell, Seed et al. 1999). Plusieurs études sont en cours.

Les vitamines C et E sont considérés comme des protecteurs des protéines et enzymes contre le stress oxydatif aussi plusieurs études ont été entreprises. Aucune n'a montré d'efficacité de ces traitements tant sur le plan des pré-éclampsies que des RCIU (Diplock 1996). Seule une étude a retrouvé une diminution des retards de croissance en cas de supplémentation vitaminique C et E avant 20SA mais elle manque de puissance (Rumbold, Duley et al. 2008).

La L-Arginine induit une diminution de la production de NO par eNOS. Donc l'administration de L-Arginine devrait théoriquement diminuer le stress oxydatif et diminuer le risque de prééclampsie. Malheureusement, une étude randomisée en double aveugle a montré que la L-Arginine n'a pas d'effet significatif lorsqu'elle est

administrée à des patientes dont le fœtus présente un retard de croissance sévère (Winer, Branger et al. 2009). Néanmoins la L-arginine intervient tôt dans la genèse de la pré-éclampsie et du RCIU dans nos modèles . On peut donc supposer que l'administration de L-Arginine a été trop tardive dans cette étude. D'autres recherches sont en cours qui, si elles n'apportent pas de traitement permettront au moins une meilleure compréhension des phénomènes physiopathologiques.



Ainsi, la supplémentation en anti-oxydants, ainsi que l'utilisation de donneurs de NO, ne sont pas recommandées (G1-) (2009).

En conclusion les « autres » thérapeutiques (donneurs de NO, vitamines) n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité.

**La mise en évidence d'anticorps
anti récepteurs de l'angiotensine II
de type 1 permet-elle un diagnostic
pré symptomatique de la pré-
éclampsie et du retard de croissance
intra-utérin ?**

**PRESENTATION D'UNE ETUDE
PILOTE**

**Nous allons vous présenter ici une étude de recherche biomédicale
qui a reçu le Prix de Santé Publique 2007.**

**Ce projet a débuté il y a deux ans avec pour objectifs une
présentation des résultats en octobre 2009.**

Malheureusement :

**les modifications de la législation concernant les collections
biologiques a retardé les accords administratifs et législatifs nécessaires
à la réalisation d'une étude de recherche clinique (cf annexe),**

**d'autre part, la technique de recherche des anticorps antiAT1R
n'est pas finalisée.**

JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

Ce qui ressort de ce que nous avons vu plus haut est que nous sommes dépourvus de moyens de dépistage et de traitement dans la pré éclampsie et dans le retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire. Ceci est dû à une connaissance imparfaite des phénomènes physiopathologiques à l'origine de ces maladies.

Plusieurs voies de recherche sont en cours. Certaines ont permis de mieux connaître la physiopathologie du RCIU d'origine vasculaire et de la pré éclampsie.

Une voie de recherche nous semble intéressante : celle des anticorps anti-récepteurs de l'angiotensine.

C'est Wallukat (et al) qui, le premier, a mis en évidence la présence de ces anticorps dans le sérum de patientes atteintes de pré éclampsie, en 1999 (Wallukat, Homuth et al. 1999). Il a aussi montré que ces anticorps ne sont pas détectables lors des grossesses normales ou lors des grossesses associées à une hypertension essentielle. Depuis, plusieurs autres études ont mis en évidence la présence d'Ac antiAT1R dans le sérum de patientes développant une pré-éclampsie, ces anticorps n'étant pas retrouvés chez les patientes n'ayant pas présenté de complication obstétricale (Stepan, Faber et al. 2006) .

Plus tard, Walther et al en voulant étudier les Ac antiAT1R dans la pré éclampsie uniquement a mis en évidence ces Ac antiAT1R chez les patientes ayant un doppler utérin anormal et développant secondairement une pré éclampsie ou un RCIU (Walther, Wallukat et al. 2005). Ces résultats ne sont pas significatifs pour la présence des Ac antiAT1R dans le RCIU mais ils ont ouvert la voie aux hypothèses que nous soutenons. Ces résultats ont permis de conclure que la présence des Ac

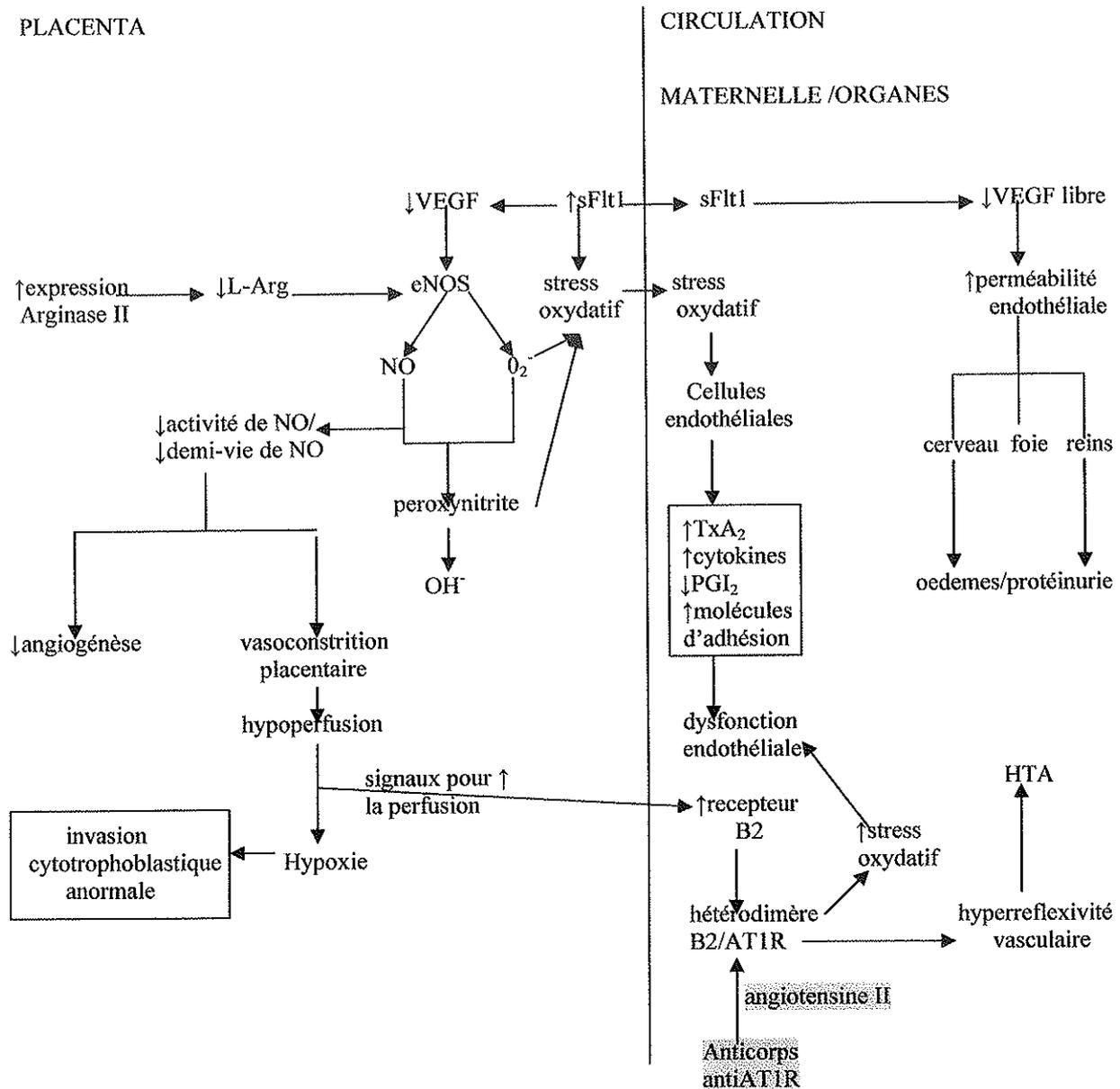
antiAT1R n'étaient pas spécifiques uniquement de la pré éclampsie ; il est à noter également que ces anticorps n'ont été retrouvés dans aucune grossesse normale.

Chez la souris, l'injection des antiAT1R purifiés issus du sérum de patiente pré éclamptique induit une pré éclampsie franche (Zhou, Zhang et al. 2008) . C'est un argument fort de la place centrale de ces anticorps dans la pré éclampsie

Les Ac antiAT1R diminuent nettement mais ne disparaissent pas complètement après la délivrance. Ceci a été retenu comme explication de l'augmentation des risques cardiovasculaires chez les patientes ayant eu une pré éclampsie (Hubel, Wallukat et al. 2007) .

L'explication est que ces anticorps stimuleraient le récepteur AT1 et participeraient ainsi aux lésions vasculaires à l'origine des anomalies d'invasion trophoblastique (Dechend, Homuth et al. 2000; Xia, Wen et al. 2003). Nous ne représenterons pas ici son mécanisme d'action puisque nous l'avons développé dans le chapitre physiopathologie.

Nous nous contenterons de reprendre ici un schéma récapitulatif:



organigramme d'après (Noris, Perico et al. 2005).

L'état actuel des connaissances est que les anticorps anti AT1R sont présents spécifiquement dans le sérum des patientes atteintes de pré éclampsie ou dont le fœtus présente un retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire. Nous savons également que ces anticorps sont présents dès le deuxième trimestre de la

gestation lors de grossesses qui vont se compliquer secondairement de RCIU vasculaire.

L'histoire naturelle de ces anticorps n'est donc pas complètement connue. Une meilleure connaissance du moment d'apparition de ces anticorps par rapport à l'apparition des symptômes permettrait de confirmer le rôle étiologique de ces anticorps dans la pré éclampsie et le RCIU d'origine vasculaire. En effet, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas prouvé que ces anticorps ne résultent pas des lésions endothéliales diffuses des placentations anormales.

Cette recherche permettrait d'envisager la recherche de ces antiAT1R comme un moyen de dépistage. En cas de résultats positifs, cette étude permettra de poser les bases d'une étude de plus large envergure visant à prouver l'évolution naturelle des Ac anti-AT1R. Nous pourrions ainsi envisager de définir un dépistage pré-symptomatique des pré éclampsies et des retards de croissance intra-utérins à utiliser en pratique courante pour une meilleure prise en charge des patientes.

De plus, une meilleure connaissance de la physiopathologie permettrait de développer des traitements préventifs ou curatifs dont nous sommes actuellement plutôt dépourvus. En effet la présence de ces Ac antiAT1R en phase pré-symptomatique renforcerait l'hypothèse d'une étiologie immunitaire pour ces pathologies dont on a vu que la physiopathologie est encore mal connue. Une meilleure connaissance de la physiopathologie des pré éclampsies et des RCIU permettrait alors le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

OBJECTIF PRINCIPAL

Il s'agit de décrire la présence ou l'absence des Ac antiAT1R en phase pré-symptomatique en fonction des complications obstétricales rencontrées (la pré-éclampsie et/ou le RCIU d'origine vasculaire).

OBJECTIFS SECONDAIRES

Cette étude comporte deux objectifs secondaires :

- Estimer la sensibilité et spécificité de la présence des Ac antiAT1R en tant que marqueur diagnostique pré symptomatique de la prééclampsie d'une part et du R.C.I.U. d'origine vasculaire d'autre part.
- Décrire l'évolution naturelle des anticorps chez les patientes chez lesquelles ils auront été détectés.

Les résultats ainsi obtenus ne seront que préliminaires compte tenu du caractère pilote de l'étude et du nombre limité de patients. Cependant, ils permettront de poser les bases d'une étude de plus large envergure.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, descriptive et diagnostique (validité d'un test dans deux populations de patients différents) sans prélèvement ou exploration supplémentaire.

