

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche**  
**scientifique**



**Université Saad Dahlab-BLIDA1-**  
**Faculté de médecine**  
**Département de pharmacie**

# **Les marqueurs biologiques prédictifs de la prééclampsie au premier trimestre**

**Mémoire de fin d'études**

**Réalisé en vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie**

**Session: Juillet 2022**

**Réalisé par:**

- **Kabri Naouel.**
- **Elkolli Loubna.**

**Devant le jury:**

**Présidente : Pr.Mansour Fadila MCA en gynécologie obstétrique Blida-1.**

**Examineur : Pr.Oukid Samira MCA en microbiologie Blida-1.**

**Examineur : Pr.Bennouar Salam MCB en biochimie médicale Blida-1.**

**Promotrice : Pr.Mouzali Amal MCA en gynécologie obstétrique Blida-1.**

**Année universitaire : 2021/ 2022**

## REMERCIEMENTS

*Avant tout, nous tenons à remercier Dieu le tout puissant de nous avoir donné la force et la patience pour atteindre ce niveau.*

*Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à la directrice de mémoire Mme MOUZALI Amal. Nous la remercions de nous avoir encadré, accompagné, aidé et conseillé.*

*Mme BENAZIZ Ouerda notre chef de département.*

*Nos vifs remerciements s'adressent :*

*Aux honorables membres du jury.*

*A nos professeurs sans exception qui ont ménagé tous leurs efforts pour nous transmettre leur savoir et savoir-faire durant toute notre cursus.*

*Sans oublier la grande famille de pharmacie : enseignants, étudiants et administrateurs.*

*Merci infiniment à tous*

## Dédicace

*Je dédie mon travail...*

*Aux personnes les plus précieux de ma vie à leur tête ma très chère mère qui a tout donné pour moi, c'est mon modèle, ma source d'inspiration.*

*Que dieu la garde et lui accorde vie, santé et plein bonheur.*

*- A mon père.*

*- A mes chers frères et mon unique sœur.*

*Merci pour tout... Pour l'amour, la confiance et l'énergie que vous m'aviez donnés. Merci beaucoup pour votre aide précieuse, gentillesse et bonne humeur.*

*J'espère que tout simplement...vous êtes fiers de moi.*

*Sans oublier mes précieux amis.*

*Un grand merci à tous ceux qui ont participé à ce travail de près ou de loin.*

*Loubna...*

## Dédicaces

*Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour et mon sincère estime.*

*A l'homme à qui je dois ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père Mustapha.*

*A l'être le plus cher de ma vie, la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère et ma fierté CHENOUI Rachida.*

*A ma chère sœur Hassiba, son mari Youcef-Ahmed Mohamed.*

*Mes sœurs : Fatma Zohra, Faiza et Ahlem et mon frère Abdelmalek, qui n'ont jamais cessé de m'encourager et de me soutenir tout au long de mon cursus.*

*Que Dieu vous protège et vous offre la chance et le bonheur.*

*A mon cher ami SAGHI Samir, pour l'aide et l'encouragement qu'il m'a toujours accordés. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect.*

*A mon grand-père, mon oncle Amine et tous mes oncles et tantes. Que Dieu vous donne une longue et joyeuse vie.*

*A mon binôme Loubna, pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*Mes amis : Benmassoud Nassim et Chatri Hassni qui n'ont jamais cessé de me soutenir. Que dieu leurs donne tout le bonheur du monde.*

*Naouel...*



2-Rôle physiologique:	31
3-Méthode de dosage :	32
4-Intérêt de dépistage au premier trimestre:	33
III. Protéine plasmatique (PP-13) :	33
1-Définition et structure :	33
2-Rôle physiologique:	34
3-Méthode de dosage :	36
4- Intérêt de dépistage au premier trimestre:	36
IV. La Pregnancy-associated Plasma Protein A (PAPP-A) :	37
1-Définition et structure :	37
2-Rôle physiologique :	39
3-Méthode de dosage :	40
4-Intérêt de dépistage au 1er trimestre :	41
V. Inhibine A :	42
1-Définition et structure :	42
2-Rôle physiologique :	42
3-Méthode de dosage :	43
4- Intérêt de dépistage au 1er trimestre :	43
VI. Intérêt de la prédiction au premier trimestre :	44
VII Mise en œuvre dans la pratique :	47