Taille de l'étude

Il a été décidé d'inclure 20 femmes dans le groupe pré éclampsie, et 20 dans le groupe retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire. Il a été décidé d'apparier chaque femme du groupe témoin avec une des femmes des deux groupes étudiés. On inclura donc 40 patientes dans le groupe des grossesses normales.

Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion sont :

- des critères relatifs à la population étudiée :
 - femme enceinte
 - suivie dans une des maternité du réseau limousin
 - ayant une sérologie toxoplasmose négative en début de grossesse
 - ayant au moins trois sérum disponibles (en phase présymptomatique)
 - affiliée à un régime de sécurité sociale
- des critères nosologiques :
 - pour les patientes du groupe pré éclampsie (tous les critères doivent être présents) :
 - Protéinurie supérieure à 0,3 g/24h.

- Pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg.
- Survenant avant la 34^{ème} semaine d'aménorrhée ou après cette date mais accompagnée d'un retard de croissance intra utérin.
- pour les patientes du groupe RCIU d'origine vasculaire (les deux critères doivent être présents :
 - Périmètre abdominal foetal et/ou néonatal inférieur au 10^{ème} percentile.
 - Anomalies vasculaires placentaires constatées au doppler (anténatal) ou à l'étude anatomopathologique du placenta (post natal).
- pour les patientes du groupe grossesse d'évolution normale, il y aura un appariement sur la parité à l'une des femmes incluses dans l'un des deux groupes précédents. On sélectionnera la première patiente correspondant aux critères de sélection définis qui aura accouché au CHU de Limoges à la date la plus proche de la date d'accouchement de la patiente « cas » incluse.

Les critères de non inclusion sont :

- des critères relatifs à la population étudiée :
 - Grossesse non suivie dans une maternité du réseau de périnatalité limousin.
 - Sérologie toxoplasmose positive.
 - Moins de trois sérums disponibles pour la recherche de la présence d'Ac antiAT1R.
 - Grossesse multiple.
 - Patiente greffée rénale.
- des critères relatifs à la législation
 - Opposition de la patiente à réalisation de l'étude
- des critères nosologiques :
 - Pour les patientes du groupe pré éclampsie (tous les critères doivent être présents) :

- Pathologie rénale pré-existante
- Pour les patientes du groupe RCIU d'origine vasculaire :
 - Présence d'une pré éclampsie.
 - Présence d'arguments en faveur d'une étiologie auto-immune.
 - Présence d'arguments en faveur d'une étiologie infectieuse.
 - Présence d'arguments en faveur d'une étiologie génétique.
 - Présence d'arguments en faveur d'une étiologie chromosomique.
 - Présence d'arguments en faveur d'une étiologie mécanique.

Procédure de la recherche

Toutes les grossesses correspondant aux critères d'inclusion seront incluses afin de limiter les biais de sélection et afin d'obtenir un nombre suffisant d'inclusions. Les données concernant les patientes seront notées par N. Bourneton et collectées sous forme de fiche papier (CRF papier) au sein de l'Hôpital Mère-Enfant de Limoges. Puis ces données seront colligées au sein d'un logiciel spécifique sur un ordinateur unique situé dans les locaux de l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique (UFRCB) du CHU de Limoges. Les analyses statistiques seront réalisées par l'UFRCB du CHU de Limoges

Aucun prélèvement sanguin supplémentaire par rapport aux soins habituels ne sera réalisé chez les patientes. Les tubes congelés seront acheminés par transporteur spécialisé (financé par une partie du prix obtenu auprès de la CPAM en 2007) au laboratoire du Pr COGNE à la Faculté de Médecine de Limoges. Le Pr V.GUIGONIS et le Pr COGNE seront responsables de la collection des sérums. Cette collection de sérum sera déclarée aux autorités compétentes dans le cadre de l'activité de recherche du laboratoire.

Dans ce laboratoire, les sérums seront analysés à la recherche d'Ac antiAT1R par Western Blot et par ELISA par le Pr GUIGONIS. Le fait d'associer deux méthodes pour la recherche des Ac antiAT1R permet d'avoir une meilleure spécificité de la technique de détection.

Une patiente sera considérée comme positive pour la présence d'anticorps anti-AT1R lorsqu'un sérum prélevé en phase pré symptomatique aura été détecté comme positif, quelque soit le terme de détection et l'évolution ultérieure du taux d'Ac antiAT1R.

La sensibilité et la spécificité du test de détection des anticorps anti-AT1R en tant que marqueur diagnostique pré symptomatique de la pré éclampsie et du retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire pourront être estimés à partir du nombre de cas positifs et négatifs pour les Ac antiAT1R dans chacun des groupes. Toutefois les intervalles de confiances associés seront larges compte tenu des effectifs inclus.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la détection des anticorps anti récepteurs de l'angiotensine II de type 1.

Les critères de jugement secondaires sont :

- la mise en relation des résultats positifs ou négatifs avec la complication obstétricale rencontrée.**
- Les paramètres suivants qui seront déterminés par N. Bourneton à partir de l'analyse des dossiers :**
 - doppler foetaux pathologiques**
 - caractère sévère ou non de la pré-éclampsie**
 - terme de l'accouchement**
 - poids de naissance devenir du nouveau né (à domicile, en néonatalogie, en réanimation)**

Les techniques utilisées pour la mise en évidence des anticorps antiAT1R

La recherche des anticorps dans les sérum collectés sera réalisée par le Pr GUIGONIS Deux techniques seront utilisées sur chaque sérum pour mettre en évidence les anticorps anti AT1R car le fait d'associer deux méthodes pour la recherche des Ac antiAT1R permet d'avoir une meilleure spécificité de la technique de détection.

La première sera une technique de Western Blot :La protéine d'intérêt (seconde boucle extracellulaire du récepteur AT1R) permettant une détection des anticorps décrits par Wallukat et al. sera obtenue par lysat de cellules CHO exprimant (après transfection) le récepteur AT1R. Une électrophorèse de ce lysat sera effectuée sur gel de polyacrylamide-SDS afin de séparer les différentes protéines obtenues. Les protéines seront transférées après migration sur membrane de nitrocellulose par électrotransfert. Les membranes seront "bloquées" à l'aide d'une solution d'albumine bovine, puis incubées à l'aide des sérums contrôles ou des sérums à tester (une nuit à 4 °C). Après lavages en PBS, les membranes seront incubées avec un anticorps secondaire (antiglobuline humaine marquée à la phosphatase alcaline), lavées à nouveau puis révélées par chemiluminescence à l'aide du kit ECL (Amersham).

La deuxième technique sera une technique ELISA : Les techniques d'ELISA sont en cours de mise au point au sein de l'UMR 6101. Cette approche est envisagée afin de permettre de réaliser la détection des anticorps anti AT1R avec une technique moins lourde que le Western Blot. Deux approches sont actuellement à l'étude : ELISA à partir de la reconnaissance d'un peptide de synthèse correspondant à la seconde boucle extracellulaire, ou ELISA à partir de la reconnaissance du récepteur AT1R obtenu après lysat de cellules CHO exprimant AT1R après transfection. La protéine d'intérêt est déposée sur une plaque 96 puits dans une solution de Carbonate de Sodium. Après au moins 12h d'incubation, la solution est éliminée, la plaque rincée. Une incubation d'une heure est alors effectuée à 37°C avec une solution de blocage (Gélatine 2%). Le sérum des patientes (contenant l'anticorps primaire) est ensuite incubé sur cette plaque pendant 2h à 37°C. Après trois lavages

au PBS-Tween, l'anticorps secondaire (antiglobuline humaine marquée à la phosphatase alcaline) est ensuite incubé à 37°C pendant une heure. Après trois derniers lavages au PBS-Tween, la détection se fait suite à une incubation pendant 20' environ avec une solution de p-nitrophenol phosphate dans l'obscurité. La plaque est alors lue par un lecteur d'absorbance à une longueur de 405 nm. Les résultats sont obtenus en terme de densité optique.

Comme précisé en introduction, la mise au point n'est pas encore terminée pour cet ELISA spécifique pour les Ac anti AT1R. En cas d'échec de la mise au point, il sera cependant possible d'utiliser un kit bientôt disponible sur le marché (CellTrend, Luckenwalde, Allemagne).

Méthodes statistiques employées

Les analyses statistiques seront réalisées par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique du CHU de Limoges au moyen du logiciel SAS® V9.1.3 (SAS Institute Cary, NC). Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses sera fixé à 0,05.

Les variables quantitatives seront décrites selon moyenne±écart-type ou médiane et intervalle interquartile.

Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs, pourcentages et intervalles de confiance à 95% établit d'après la méthode exacte. Notamment :

- L'estimation ponctuelle de la proportion de femmes présentant au cours de leur grossesse des Ac antiAT1R sera calculée pour chacun des groupes constitués (pré-éclampsie, R.C.I.U. d'origine vasculaire, femmes avec issue de grossesse normale) assortie de son intervalle de confiance à 95%.
- La sensibilité et spécificité des Ac antiAT1R en tant que marqueur diagnostique pré symptomatique de la pré-éclampsie d'une part et du R.C.I.U. d'origine vasculaire d'autre part seront calculées et assorties de leurs intervalles de confiance à 95%.

Après description de la présence ou de l'absence des A antiAT1R au cours de la grossesse en fonction des complications obstétricales rencontrées (pré éclampsie, R.C.I.U. d'origine vasculaire), on évaluera la sensibilité et la spécificité du test de détection des Ac antiAT1R. Cette sensibilité et cette spécificité seront calculées à partir du nombre de cas positifs et négatifs pour les Ac antiAT1R dans chacun des groupes.

Les variables qualitatives seront comparées entre les groupes par les tests du Chi2 ou test exact de Fisher selon les conditions d'application. Les variables quantitatives seront comparées entre les groupes par le test de Mann Whitney. Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses sera de 5%.

Traitement des données

Les données sont conservées dans un cahier d'observation papier ainsi que dans un fichier informatique déclaré à la CNIL.

La base de données sera créée par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique du CHU de Limoges à partir du logiciel CAPTURE SYSTEM de la société CLINSIGHT (www.clinsight.fr), et plus particulièrement du module CS-DESIGNER. CAPTURE SYSTEM est un logiciel de gestion de bases de données cliniques, utilisant la base de données ORACLE. Le design et l'apparence de la base seront inchangés par rapport au CRF, les fenêtres de saisie étant des images des pages du CRF. La base de données sera hébergée par le serveur de l'UFRCB à Limoges. Les données seront sauvegardées en temps réel puis archivées quotidiennement sur bande magnétique.

Les données seront saisies par N BOURNETON en charge de l'étude. L'historique de chaque donnée (avec l'ensemble des modifications, le nom de l'utilisateur et la date de modification) peut être visualisé (AuditTrail). Le logiciel Capture System respecte la norme 21 CFR Part 11 de la Food and Drug Administration, ainsi que la norme concernant la sécurité des systèmes informatisés.

Une fois saisies, les données peuvent être exportées au format SAS, SPSS, STATVIEW, EXCEL, TXT. Les tests de cohérence seront exécutés soit directement sous Capture System, soit sous SAS après extraction des données. Ils donneront lieu à émission de queries. Toute correction de la base de données sera double-saisie. La base sera gelée après la réunion du comité de validation, les fichiers de la base de données seront exportés au format SAS.

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

- Par les médecins investigateurs :
 - pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche :
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - Les cahiers d'observation
 - Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
 - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
 - pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche
 - L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants. Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.
- Par le promoteur :
 - pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - L'original des cahiers d'observation
 - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
 - pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche
 - Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants. Tous ces documents sont sous la

responsabilité du promoteur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS DE L'ETUDE

Investigateur principal

Dr V. GUIGONIS

Département de Pédiatrie / UMR-CNRS 6101

Hôpital Mère-Enfant 8 avenue Dominique Larrey 87042 Limoges Cedex

Investigateurs

Dr Maryse Gasq-Fiorenza

Médecin coordinateur du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré-Natal.

Hôpital Mère-Enfant 8 avenue Dominique Larrey 87042 Limoges Cedex

Dr Emmanuel Decroisette

Gynécologue-Obstétricien

Pr Michel Cogné

Dr Chahrazed El Hamel

Laboratoire d'immunologie UMR CNRS 6101 Faculté de médecine de Limoges 8

Avenue du Dr Marcland 87000 Limoges

Promoteur

C.H.U. de Limoges

Direction des Affaires Médicales et de la Recherche Clinique 2 avenue Martin Luther

King 87042 Limoges Cedex

Centre de Méthodologie et de Gestion des données :

Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et Biostatistique

Faculté de Médecine – 2 Rue du Dr Marcland - 87025 LIMOGES Cedex

Méthodologistes : Pr Pierre Marie Preux et Dr Benoît Marin

Data manager : Fabrice Quet

Sandrine Luce

Biostatisticien : Henri Bonnabau

Interne en charge du protocole

Nathalie BOURNETON

Interne de spécialité Gynécologie-Obstétrique

RESUME DE L'ETUDE

PROMOTEUR	<p>C.H.U. de Limoges Direction des Affaires Médicales et de la Recherche Clinique 2 avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex</p>
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	<p>Dr V. GUIGONIS Département de Pédiatrie / UMR-CNRS 6101 Hôpital Mère-Enfant 8 avenue Dominique Larrey 87042 Limoges Cedex</p>
TITRE	<p>La mise en évidence d'anticorps anti récepteurs de l'angiotensine permet-elle un diagnostic pré symptomatique de la pré-éclampsie et du retard de croissance intra-utérin ? Etude pilote</p>
JUSTIFICATION CONTEXTE /	<p>De nombreuses études ont recherché des éléments pré symptomatiques de la pré-éclampsie et du R.C.I.U. d'origine vasculaire. En effet, à l'heure actuelle le diagnostic ne peut être confirmé que par les signes cliniques (Pré-éclampsie) ou échographiques (R.C.I.U.). Le diagnostic est donc souvent tardif et ne permet parfois pas d'éviter des complications</p>

	<p>maternelles et un accouchement prématuré.</p> <p>Des travaux ont mis en évidence la présence d'anticorps anti récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (Ac antiAT1R) dans le sérum de femmes ayant présenté un R.C.I.U. ou une pré-éclampsie ; Cette étude vise à déterminer si des Ac antiAT1R sont détectables en phase pré symptomatique au cours des grossesses qui se compliquent secondairement de pré éclampsie ou de R.C.I.U d'origine vasculaire.</p>
<p>OBJECTIFS</p>	<p>PRINCIPAL :</p> <p>Décrire la présence ou l'absence des Ac antiAT1R en phase pré-symptomatique en fonction des complications obstétricales rencontrées (pré éclampsie et/ou RCIU).</p> <p>SECONDAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Estimer la sensibilité et spécificité de la présence des Ac antiAT1R en tant que marqueur diagnostique pré symptomatique de la pré-éclampsie d'une part et du R.C.I.U. d'origine vasculaire d'autre part. -Décrire l'évolution naturelle des anticorps chez les patientes chez lesquelles ils auront été détectés.
<p>SCHEMA DE LA RECHERCHE</p>	<p>Etude observationnelle rétrospective, descriptive et diagnostique (validité d'un test dans deux populations de patients différents) sans prélèvement ou exploration supplémentaire.</p>
<p>CRITERES D'INCLUSION</p>	<p>- Femme enceinte</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Suivie dans une des maternités du réseau de périnatalité du Limousin - Ayant une sérologie toxoplasmose négative en début de grossesse - Avec au moins 3 sérums (prélevés en phase présymptomatique) disponibles pour la recherche de la présence d'Ac antiAT1R en phase présymptomatique. - Affiliée à un régime de sécurité sociale - ET présentant une évolution de la grossesse correspondant à un des critères suivant : <ul style="list-style-type: none"> pré-éclampsie retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire placentaire grossesse d'évolution normale, appariée sur la parité à l'une des femmes incluses dans l'un des deux groupes précédents
<p>CRITERES DE NON INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse non suivie dans une maternité du réseau de périnatalité limousin. - Sérologie toxoplasmose positive. - Moins de 3 sérums (prélevés en phase présymptomatique) disponibles pour la recherche de la présence d'Ac antiAT1R. - Dans le cas des patientes présentant un R.C.I.U : présence d'arguments en faveur d'une étiologie auto-immune, infectieuse, génétique, chromosomique ou mécanique. - Grossesse multiple. - Patiente greffée rénale. - Opposition de la patiente à la réalisation de l'étude.

<p>STRATEGIES DE LA RECHERCHE</p>	<p>Recherche d'Ac antiAT1R dans les reliquats des sérums prélevés mensuellement pour détermination des sérologies toxoplasmose initialement (3 au minimum, en phase pré-symptomatique)</p>
<p>CRITERES DE JUGEMENT</p>	<p>Détection des anticorps anti récepteurs de l'angiotensine II de type 1</p>
<p>HYPOTHESE</p>	<p>Il s'agit de :</p> <p>la présence d'au moins un sérum positif pour la recherche d'Ac antiAT1R dans les groupes de patientes qui présenteront ultérieurement une pré-éclampsie ou un R.C.I.U. d'origine vasculaire.</p> <p>l'absence de sérum positif pour la recherche d'Ac antiAT1R dans le groupe témoin.</p>
<p>TAILLE D'ETUDE</p>	<p>20 patientes dans le groupe de patientes présentant une pré-éclampsie.</p> <p>20 patientes dans le groupe des patientes dont le fœtus est atteint de R.C.I.U. d'origine vasculaire.</p> <p>40 patientes dans le groupe témoin.</p>
<p>NOMBRE PREVU DE CENTRES</p>	<p>1</p>
<p>DUREE DE LA RECHERCHE</p>	<p>Inclusion pendant 18 mois.</p>
<p>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES</p>	<p>Les analyses statistiques seront réalisées par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de</p>

	<p>Biostatistique du CHU de Limoges au moyen du logiciel SAS® V9.1.3 (SAS Institute Cary, NC). Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses sera fixé à 0,05.</p> <p>Les variables quantitatives seront décrites selon moyenne±écart-type ou médiane et intervalle interquartile.</p> <p>Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs, pourcentages et intervalles de confiance à 95% établis d'après la méthode exacte. Notamment :</p> <p>L'estimation ponctuelle de la proportion de femmes présentant au cours de leurs grossesse des Ac antiAT1R sera calculée pour chacun des groupes constitués (pré-éclampsie, R.C.I.U. d'origine vasculaire, femmes avec issue de grossesse normale) assortie de son intervalle de confiance à 95%.</p> <p>La sensibilité et spécificité des Ac antiAT1R en tant que marqueur diagnostique pré symptomatique de la pré-éclampsie d'une part et du R.C.I.U. d'origine vasculaire d'autre part seront calculées et assorties de leurs intervalles de confiance à 95%.</p>
<p>RETOMBÉES ATTENDUES</p>	<p>A court terme :</p> <p>-Si les résultats obtenus étaient en faveur du caractère prédictif de ce test biologique, ces résultats ouvriraient le champ à une étude de grande envergure afin de déterminer les valeurs prédictives de ce test, la date optimale du prélèvement et la méthode de détection la mieux adaptée.</p> <p>A long terme :</p> <p>- En cas de résultats favorables, ce test pourrait être</p>

	<p>utilisé dans la surveillance systématique des grossesses en tant que dépistage des R.C.I.U. et des pré-éclampsies.</p> <p>-Ceci permettra la prise en charge précoce des pré-éclampsies et des R.C.I.U</p>
--	---

CONCLUSION

RESUME

La pré éclampsie et le RCIU d'origine vasculaire sont des pathologies fréquentes. La pré-éclampsie survient au cours de 2 à 7 % des grossesses. Le R.C.I.U. d'origine vasculaire touche 3 à 5 % des naissances. Or ces pathologies induisent morbi-mortalité significative. Et, il n'existe pas de dépistage ou traitement préventif ou curateur, en dehors de l'extraction foetale. De plus l'extraction foetale est pourvoyeuse de prématurité.

Des études sont nécessaires afin de rechercher un moyen de dépistage pour une meilleure prise en charge et afin de mieux comprendre la physiopathologie. Une meilleure connaissance de la physiopathologie des pré éclampsies et des RCIU permettrait alors le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

La physiopathologie semble en grande partie commune à ces deux pathologies et basée sur une anomalie de la migration trophoblastique. Trois hypothèses ont été émises : celle d'une d'origine vasculaire, celle d'une origine inflammatoire ou celle d'une origine immunologique. Ces trois hypothèses sont en fait complémentaires. Un modèle est celui d'un complexe foetal correspondant à une allogreffe semi-compatible.

Une altération du système rénine angiotensine, et plus précisément la présence d'anticorps antirécepteurs de l'angiotensine II de type1, a été retrouvée dans les RCIU et les pré éclampsies.

Nous développons actuellement une étude pilote qui a obtenu le prix de santé 2007. Elle a pour objectif principal de déterminer si ces anticorps sont détectables en phase pré-symptomatique de pré éclampsie et de RCIU d'origine vasculaire. Les résultats ainsi obtenus ne seront que préliminaires compte du nombre limité d'inclusions. Cependant, ils permettront de poser les bases d'une étude de plus large envergure.

BIBLIOGRAPHIE

- (1988). "Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy." Am J Obstet Gynecol 158(1): 80-3.
- (2003). "A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation." Bjog 110(1): 27-32.
- (2009). "[Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia (PE). Experts' guidelines 2008. Societe francaise d'anesthesie et de reanimation. College national des gynecologues et obstetriciens francais. Societe francaise de medecine perinatale. Societe francaise de neonatologie.]." Ann Fr Anesth Reanim 28(3): 275-81.
- AbdAlla, S., H. Lother, et al. (2001). "Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness." Nat Med 7(9): 1003-9.
- Abitbol, M. M., M. B. Ober, et al. (1977). "Experimental toxemia of pregnancy in the monkey, with a preliminary report on renin and aldosterone." Am J Pathol 86(3): 573-90.
- Aggarwal, P. K., V. Jain, et al. (2006). "Low urinary placental growth factor is a marker of pre-eclampsia." Kidney Int 69(3): 621-4.
- Ahmed, A., C. Dunk, et al. (1997). "Role of VEGF receptor-1 (Flt-1) in mediating calcium-dependent nitric oxide release and limiting DNA synthesis in human trophoblast cells." Lab Invest 76(6): 779-91.
- Ahn, J. D., R. Morishita, et al. (2001). "Transcription factor decoy for activator protein-1 (AP-1) inhibits high glucose- and angiotensin II-induced type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) gene expression in cultured human vascular smooth muscle cells." Diabetologia 44(6): 713-20.

- Aksoy, H., A. Ozkan, et al. (2009). "Helicobacter pylori seropositivity and its relationship with serum malondialdehyde and lipid profile in preeclampsia." J Clin Lab Anal 23(4): 219-22.
- Alfirevic, Z. and J. P. Neilson (2004). "Antenatal screening for Down's syndrome." Bmj 329(7470): 811-2.
- Altman, D., G. Carroli, et al. (2002). "Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial." Lancet 359(9321): 1877-90.
- Aquilina, J., A. Barnett, et al. (1999). "Second-trimester maternal serum inhibin A concentration as an early marker for preeclampsia." Am J Obstet Gynecol 181(1): 131-6.
- Arngrimsson, R., S. Bjornsson, et al. (1990). "Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population." Br J Obstet Gynaecol 97(9): 762-9.
- Arroyo, J. A. and V. D. Winn (2008). "Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta." Semin Perinatol 32(3): 172-7.
- Bakewell, J. M., J. W. Stockbauer, et al. (1997). "Factors associated with repetition of low birthweight: Missouri longitudinal study." Paediatr Perinat Epidemiol 11 Suppl 1: 119-29.
- Bamberg, C. and K. D. Kalache (2004). "Prenatal diagnosis of fetal growth restriction." Semin Fetal Neonatal Med 9(5): 387-94.
- Banias, B. B., L. D. Devoe, et al. (1992). "Severe preeclampsia in preterm pregnancy between 26 and 32 weeks' gestation." Am J Perinatol 9(5-6): 357-60.

- Banzola, I., A. Farina, et al. (2007). "Performance of a panel of maternal serum markers in predicting preeclampsia at 11-15 weeks' gestation." Prenat Diagn 27(11): 1005-10.**
- Barton, J. R. and B. M. Sibai (2008). "Prediction and prevention of recurrent preeclampsia." Obstet Gynecol 112(2 Pt 1): 359-72.**
- Baschat, A. A., U. Gembruch, et al. (2000). "Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction." Ultrasound Obstet Gynecol 16(5): 407-13.**
- Baschat, A. A., U. Gembruch, et al. (2003). "Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses." Ultrasound Obstet Gynecol 22(3): 240-5.**
- Baschat, A. A., T. L. Kasdaglis, et al. (2009). "Serum pentraxin-3 levels at 11 to 14 weeks' gestation: association with maternal and placental characteristics." Am J Obstet Gynecol 201(3): 298 e1-6.**
- Baserga, M., A. L. Bares, et al. (2009). "Uteroplacental insufficiency affects kidney VEGF expression in a model of IUGR with compensatory glomerular hypertrophy and hypertension." Early Hum Dev 85(6): 361-7.**
- Bastek, J. A., S. K. Srinivas, et al. (2009). "Do Neonatal Outcomes Differ Depending on the Cause of Preterm Birth? A Comparison between Spontaneous Birth and Iatrogenic Delivery for Preeclampsia." Am J Perinatol.**
- Baylis, C., E. Beinder, et al. (1998). "Recent insights into the roles of nitric oxide and renin-angiotensin in the pathophysiology of preeclamptic pregnancy." Semin Nephrol 18(2): 208-30.**

- Bedard, S., B. Sicotte, et al. (2005). "Modulation of body fluids and angiotensin II receptors in a rat model of intra-uterine growth restriction." J Physiol 562(Pt 3): 937-50.
- Bernstein, I. M., J. D. Horbar, et al. (2000). "Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network." Am J Obstet Gynecol 182(1 Pt 1): 198-206.
- Bianco, A. T., S. W. Smilen, et al. (1998). "Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman." Obstet Gynecol 91(1): 97-102.
- Blumenstein, M., R. Prakash, et al. (2009). "Aberrant Processing of Plasma Vitronectin and High-Molecular-Weight Kininogen Precedes the Onset of Preeclampsia." Reprod Sci.
- Bodnar, L. M., G. Tang, et al. (2006). "Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia." Am J Epidemiol 164(5): 470-7.
- Boers, K. E., D. Bijlenga, et al. (2007). "Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term: DIGITAT." BMC Pregnancy Childbirth 7: 12.
- Borzychowski, A. M., I. L. Sargent, et al. (2006). "Inflammation and pre-eclampsia." Semin Fetal Neonatal Med 11(5): 309-16.
- Bosio, P. M., S. Cannon, et al. (2001). "Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in women who subsequently develop pre-eclampsia." Biog 108(7): 709-15.
- Boulanger, H. and M. Flamant (2007). "[New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications]." Nephrol Ther 3(7): 437-48.

- Bowers, D. and W. R. Cohen (1999). "Obesity and related pregnancy complications in an inner-city clinic." J Perinatol 19(3): 216-9.
- Branch, D. W. (1990). "Antiphospholipid antibodies and pregnancy: maternal implications." Semin Perinatol 14(2): 139-46.
- Bretelle, F., F. Sabatier, et al. (2003). "Circulating microparticles: a marker of procoagulant state in normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction." Thromb Haemost 89(3): 486-92.
- Brosens, I. (1964). "A Study of the Spiral Arteries of the Decidua Basalis in Normotensive and Hypertensive Pregnancies." J Obstet Gynaecol Br Commonw 71: 222-30.
- Brosens, I., H. G. Dixon, et al. (1977). "Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed." Br J Obstet Gynaecol 84(9): 656-63.
- Burger, O., E. Pick, et al. (2004). "Placental protein 13 (PP-13): effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies." Placenta 25(7): 608-22.
- Burton, G. J., H. W. Yung, et al. (2009). "Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia." Placenta 30 Suppl A: S43-8.
- Caforio, L., A. C. Testa, et al. (1999). "Predictive value of uterine artery velocimetry at midgestation in low- and high-risk populations: a new perspective." Fetal Diagn Ther 14(4): 201-5.
- Campbell, D. M., R. Carr-Hill, et al. (1983). "Pre-eclampsia in a second pregnancy." Clin Exp Hypertens B 2(2): 303-6.

Carty, D. M., C. Delles, et al. (2008). "Novel biomarkers for predicting preeclampsia." Trends Cardiovasc Med 18(5): 186-94.

Catanzarite, V., J. G. Quirk, et al. (1991). "How do perinatologists manage preeclampsia?" Am J Perinatol 8(1): 7-10.

Catov, J. M., L. M. Bodnar, et al. (2007). "Association of periconceptual multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births." Am J Epidemiol 166(3): 296-303.

Cetin, I., V. Cozzi, et al. (2006). "Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction." Am J Obstet Gynecol 194(5): 1347-53.

Chafetz, I., I. Kuhnreich, et al. (2007). "First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction." Am J Obstet Gynecol 197(1): 35 e1-7.

Chaiworapongsa, T., J. Espinoza, et al. (2008). "The maternal plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Doppler abnormalities in the maternal and fetal circulation." J Matern Fetal Neonatal Med 21(1): 25-40.

Chaiworapongsa, T., R. Romero, et al. (2004). "Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award." Am J Obstet Gynecol 190(6): 1541-7; discussion 1547-50.

Chaiworapongsa, T., R. Romero, et al. (2008). "Low maternal concentrations of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in preeclampsia and small for gestational age." J Matern Fetal Neonatal Med 21(1): 41-52.

- Chang, C. C., T. Y. Chang, et al. (2005). "Induction of VE-cadherin in rat placental trophoblasts by VEGF through a NO-dependent pathway." Placenta 26(2-3): 234-41.
- Chappell, L. C., P. T. Seed, et al. (1999). "Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial." Lancet 354(9181): 810-6.
- Chavarria, M. E., L. Lara-Gonzalez, et al. (2008). "Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 137(2): 157-64.
- Chien, P. F., N. Arnott, et al. (2000). "How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview." Biog 107(2): 196-208.
- Cincotta, R. B. and S. P. Brennecke (1998). "Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas." Int J Gynaecol Obstet 60(1): 23-7.
- Cnossen, J. S., K. C. Vollebregt, et al. (2008). "Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis." Bmj 336(7653): 1117-20.
- Combs, C. A., M. A. Katz, et al. (1993). "Experimental preeclampsia produced by chronic constriction of the lower aorta: validation with longitudinal blood pressure measurements in conscious rhesus monkeys." Am J Obstet Gynecol 169(1): 215-23.
- Conférenced'experts and G. A. S. F. Audibert (CNGOF), F. Bayoumeu (Star), D. Benhamou (SFAR), G. Boehm (SFAR), P. Branchu (SFAR), B. Carbonne (CNGOF), H.J. Clément (SFAR), C. Douguet (SFAR), C. Dualé (SFAR), A.S. Ducloy-Bouthors (SFAR), P. Dufour (SFMP), M. Dreyfus (SFMP), D. Edouard (SFAR), A. Fournié (CNGOF), F. Goffinet (SFMP), E. Jacqz-Aigrin (SFP), J.

Hustin (Anatomic pathologique), P. Lagier (SFAR), B. Langer (SFMP), A. Launoy (SFAR), P. Merviel (CNGOF), B. Moulin (Néphrologue), M. Palot (SFAR), F. Pierre (CNGOF), M. Raucoules (SFAR), P. Truffert (SFP), S. Uzan (CNGOF), B. Veber (SFAR) (2000) "Réanimation des formes graves de prééclampsie

" Elsevier. ISBN 2-84299-235-0 Volume, DOI:

Conrad, K. P. and D. F. Benyo (1997). "Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia." Am J Reprod Immunol 37(3): 240-9.

Coonrod, D. V., D. E. Hickok, et al. (1995). "Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population-based cohort study." Obstet Gynecol 85(5 Pt 1): 645-50.

Cowans, N. J. and K. Spencer (2007). "First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system." Prenat Diagn 27(3): 264-71.

Crowther, C. A., L. W. Doyle, et al. (2007). "Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids." N Engl J Med 357(12): 1179-89.

D'Anna, R., G. Baviera, et al. (2002). "Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction?" Acta Obstet Gynecol Scand 81(6): 540-3.

Damsky, C. H., M. L. Fitzgerald, et al. (1992). "Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway, in vivo." J Clin Invest 89(1): 210-22.

Damsky, C. H., C. Librach, et al. (1994). "Integrin switching regulates normal trophoblast invasion." Development 120(12): 3657-66.

- Davidson, E. J., S. C. Riley, et al. (2003). "Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia." Bjog 110(1): 46-52.
- Davison, J. M., V. Homuth, et al. (2004). "New aspects in the pathophysiology of preeclampsia." J Am Soc Nephrol 15(9): 2440-8.
- De Wolf, F., I. Brosens, et al. (1982). "Ultrastructure of uteroplacental arteries." Contrib Gynecol Obstet 9: 86-99.
- Dechend, R., V. Homuth, et al. (2000). "AT(1) receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor." Circulation 101(20): 2382-7.
- Deeks, J. J. and D. G. Altman (2004). "Diagnostic tests 4: likelihood ratios." Bmj 329(7458): 168-9.
- Dekker, G. (2002). "The partner's role in the etiology of preeclampsia." J Reprod Immunol 57(1-2): 203-15.
- Dekker, G. A. (1999). "Risk factors for preeclampsia." Clin Obstet Gynecol 42(3): 422-35.
- Delic, R. and M. Stefanovic (2009). "Optimal laboratory panel for predicting preeclampsia." J Matern Fetal Neonatal Med: 1-7.
- Dildy, G. A., 3rd and D. B. Cotton (1991). "Management of severe preeclampsia and eclampsia." Crit Care Clin 7(4): 829-50.
- Diplock, A. T. (1996). "The Leon Golberg Memorial Lecture. Antioxidants and disease prevention." Food Chem Toxicol 34(10): 1013-20.

- Doyle, L. W., C. A. Crowther, et al. (2009). "Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus." Cochrane Database Syst Rev(1): CD004661.
- Dreyfus, M., G. Hedelin, et al. (2001). "Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study." Obstet Gynecol 97(1): 29-34.
- Duckitt, K. and D. Harrington (2005). "Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies." Bmj 330(7491): 565.
- Dugoff, L., J. C. Hobbins, et al. (2004). "First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial)." Am J Obstet Gynecol 191(4): 1446-51.
- Dukler, D., A. Porath, et al. (2001). "Remote prognosis of primiparous women with preeclampsia." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 96(1): 69-74.
- Duley, L. (1992). "Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean." Br J Obstet Gynaecol 99(7): 547-53.
- Duley, L., A. M. Gulmezoglu, et al. (2003). "Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia." Cochrane Database Syst Rev(2): CD000025.
- Duley, L. and D. Henderson-Smart (2003). "Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia." Cochrane Database Syst Rev(4): CD000127.
- Duley, L. and D. Henderson-Smart (2003). "Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia." Cochrane Database Syst Rev(4): CD000128.

- Duley, L., D. Henderson-Smart, et al. (2001). "Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review." Bmj 322(7282): 329-33.
- Dunk, C., M. Shams, et al. (2000). "Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 activate trophoblast Tie-2 to promote growth and migration during placental development." Am J Pathol 156(6): 2185-99.
- Dvorak, H. F. (2002). "Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy." J Clin Oncol 20(21): 4368-80.
- Eis, A. L., D. E. Brockman, et al. (1995). "Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in human villous and extravillous trophoblast populations and expression during syncytiotrophoblast formation in vitro." Placenta 16(2): 113-26.
- Elokdah, H., M. Abou-Gharbia, et al. (2004). "Tiplaxtinin, a novel, orally efficacious inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1: design, synthesis, and preclinical characterization." J Med Chem 47(14): 3491-4.
- Erez, O., R. Romero, et al. (2008). "The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age." J Matern Fetal Neonatal Med 21(5): 279-87.
- Eskenazi, B., L. Fenster, et al. (1991). "A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia." Jama 266(2): 237-41.
- Estelles, A., J. Gilabert, et al. (1990). "Plasminogen activator inhibitors type 1 and type 2 and plasminogen activators in amniotic fluid during pregnancy." Thromb Haemost 64(2): 281-5.

experts (2003). "texte des experts." ann Med Interne (Paris) 154: 310-314.

Fasshauer, M., M. Bluher, et al. (2007). "Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function." Clin Endocrinol (Oxf) 66(3): 434-9.

Fetsch, N. I. and D. H. Bremerich (2008). "[Anesthetic management of parturients with pre-eclampsia and eclampsia]." Anaesthesist 57(1): 87-102.

Fields, S. J., M. Vainder, et al. (1996). "Obesity and the risk of toxemia of pregnancy." Ann Hum Biol 23(5): 353-62.

Fisher, S. J. and C. H. Damsky (1993). "Human cytotrophoblast invasion." Semin Cell Biol 4(3): 183-8.

Fournier, A., P. Fievet, et al. (1995). "[Hypertension and pregnancy. Diagnosis, physiopathology and treatment]." Schweiz Med Wochenschr 125(47): 2273-98.

Fowden, A. L., D. A. Giussani, et al. (2006). "Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences." Physiology (Bethesda) 21: 29-37.

Galao, A. O., L. H. de Souza, et al. (2004). "Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in preeclampsia and normal pregnancy." Am J Obstet Gynecol 191(3): 821-4.

Garner, P. R., M. E. D'Alton, et al. (1990). "Preeclampsia in diabetic pregnancies." Am J Obstet Gynecol 163(2): 505-8.

Gerretsen, G., H. J. Huisjes, et al. (1981). "Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation." Br J Obstet Gynaecol 88(9): 876-81.

- Goffinet, F., D. Aboulker, et al. (2001). "Screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised controlled trial." *BJOG* 108(5): 510-8.
- Goffinet, F., J. Paris-Llado, et al. (1997). "Umbilical artery Doppler velocimetry in unselected and low risk pregnancies: a review of randomised controlled trials." *Br J Obstet Gynaecol* 104(4): 425-30.
- Goffinet, F., J. Paris, et al. (1997). "Predictive value of Doppler umbilical artery velocimetry in a low risk population with normal fetal biometry. A prospective study of 2016 women." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 71(1): 11-9.
- Goffinet, F., J. Paris, et al. (1997). "[Clinical value of umbilical Doppler. Results of controlled trials in high risk and low risk populations]." *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 26(1): 16-26.
- Goffinet, F., P. Rozenberg, et al. (1997). "[The value of intravaginal ultrasonography of the cervix uteri for evaluation of the risk of premature labor]." *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 26(6): 623-9.
- Gorbach, A. C. (1968). "Diazepam for eclampsia." *Am J Obstet Gynecol* 102(4): 611-2.
- Grivell, R., J. Dodd, et al. (2009). "The prevention and treatment of intrauterine growth restriction." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*.
- Grossetti, E., G. Carles, et al. (2009). "Selective prophylactic transfusion in sickle cell disease." *Acta Obstet Gynecol Scand*: 1-5.
- Gulmezoglu, A. M. and G. J. Hofmeyr (2000). "Calcium channel blockers for potential impaired fetal growth." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD000049.

- Guzikowski, W. and I. Pirogowicz (2008). "[Influence of tobacco smoking on newborn's birth weight--analysis of dates concerning births from Maternity Hospital named. Dr S. Mossor's in Opole City]." Przegl Lek 65(10): 424-6.
- Guzin, K., G. Goynumer, et al. (2009). "The effect of magnesium sulfate treatment on blood biochemistry and bleeding time in patients with severe preeclampsia." J Matern Fetal Neonatal Med: 1-5.
- Harding, J. E., J. A. Owens, et al. (1992). "Should we try to supplement the growth retarded fetus? A cautionary tale." Br J Obstet Gynaecol 99(9): 707-9.
- Harris, L. K., O. H. Clancy, et al. (2009). "Plasma From Women With Preeclampsia Inhibits Trophoblast Invasion." Reprod Sci.
- He, Y., S. K. Smith, et al. (1999). "Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA is important for the regulation of VEGF activity." Mol Endocrinol 13(4): 537-45.
- Hecher, K., S. Campbell, et al. (1995). "Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies." Circulation 91(1): 129-38.
- Hernandez-Diaz, S., S. Toh, et al. (2009). "Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study." Bmj 338: b2255.
- Herse, F., A. C. Staff, et al. (2008). "AT1-receptor autoantibodies and uteroplacental RAS in pregnancy and pre-eclampsia." J Mol Med 86(6): 697-703.
- Hiby, S. E., L. Regan, et al. (2008). "Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage." Hum Reprod 23(4): 972-6.

- Hu, W., Z. Wang, et al. (2008). "Serum visfatin levels in late pregnancy and preeclampsia." Acta Obstet Gynecol Scand 87(4): 413-8.
- Hubel, C. A., G. Wallukat, et al. (2007). "Agonistic angiotensin II type I receptor autoantibodies in postpartum women with a history of preeclampsia." Hypertension 49(3): 612-7.
- Hung, J. H. (2007). "Oxidative stress and antioxidants in preeclampsia." J Chin Med Assoc 70(10): 430-2.
- Huppertz, B., M. Sammar, et al. (2008). "Longitudinal determination of serum placental protein 13 during development of preeclampsia." Fetal Diagn Ther 24(3): 230-6.
- Jadlowiec, J., D. Dongell, et al. (2005). "Pregnancy-associated plasma protein-a is involved in matrix mineralization of human adult mesenchymal stem cells and angiogenesis in the chick chorioallantoic membrane." Endocrinology 146(9): 3765-72.
- Jakoubek, V., J. Bibova, et al. (2008). "Chronic hypoxia increases fetoplacental vascular resistance and vasoconstrictor reactivity in the rat." Am J Physiol Heart Circ Physiol 294(4): H1638-44.
- Jensen, O. H. and S. Larsen (1991). "Evaluation of symphysis-fundus measurements and weighing during pregnancy." Acta Obstet Gynecol Scand 70(1): 13-6.
- Jeyabalan, A., S. McGonigal, et al. (2008). "Circulating and placental endoglin concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and preeclampsia." Placenta 29(6): 555-63.
- Joyce, D. N. and V. G. Kenyon (1972). "The use of diazepam and hydrallazine in the treatment of severe pre-eclampsia." J Obstet Gynaecol Br Commonw 79(3): 250-4.

- Kadyrov, M., C. Schmitz, et al. (2003). "Pre-eclampsia and maternal anaemia display reduced apoptosis and opposite invasive phenotypes of extravillous trophoblast." Placenta 24(5): 540-8.
- Karina, E., P. Tomasz, et al. (2009). "Assessment of the female fetal DNA concentration in the plasma of the pregnant women as preeclampsia indicator-Preliminary report." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.
- Karumanchi, S. A. and M. D. Lindheimer (2008). "Advances in the understanding of eclampsia." Curr Hypertens Rep 10(4): 305-12.
- Kaufmann, P., S. Black, et al. (2003). "Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia." Biol Reprod 69(1): 1-7.
- Kendall, R. L. and K. A. Thomas (1993). "Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor." Proc Natl Acad Sci U S A 90(22): 10705-9.
- Khalil, A., N. J. Cowans, et al. (2009). "First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of pre-eclampsia in women with a priori high risk." Prenat Diagn 29(8): 781-9.
- Khan, K. S. and S. Daya (1996). "Plasma glucose and pre-eclampsia." Int J Gynaecol Obstet 53(2): 111-6.
- Khong, T. Y., F. De Wolf, et al. (1986). "Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants." Br J Obstet Gynaecol 93(10): 1049-59.

- Kim, E. H., J. H. Lim, et al. (2008). "The relationship between aldosterone to renin ratio and RI value of the uterine artery in the preeclamptic patient vs. normal pregnancy." Yonsei Med J 49(1): 138-43.
- Kim, N. H., J. H. Oh, et al. (2005). "Vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble VEGF receptor FLT-1 in diabetic nephropathy." Kidney Int 67(1): 167-77.
- Kim, S. Y., H. M. Ryu, et al. (2006). "Maternal serum and amniotic fluid inhibin A levels in women who subsequently develop severe preeclampsia." J Korean Med Sci 21(3): 452-6.
- Koga, K., Y. Osuga, et al. (2003). "Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia." J Clin Endocrinol Metab 88(5): 2348-51.
- Konstantinova, N. N. and N. L. Garmasheva (1987). "[The pathogenesis of fetal growth retardation]." Vestn Akad Med Nauk SSSR(1): 28-33.
- Koopmans, C. M., D. Bijlenga, et al. (2009). "Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial." Lancet.
- Krantz, D., L. Goetzl, et al. (2004). "Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes." Am J Obstet Gynecol 191(4): 1452-8.
- Kyrklund-Blomberg, N. B., G. Gennser, et al. (2001). "Placental abruption and perinatal death." Paediatr Perinat Epidemiol 15(3): 290-7.

- Laskowska, M., K. Laskowska, et al. (2008). "Are the maternal and umbilical VEGF-A and SVEGF-R1 altered in pregnancies complicated by preeclampsia with or without intrauterine foetal growth retardation? Preliminary communication." Med Wieku Rozwoj 12(1): 499-506.
- Le Bouteiller, P. and J. Tabiasco (2006). "[Immunology of pregnancy: renewed interest]." Med Sci (Paris) 22(8-9): 745-50.
- Lee, C. J., T. T. Hsieh, et al. (2000). "Risk factors for pre-eclampsia in an Asian population." Int J Gynaecol Obstet 70(3): 327-33.
- Levine, R. J. and S. A. Karumanchi (2005). "Circulating angiogenic factors in preeclampsia." Clin Obstet Gynecol 48(2): 372-86.
- Levine, R. J., C. Lam, et al. (2006). "Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia." N Engl J Med 355(10): 992-1005.
- Levine, R. J., R. Thadhani, et al. (2005). "Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia." Jama 293(1): 77-85.
- Lok, C. A., R. Nieuwland, et al. (2007). "Microparticle-associated P-selectin reflects platelet activation in preeclampsia." Platelets 18(1): 68-72.
- Lopez-Bermejo, A., B. Chico-Julia, et al. (2006). "Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration." Diabetes 55(10): 2871-5.
- Lyall, F. (2002). "The human placental bed revisited." Placenta 23(8-9): 555-62.
- Makkonen, N., S. Heinonen, et al. (2000). "Obstetric prognosis in second pregnancy after preeclampsia in first pregnancy." Hypertens Pregnancy 19(2): 173-81.

- Mari, G. and R. L. Deter (1992). "Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses." Am J Obstet Gynecol 166(4): 1262-70.
- Martin, D. and K. P. Conrad (2000). "Expression of endothelial nitric oxide synthase by extravillous trophoblast cells in the human placenta." Placenta 21(1): 23-31.
- Martinell, J., U. Jodal, et al. (1990). "Pregnancies in women with and without renal scarring after urinary infections in childhood." Bmj 300(6728): 840-4.
- Masuyama, H., N. Suwaki, et al. (2006). "Circulating angiogenic factors in preeclampsia, gestational proteinuria, and preeclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis." Am J Obstet Gynecol 194(2): 551-6.
- Maynard, S. E., J. Y. Min, et al. (2003). "Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia." J Clin Invest 111(5): 649-58.
- McCowan, L. and R. P. Horgan (2009). "Risk factors for small for gestational age infants." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.
- Meda, N., G. Soula, et al. (1995). "[Risk factors in prematurity and intrauterine growth retardation in Burkina Faso]." Rev Epidemiol Sante Publique 43(3): 215-24.
- Meekins, J. W., R. Pijnenborg, et al. (1994). "A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies." Br J Obstet Gynaecol 101(8): 669-74.
- Meziani, F., A. Tesse, et al. (2008). "Microparticles are vectors of paradoxical information in vascular cells including the endothelium: role in health and diseases." Pharmacol Rep 60(1): 75-84.

- Meziani, F., A. Tesse, et al. (2006). "Shed membrane particles from preeclamptic women generate vascular wall inflammation and blunt vascular contractility." Am J Pathol 169(4): 1473-83.
- Miller, B. S., J. T. Bronk, et al. (2007). "Pregnancy associated plasma protein-A is necessary for expeditious fracture healing in mice." J Endocrinol 192(3): 505-13.
- Moncada, S. and A. Higgs (1993). "The L-arginine-nitric oxide pathway." N Engl J Med 329(27): 2002-12.
- Moore, M. P. and C. W. Redman (1983). "Case-control study of severe pre-eclampsia of early onset." Br Med J (Clin Res Ed) 287(6392): 580-3.
- Moore Simas, T. A., S. L. Crawford, et al. (2007). "Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women." Am J Obstet Gynecol 197(3): 244 e1-8.
- Morikawa, M., T. Yamada, et al. (2009). "Outcome of pregnancy in patients with isolated proteinuria." Curr Opin Obstet Gynecol.
- Motojima, M., T. Ando, et al. (2000). "Sp1-like activity mediates angiotensin-II-induced plasminogen-activator inhibitor type-1 (PAI-1) gene expression in mesangial cells." Biochem J 349(Pt 2): 435-41.
- Muttukrishna, S., P. G. Knight, et al. (1997). "Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia." Lancet 349(9061): 1285-8.
- Myatt, L. (1992). "Control of vascular resistance in the human placenta." Placenta 13(4): 329-41.
- Nakamura, S., I. Nakamura, et al. (2000). "Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo." Kidney Int 58(1): 251-9.

- Ness, R. B. and J. M. Roberts (1996). "Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications." Am J Obstet Gynecol 175(5): 1365-70.
- Nicolaides, K. H., R. Bindra, et al. (2006). "A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound." Ultrasound Obstet Gynecol 27(1): 13-7.
- Noris, M., N. Perico, et al. (2005). "Mechanisms of disease: Pre-eclampsia." Nat Clin Pract Nephrol 1(2): 98-114; quiz 120.
- Novaro, V., A. Colman-Lerner, et al. (2001). "Regulation of metalloproteinases by nitric oxide in human trophoblast cells in culture." Reprod Fertil Dev 13(5-6): 411-20.
- Odegard, R. A., L. J. Vatten, et al. (2000). "Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia." BJOG 107(11): 1410-6.
- Olah, K. S., C. W. Redman, et al. (1993). "Management of severe, early pre-eclampsia: is conservative management justified?" Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 51(3): 175-80.
- Ong, C. Y., A. W. Liao, et al. (2001). "First-trimester maternal serum levels of placenta growth factor as predictor of preeclampsia and fetal growth restriction." Obstet Gynecol 98(4): 608-11.
- Orange, S. J., D. Painter, et al. (2003). "Placental endothelial nitric oxide synthase localization and expression in normal human pregnancy and pre-eclampsia." Clin Exp Pharmacol Physiol 30(5-6): 376-81.
- Ozcan, T., M. Sbracia, et al. (1998). "Arterial and venous Doppler velocimetry in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome." Ultrasound Obstet Gynecol 12(1): 39-44.

- Pagano, C., C. Pilon, et al. (2006). "Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans." J Clin Endocrinol Metab 91(8): 3165-70.
- Patterson, R. M., C. E. Gibbs, et al. (1986). "Birth weight percentile and perinatal outcome: recurrence of intrauterine growth retardation." Obstet Gynecol 68(4): 464-8.
- Peticca, P., E. J. Keely, et al. (2009). "Pregnancy outcomes in diabetes subtypes: how do they compare? A province-based study of Ontario, 2005-2006." J Obstet Gynaecol Can 31(6): 487-96.
- Pihl, K., T. Larsen, et al. (2009). "The proform of eosinophil major basic protein: a new maternal serum marker for adverse pregnancy outcome." Prenat Diagn.
- Poisner, A. M. (1998). "The human placental renin-angiotensin system." Front Neuroendocrinol 19(3): 232-52.
- Polliotti, B. M., A. G. Fry, et al. (2003). "Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia." Obstet Gynecol 101(6): 1266-74.
- Poon, L. C., N. A. Kametas, et al. (2008). "Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia." Hypertension 51(4): 1027-33.
- Popovici, R. M., M. S. Krause, et al. (2008). "The long pentraxin PTX3 in human endometrium: regulation by steroids and trophoblast products." Endocrinology 149(3): 1136-43.
- Poston, L., A. L. McCarthy, et al. (1995). "Control of vascular resistance in the maternal and feto-placental arterial beds." Pharmacol Ther 65(2): 215-39.

- Qazi, U., C. Lam, et al. (2008). "Soluble Fms-like tyrosine kinase associated with preeclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus." J Rheumatol 35(4): 631-4.
- Quinton, A. E., C. M. Cook, et al. (2008). "The relationship between cigarette smoking, endothelial function and intrauterine growth restriction in human pregnancy." Bjog 115(6): 780-4.
- Rampello, S., L. Frigerio, et al. (2009). "Transabdominal uterine arteries Doppler at 12-14th and 20-24th week of gestation and pregnancy outcome: A prospective study." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.
- Rana, S., S. A. Karumanchi, et al. (2007). "Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia." Hypertension 50(1): 137-42.
- Ream, M., A. M. Ray, et al. (2008). "Early fetal hypoxia leads to growth restriction and myocardial thinning." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 295(2): R583-95.
- Redman, C. W. and I. L. Sargent (2003). "Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response--a review." Placenta 24 Suppl A: S21-7.
- Redman, C. W. and I. L. Sargent (2007). "Microparticles and immunomodulation in pregnancy and pre-eclampsia." J Reprod Immunol 76(1-2): 61-7.
- Reynolds, L. P., J. S. Caton, et al. (2006). "Evidence for altered placental blood flow and vascularity in compromised pregnancies." J Physiol 572(Pt 1): 51-8.
- Roberts, D. and S. Dalziel (2006). "Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth." Cochrane Database Syst Rev 3: CD004454.

- Roberts, J. M. and C. A. Hubel (2004). "Oxidative stress in preeclampsia." Am J Obstet Gynecol 190(5): 1177-8.
- Roberts, J. M., R. N. Taylor, et al. (1989). "Preeclampsia: an endothelial cell disorder." Am J Obstet Gynecol 161(5): 1200-4.
- Robertson, W. B., I. Brosens, et al. (1967). "The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy." J Pathol Bacteriol 93(2): 581-92.
- Roes, E. M., M. A. Gaytant, et al. (2004). "First trimester inhibin-A concentrations and later development of preeclampsia." Acta Obstet Gynecol Scand 83(1): 117.
- Romero, R., J. P. Kusanovic, et al. (2008). "First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia." Am J Obstet Gynecol 199(2): 122 e1-122 e11.
- Romero, R., J. K. Nien, et al. (2008). "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 21(1): 9-23.
- Romo, A., R. Carceller, et al. (2009). "Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology." Pediatr Endocrinol Rev 6 Suppl 3: 332-6.
- Ros, H. S., S. Cnattingius, et al. (1998). "Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study." Am J Epidemiol 147(11): 1062-70.
- Rouse, D. J., D. G. Hirtz, et al. (2008). "A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy." N Engl J Med 359(9): 895-905.

- Rovere-Querini, P., S. Antonacci, et al. (2006). "Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia." Obstet Gynecol 108(1): 148-55.
- Rumbold, A., L. Duley, et al. (2008). "Antioxidants for preventing pre-eclampsia." Cochrane Database Syst Rev(1): CD004227.
- Saftlas, A. F., D. R. Olson, et al. (1990). "Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986." Am J Obstet Gynecol 163(2): 460-5.
- Saito, S., Y. Takeda, et al. (2006). "The incidence of pre-eclampsia among couples consisting of Japanese women and Caucasian men." J Reprod Immunol 70(1-2): 93-8.
- Sakawi, Y., M. Tarpey, et al. (2000). "Evaluation of low-dose endotoxin administration during pregnancy as a model of preeclampsia." Anesthesiology 93(6): 1446-55.
- Salahuddin, S., Y. Lee, et al. (2007). "Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy." Am J Obstet Gynecol 197(1): 28 e1-6.
- Santema, J. G., I. Koppelaar, et al. (1995). "Hypertensive disorders in twin pregnancy." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 58(1): 9-13.
- Savvidou, M. D., M. Noori, et al. (2008). "Maternal endothelial function and serum concentrations of placental growth factor and soluble endoglin in women with abnormal placentation." Ultrasound Obstet Gynecol 32(7): 871-6.
- Say, L., A. M. Gulmezoglu, et al. (2003). "Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth." Cochrane Database Syst Rev(1): CD000148.

- Sclowitz, I. K. and S. Santos Ida (2006). "[Risk factors for repetition of low birth weight, intrauterine growth retardation, and prematurity in subsequent pregnancies: a systematic review]." Cad Saude Publica 22(6): 1129-36.
- Senat, M. V., P. Schwarzler, et al. (2000). "Longitudinal changes in the ductus venosus, cerebral transverse sinus and cardiotocogram in fetal growth restriction." Ultrasound Obstet Gynecol 16(1): 19-24.
- Shah, T. J. and S. W. Walsh (2007). "Activation of NF-kappaB and expression of COX-2 in association with neutrophil infiltration in systemic vascular tissue of women with preeclampsia." Am J Obstet Gynecol 196(1): 48 e1-8.
- Shannon, R. W., G. P. Fraser, et al. (1972). "Diazepam in preeclamptic toxemia with special reference to its effect on the newborn infant." Br J Clin Pract 26(6): 271-5.
- Sibai, B., G. Dekker, et al. (2005). "Pre-eclampsia." Lancet 365(9461): 785-99.
- Sibai, B. M. (2005). "Diagnosis, prevention, and management of eclampsia." Obstet Gynecol 105(2): 402-10.
- Sibai, B. M. and G. D. Anderson (1986). "Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester." Obstet Gynecol 67(4): 517-22.
- Sibai, B. M., M. Ewell, et al. (1997). "Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group." Am J Obstet Gynecol 177(5): 1003-10.
- Sifakis, S., A. Zaravinos, et al. (2009). "First-trimester maternal plasma cell-free fetal DNA and preeclampsia." Am J Obstet Gynecol.

- Skinner, S. L., E. R. Lumbers, et al. (1972). "Analysis of changes in the renin-angiotensin system during pregnancy." Clin Sci 42(4): 479-88.
- Skjaerven, R., A. J. Wilcox, et al. (2002). "The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia." N Engl J Med 346(1): 33-8.
- Sletnes, K. E., F. Wisloff, et al. (1992). "Antiphospholipid antibodies in pre-eclamptic women: relation to growth retardation and neonatal outcome." Acta Obstet Gynecol Scand 71(2): 112-7.
- Smith, G. C., E. J. Stenhouse, et al. (2002). "Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth." J Clin Endocrinol Metab 87(4): 1762-7.
- Smulian, J. C., C. V. Ananth, et al. (2002). "Fetal deaths in the United States. Influence of high-risk conditions and implications for management." Obstet Gynecol 100(6): 1183-9.
- Spencer, K., N. J. Cowans, et al. (2008). "First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses." Ultrasound Obstet Gynecol 31(1): 15-9.
- Spencer, K., N. J. Cowans, et al. (2007). "Second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index and maternal serum PP13 as markers of pre-eclampsia." Prenat Diagn 27(3): 258-63.
- Spencer, K., N. J. Cowans, et al. (2007). "First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia." Ultrasound Obstet Gynecol 29(2): 128-34.

- Spencer, K., N. J. Cowans, et al. (2008). "Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia." Prenat Diagn 28(1): 7-10.
- Stamilio, D. M., H. M. Sehdev, et al. (2000). "Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia?" Am J Obstet Gynecol 182(3): 589-94.
- Stepan, H., R. Faber, et al. (2006). "New insights into the biology of preeclampsia." Biol Reprod 74(5): 772-6.
- Stepan, H., A. Geipel, et al. (2008). "Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion." Am J Obstet Gynecol 198(2): 175 e1-6.
- Stepan, H., T. Kramer, et al. (2007). "Maternal plasma concentrations of soluble endoglin in pregnancies with intrauterine growth restriction." J Clin Endocrinol Metab 92(7): 2831-4.
- Stepan, H., A. Unversucht, et al. (2007). "Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion." Hypertension 49(4): 818-24.
- Stone, J. L., C. J. Lockwood, et al. (1994). "Risk factors for severe preeclampsia." Obstet Gynecol 83(3): 357-61.
- Sutherland, A., D. W. Cooper, et al. (1981). "The incidence of severe pre-eclampsia amongst mothers and mothers-in-law of pre-eclamptics and controls." Br J Obstet Gynaecol 88(8): 785-91.
- Suzuki, Y., T. Hattori, et al. (2002). "Reduced function of endothelial prostacyclin in human omental resistance arteries in pre-eclampsia." J Physiol 545(Pt 1): 269-77.

- Thadhani, R., W. P. Mutter, et al. (2004). "First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia." J Clin Endocrinol Metab 89(2): 770-5.
- Thadhani, R., M. J. Stampfer, et al. (1999). "High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy." Obstet Gynecol 94(4): 543-50.
- Thomson, A. J., J. F. Telfer, et al. (1997). "Nitric oxide synthase activity and localization do not change in uterus and placenta during human parturition." Hum Reprod 12(11): 2546-52.
- Tidwell, S. C., H. N. Ho, et al. (2001). "Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia." Am J Obstet Gynecol 184(6): 1267-72.
- Tiscia, G., D. Colaizzo, et al. (2009). "Haplotype M2 in the annexin A5 (ANXA5) gene and the occurrence of obstetric complications." Thromb Haemost 102(2): 309-13.
- Tjoa, M. L., J. M. van Vugt, et al. (2001). "Plasma placenta growth factor levels in midtrimester pregnancies." Obstet Gynecol 98(4): 600-7.
- Toop, K. and A. Klopper (1981). "Concentration of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with pre-eclamptic toxemia." Placenta Suppl 3: 167-73.
- Tul, N., S. Pusenjak, et al. (2003). "Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A." Prenat Diagn 23(12): 990-6.
- Turner, E., J. A. Brewster, et al. (2009). "Imidazole-Based Erythrocyte Markers of Oxidative Stress in Preeclampsia: An NMR Investigation." Reprod Sci.

- Uzan, S., P. Merviel, et al. (1995). "[Indications for pregnancy termination in cases of pre-eclampsia, hypertension, intrauterine growth retardation, liver and heart disease]." J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 24(1 Suppl): 33-40.
- Uzan, S., M. Uzan, et al. (1991). "[Arterial hypertension in pregnancy. Role of maternal and fetal blood velocimetry]." Presse Med 20(34): 1667-71.
- Van der Sterren, S., P. Agren, et al. (2009). "Morphological and functional alterations of the ductus arteriosus in a chicken model of hypoxia-induced fetal growth retardation." Pediatr Res 65(3): 279-84.
- van Hoorn, J., G. Dekker, et al. (2002). "Gestational diabetes versus obesity as risk factors for pregnancy-induced hypertensive disorders and fetal macrosomia." Aust N Z J Obstet Gynaecol 42(1): 29-34.
- Venkatesha, S., M. Toporsian, et al. (2006). "Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia." Nat Med 12(6): 642-9.
- Visser, W., M. G. van Pampus, et al. (1994). "Perinatal results of hemodynamic and conservative temporizing treatment in severe pre-eclampsia." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 53(3): 175-81.
- Visser, W. and H. C. Wallenburg (1995). "Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome." Br J Obstet Gynaecol 102(2): 111-7.
- Wallukat, G., V. Homuth, et al. (1999). "Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor." J Clin Invest 103(7): 945-52.
- Walsh, S. W., J. E. Vaughan, et al. (2000). "Placental isoprostane is significantly increased in preeclampsia." Faseb J 14(10): 1289-96.

- Walther, T., G. Wallukat, et al. (2005). "Angiotensin II type 1 receptor agonistic antibodies reflect fundamental alterations in the uteroplacental vasculature." Hypertension 46(6): 1275-9.
- Walther, T., N. Wessel, et al. (2005). "Longitudinal analysis of heart rate variability in chronic hypertensive pregnancy." Hypertens Res 28(2): 113-8.
- Wapner, R. J., Y. Sorokin, et al. (2007). "Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids." N Engl J Med 357(12): 1190-8.
- Wathen, K. A., E. Tuutti, et al. (2006). "Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation." J Clin Endocrinol Metab 91(1): 180-4.
- Winer, N., B. Branger, et al. (2009). "L-Arginine treatment for severe vascular fetal intrauterine growth restriction: a randomized double-blind controlled trial." Clin Nutr 28(3): 243-8.
- Wiznitzer, A., A. Mayer, et al. (2009). "Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study." Am J Obstet Gynecol.
- Wruck, C. J., B. Huppertz, et al. (2009). "Role of a fetal defence mechanism against oxidative stress in the aetiology of preeclampsia." Histopathology 55(1): 102-6.
- Xia, Y., H. Wen, et al. (2003). "Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells." J Soc Gynecol Investig 10(2): 82-93.
- Xia, Y., H. Y. Wen, et al. (2002). "Angiotensin II inhibits human trophoblast invasion through AT1 receptor activation." J Biol Chem 277(27): 24601-8.

- Yaron, Y., S. Heifetz, et al. (2002). "Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome." Prenat Diagn 22(9): 778-82.
- Zeeman, G. G., J. M. Alexander, et al. (2002). "Inhibin-A levels and severity of hypertensive disorders due to pregnancy." Obstet Gynecol 100(1): 140-4.
- Zhang, X. Q., M. Varner, et al. (2003). "A molecular variant of angiotensinogen is associated with idiopathic intrauterine growth restriction." Obstet Gynecol 101(2): 237-42.
- Zhou, C. C., S. Ahmad, et al. (2008). "Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling." Hypertension 51(4): 1010-9.
- Zhou, C. C., Y. Zhang, et al. (2008). "Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice." Nat Med 14(8): 855-62.
- Zhou, Y., C. H. Damsky, et al. (1993). "Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts." J Clin Invest 91(3): 950-60.
- Zhou, Y., S. J. Fisher, et al. (1997). "Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion?" J Clin Invest 99(9): 2139-51.
- Zotz, R. B., C. Sucker, et al. (2008). "[Thrombophilia in pregnancy: venous thromboembolism, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction]." Hamostaseologie 28(5): 455-64.
- Zulfikaroglu, E., F. Isman, et al. (2009). "Plasma visfatin levels in preeclamptic and normal pregnancies." Arch Gynecol Obstet.

ANNEXE



**CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
DE LIMOGES**

HÔPITAL DUPUYTREN
2, avenue Martin-Luther-King
87042 LIMOGES CEDEX
www.chu-limoges.fr
Tél. 05 55 05 55 55

**DIRECTION DES AFFAIRES MÉDICALES
ET DE LA RECHERCHE CLINIQUE**

LIMOGES, le 17 Août 2009

La Directrice de la Recherche et de l'Innovation

à

Monsieur le Docteur Vincent GUIGONIS
Pédiatrie Médicale

HUD

Réf : I090313

Objet : Autorisation de démarrage - Etude angiotensine

Dossier suivi par : Abdeslam BENTALEB

Tél : 05 55 05 86 16 Fax : 05 55 05 66 96

Docteur,

Votre étude intitulée :

« La mise en évidence d'anti-corps anti-récepteurs de l'angiotensine permet-elle un diagnostic pré-symptomatique de la pré-éclampsie et du retard de croissance intra-utérin. »

a obtenu l'avis favorable du CPP le 30 juillet 2009.

Toutes les autres conditions préalables ayant été remplies, cette étude peut commencer.

Je vous saurais gré de bien vouloir me tenir informé de l'avancée de cette étude ainsi que des modifications éventuelles que vous aurez à apporter au dossier autorisé.

En vous remerciant de votre collaboration, je vous prie de croire, Docteur, à l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

La Directrice de la Recherche et de l'Innovation
M. SENGELEN

➤ Copie pour information au Chef de Service de Pédiatrie Médicale

HUD 136 - 3 000 - 01-09

Directrice par intérim : Mario SENGELEN
e-mail : mario.sengel@chu-limoges.fr
Secrétariat de direction : 56527
05 55 05 65 27

AFFAIRES GÉNÉRALES
RELATIONS INTERNATIONALES

Adjoint des Cadres : Sylvie DUMET, poste 56001

TÉL ÉCOPIE : 05 55 05 80 43

AFFAIRES MÉDICALES

Attaché d'Administration : Damien LARODIE, poste 56095
Adjoint des Cadres : Richard BROWN, poste 56003
Comptabilité - Budget : postes 52019, 52008
Gestion et traitements : postes 52043, 52045, 52046

COOPÉRATION SANITAIRE
FORMATION CONTINUE DES MÉDECINS

Adjoint des Cadres : Laurance DUMONT, poste 58740

RECHERCHE CLINIQUE

Attaché d'Administration : Jean-Louis CALISE, poste 58053
Adjointe chargée des Affaires Financières :
Sylviane GUILLOU, poste 56035
Adjointe chargée des Affaires générales :
Aurélie TEXIER, poste 58763
Secrétariat : Nathalie ANET, postes 58742 et 56691
Attachés de Recherche Clinique :

Arezki AGHER (promoteur CHU), poste 58008
Abdeslam BENTALEB (promoteur CHU), poste 58616
Bartim EHANGA (promoteur CHU), poste 56625
Sandrine MAUREL (promoteur CHU), poste 56349
Isabelle BERAPÉ (CRIC), poste 58009
Julie DUPUIS (promoteurs extérieurs), poste 56004
Médecin délégué : Dr Jean-Luc DESFONDERES, poste 58795

TÉL ÉCOPIE : 05 55 05 66 96

**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
DU SUD-OUEST ET OUTRE-MER IV**

Hôpital Jean Rebeyrol – Avenue du Buisson – 87042 LIMOGES CEDEX
☎ : 05.55.05.65.40 - ☎ : 05.55.01.50.88 - ✉ : cpps00m4@neuf.fr

A Limoges, le 31 juillet 2009

Réf. du présent avis ou délibération sous le N°: **CPP09-004**

Le Comité a été saisi le 10 février d'une demande d'avis pour un projet de recherche sur collection biologique :

La mise en évidence d'anticorps anti-récepteurs de l'angiotensine permet-elle un diagnostic pré-symptomatique de la pré-éclampsie et du retard de croissance intra-utérin

dont le gestionnaire est	dont le médecin responsable est
CHU de Limoges 2 avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES CEDEX	Docteur Vincent GUIGONIS Département de pédiatrie Hôpital de la Mère et de l'Enfant

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 12 mars 2009 et a rendu un avis favorable sous réserve de modifications.

Ont participé à la délibération du 12 mars 2009

1^{er} collège Monsieur Melloni (cat.1), Monsieur Druet-Cabanac (cat.1), Monsieur Burbaud (cat.2), Madame Malard-Gasnier (cat.3), Monsieur Bouquier (expert en pédiatrie)	2^{ème} collège Monsieur Malauzat (cat.5), Mademoiselle Gatheron (cat.6), Madame Troncard (cat.7), Monsieur Menier (cat.9), Madame Doyen (cat.9)
---	--

Ont assisté à titre de suppléants sans participation au vote

1^{er} collègue	2^{ème} collègue Madame Guette-Marty (cat.6),
--------------------------------	---

Rédactrice : Madame Courivaud, secrétaire du Comité

Référence des documents étudiés le 12 mars 2009 :

Projet de recherche : version 5 datée du 6 février 2009	CRF : version 5 datée du 6 février 2009
Note d'information : version 5 datée du 6 février 2009	Recueil de la non-opposition version 5 datée du 6 février 2009
Courrier du CCTIRS daté du 17 septembre 2008	Courrier de la CNIL daté du 28 janvier 2009

C.P.P Sud-Ouest et Outre-Mer 4 Avis n°CPP09-004a

1 / 2

Le Comité, lors de la séance du 30 juillet 2009, a étudié les modifications apportées à ce projet par les documents suivants reçus le 27 juillet 2009 :

Projet de recherche : version 6 datée du 10 juillet 2009	CRF : version 6 datée du 10 juillet 2009
Note d'information : supprimée	Recueil de la non-opposition : supprimé
Attestation de mise à disposition des échantillons biologiques datée du 9 juillet 2009	

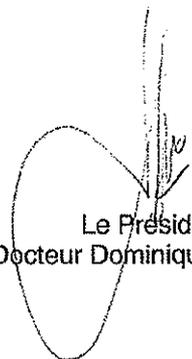
Ont participé à la délibération du 30 juillet 2009

1^{er} collègue	2^{ème} collègue
Monsieur Bedane (cat.1), Monsieur Druet-Cabanac (cat.1), Monsieur Burbaud (cat.2), Monsieur Buffière (cat.4)	Monsieur Malauzat (cat.5), Mademoiselle Gatheron (cat.6), Madame Blanquet (cat.9), Monsieur Menier (cat.9),
Ont assisté à titre de suppléants sans participation au vote	
1^{er} collègue	2^{ème} collègue
	Monsieur Espigat (cat.5), Madame Guette-Marty (cat.6),

En conséquence, le Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et Outre-Mer IV émet un :

Avis favorable

Conformément à l'article R.1123-28 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.



Le Président du Comité,
Docteur Dominique MALAUZAT

Comité de Protection des Personnes
Sud-Ouest & Outre-Mer IV
CPP SOOM IV
LIMOGES

Président
Dominique MALAUZAT

Vice-Président
Christophe BEDANE

1^{er} collège
*personnes qualifiées en recherche
biomédicale, médecins généralistes,
pharmaciens hospitaliers, infirmiers*

ABOYANS Victor (S)
BEDANE Christophe (T)
BLANQUET Véronique (S)
BUFFIERE Guy (S)
BURBAUD Francis (T)
CHEMLA Andrée (T)
CLEMENT Jean-Philippe (S)
DRUET-CABANAC Michel (T)
FEISS Pierre (S)
HABRIAS Michel (S)
LARTIGUE Martine (T)
MALARD-GASNIER Nathalie (S)
MARIE-DARAGON Armelle (T)
MELLONI Boris (T)

2^{ème} collège
*personnes qualifiées en éthique,
psychologues, travailleurs sociaux,
juristes, représentants d'associations
et usagers*

BLANQUET Geneviève (T)
DESFARGES LACROIX Elisabeth (T)
DOYEN Anny (S)
ESPIGAT Bernard (S)
FRAY Michelle (S)
GATHERON Dorothée (T)
GUETIE MARTY M-Claude (S)
JEANNOT-PAGES Ghislaine (S)
MALAUZAT Christelle (S)
MALAUZAT Dominique (T)
MENIER Robert (T)
NYS Jean-François (T)

Secrétaire
COURIVAUD Cécile
☎ 05.55.05.65.40
☎ 05.55.01.50.88
cppsoom4@neuf.fr

copie
Madame Sengelen

le 31 juillet 2009

Docteur Vincent GUIGONIS
Département de Pédiatrie
Hôpital de la Mère et de l'Enfant

Monsieur,

Nous vous prions de bien vouloir trouver en pièces jointes l'avis rendu par les membres du CPP du Sud-Ouest et Outre-mer IV lors de la réunion du 30 juillet 2009.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur, l'expression de nos salutations les meilleures,

Le Président du Comité
Docteur Dominique MALAUZAT



**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
DU SUD-OUEST ET OUTRE-MER 4**

Hôpital J.Rebeyrol – avenue du Buisson - 87042 LIMOGES CEDEX
☎ : 05.55.05.65.40 - ☎ : 05.55.01.50.88 - ✉ : cpps00m4@neuf.fr

A Limoges, le 31 juillet 2009

Réf. du présent avis ou délibération sous le N° :

Le Comité a été saisi le 10 juillet 2009
d'une demande d'avis pour un projet de recherche intitulé

Avis complémentaire n° 6 au dossier 06-044
Etude du rôle de l'allo-immunisation materno-fœtale tissulaire dans les pathologies de la placentation
concernant - l'ouverture du centre de Chambéry avec comme investigateurs : Docteur Decroisette, Docteur Chevillot et Docteur Dubois
- la prolongation de l'étude jusqu'au 31 décembre 2009
- l'ajout des critères pour le recrutement des patientes atteintes d'intervillites

dont le promoteur est
CHU de Limoges
2 avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES CEDEX

dont le coordonnateur est
Docteur Vincent GUIGONIS
Département de pédiatrie
Hôpital de la Mère et de l'Enfant

Les membres du Comité ont examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 30 juillet 2009.

Ont participé à la délibération :	
1 ^{er} collège	2 ^{ème} collège
Monsieur Bedane (cat.1), Monsieur Druet-Cabanac (cat.1), Monsieur Burbaud (cat.2), Monsieur Buffière (cat.4)	Monsieur Malauzat (cat.5), Mademoiselle Gatheron (cat.6), Madame Desfarges-Lacroix (cat.8), Madame Blanquet (cat.9), Monsieur Menier (cat.9)
Ont assisté à titre de suppléants sans participation au vote	
1 ^{er} collège	2 ^{ème} collège
	Monsieur Espigat (cat.5), Madame Guette-Marty (cat.6)
Rédactrice : Madame Courivaud, secrétaire du Comité	

Le Comité a adopté la délibération suivante:

Avis Favorable

Numéro et date de la version ayant reçu l'avis :

Demande d'amendement n°6 datée du 6 juillet 2009


Le Président du Comité,
Docteur Dominique MALAUZAT

TABLE DES MATIERES

LISTE DU CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE	p 2
REMERCIEMENTS	p 6
PLAN	p 13
LEXIQUE DES ABREVIATIONS UTILISEES	p 17
INTRODUCTION	p 20
DEFINITIONS	p 23
- Pré éclampsie	
- Retard de croissance intra-utérin	
EPIDEMIOLOGIE	p 28
PHYSIOPATHOLOGIE	p 34
- Thèse de l'étiologie vasculaire	p 36
- Thèse de l'étiologie inflammatoire	p 52
- Thèse de l'étiologie immunologique	p 55
○ A propos du système HLA	p 56
○ A propos des anticorps anti-récepteur de l'angiotensine II de type 1	p 58

DEPISTAGE	p 67
- Les mesures doppler	p 63
- Dépistage biologique	p 66
- Conclusion	p 73

TRAITEMENT	p 74
- Accouchement	p 75
- Antihypertenseurs	p 79
- Anticonvulsivants classiques et sulfate de magnésium	p 82
- Aspirine	p 85
- Calcium	p 87
- Perspectives	p 88

LA MISE EN EVIDENCE D'ANTICORPS ANTI-RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II DE TYPE1 PERMET-ELLE UN DIAGNOSTIC PRE- SYMPTOMATIQUE DE LA PRE ECLAMPSIE ET DU RCIU D'ORIGINE VASCULAIRE, PRESENTATION D'UNE ETUDE PILOTE	p 91
- Justification scientifique et description générale	p 93
- Objectifs de la recherche	p 97
- Matériels et méthodes	p 98
o Taille de l'étude	p 98

○ Critères d'éligibilité	p 98
○ Procédure de la recherche	p 100
○ Critères de jugement	p 101
○ Les techniques utilisées pour la mise en évidence des anticorps antiAT1R	p 102
○ Méthodes statistiques employées	p 103
○ Traitement des données	p 104
- Principaux correspondants de l'étude	p107
- Résumé de l'étude	p109
CONCLUSION /RESUME	p115
BIBLIOGRAPHIE	p117
ANNEXE	p150

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3155

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La pré éclampsie et le RCIU d'origine vasculaire sont de grands pourvoyeurs de morbi-mortalité, sans qu'il n'existe de dépistage ou traitement curateur (en dehors de l'extraction foetale).

Des études sont nécessaires afin de rechercher un moyen de dépistage et de comprendre la physiopathologie ce qui permettrait de développer de nouvelles thérapeutiques.

La physiopathologie semble commune et basée sur une anomalie de la migration trophoblastique d'origine vasculaire, inflammatoire ou immunologique. Un modèle est celui d'un complexe foetal correspondant à une allogreffe semi-compatible.

Des anticorps anti récepteurs de l'angiotensine II de type 1 ont été retrouvés dans les RCIU et les pré éclampsies et peuvent chez l'animal induire une pré éclampsie.

Nous développons actuellement une étude pilote pour décrire la présence ou l'absence de ces anticorps en phase pré-symptomatique en fonction des complications obstétricales rencontrées . Les résultats obtenus seront préliminaires à une étude plus large.

THESF POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MOTS CLEFS :

Pré éclampsie

Migration trophoblastique

Retard de croissance intra-utérin

RCIU d'origine vasculaire

Anticorps anti-récepteurs de l'angiotensine II de type 1

UNIVERSITE de LIMOGES, FACULTE DE MEDECINE

2 rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES CEDEX