*Conclusion*

*Références bibliographiques*

## ***Liste des tableaux :***

**Tableau 1 :** Algorithmes possibles pour la prédiction de la pré-éclampsie à 11-13 semaines de gestation.....41

**Tableau 2:** taux de détection de PE pour un taux de faux positif fixe à 10 %.....47

## ***Liste des figures :***

<b>Figure 1 :</b> Circulation inter villeuse au premier trimestre.....	15
<b>Figure 2 :</b> Comparaison dans une grossesse normale et dans une grossesse marquée par une pré-éclampsie.....	16
<b>Figure 3 :</b> les deux formes de la PE.....	17
<b>Figure 4:</b> Middle cerebral artery, PW, power Doppler. Ultrasound image.....	21
<b>Figure 5 :</b> structure de Flt-1 et sFlt-1.....	28
<b>Figure 6 :</b> Comparaison des Cinétiques d'évolution du sFlt-1 et PLGF au cours d'une grossesse normale et d'une grossesse compliquée de PE.....	30
<b>Figure 7 :</b> l'évolution des taux d'hormones sexuelles chez la femme après un cycle fécond..	32
<b>Figure 8 :</b> Vues orthogonales de la molécule de PP-13.....	33
<b>Figure 9 :</b> Structure schématique de la protéine PAPP-A.....	38
<b>Figure 10 :</b> Structure de complexe formé de deux sous-unités de PAPP-A et de deux sous-unités du précurseur de la protéine basique majeure du polynucléaire éosinophile.....	38
<b>Figure 11 :</b> nomogramme de Fagan pour calculer la probabilité post-test de PE.....	45

## ***Liste des abréviations:***

**ACOG:** American college of obstetricians and gynecologists.

**ADAM 12:** A Desintegrin And Metalloprotease.

**ASAT :** Aspartate-Amino-Transférase.

**βHCG:** Sous-unité β de la Gonadotrophine Chorionique Humaine.

**BREC :** Bovine Retinal Endothelial Cell.

**BU :** Bandelette Urinaire.

**CIVD :** Coagulation Intravasculaire Disséminée.

**CRD :** Domaine De Reconnaissance Des Glucides.

**DELFLIA :** Immunofluorescence De Lanthanide Améliorée par dissociation.

**ECG :** Electrocardiogramme.

**EDTA :** Ethylènediaminetétraacétique.

**ELISA :** Enzyme Linked Immuno Assay.

**FC :** Fréquence Cardiaque.

**FDR :** Facteurs De Risque.

**Flk-1:** Fetal Liver Kinase 1 (Receptor Tyrosine Kinase-1).

**Flt1:** Fms-Like Tyrosine Kinase 1.

**FO :** Fond d'œil.

**FR :** Fréquence Respiratoire.

**FSH :** Hormone de Stimulation Folliculaire.

**HCG :** Gonadotrophine Chorionique Humaine.

**HELLP:** Hemolysis Elevated Liver Enzymes.

**HRP :** Hématome Rétro-Placentaire.

**HSCF :** Hématome Sous Capsulaire Du Foie.

**HTA :** Hypertension Artérielle.

**HTAC :** Hypertension Artérielle Chronique.

**HTAG :** Hypertension Artérielle Gravidique.

**IEC :** Inhibiteurs De L'enzyme De Conversion.

**IMC :** Indice De Masse Corporelle.

**IGF:** Insulin-Like Growth Factor.

**IGFBP:** Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein.

**ISSHP:** International Society for The Study of Hypertension Pregnancy.

**LA :** Liquide amniotique.

**LDH :** Lactate Déshydrogénase.

**MAF :** Mouvements Actifs Fœtaux.

**MFIU :** Mort Fœtale In Utero.

**OAP** : Œdème Aigu Du Poumon.  
**PAS** : Pression Artérielle Systolique.  
**PAD** : Pression Artérielle Diastolique.  
**PAM** : Pression Artérielle Moyenne.  
**PDF** : liquide de dialyse péritonéale.  
**PE** : Pré-éclampsie.  
**PES** : Pré Éclampsie Sévère  
**PG**: Pré-gravide.  
**PLGF**: Placental Growth Factor.  
**ProMBP**: Major Basic Protein.  
**SA** : Semaine D'aménorrhée.  
**SFA** : Souffrance Fœtale Aigue.  
**SFC** : Souffrance Fœtale Chronique.  
**RCF** : Rythme cardiaque Fœtale.  
**RCIU** : Retard de croissance intra-utérine.  
**TCA** : Temps De Céphaline avec Activateur.  
**TDM**: Tomodensitométrie.  
**VEGF**: Vascular Endothelial Growth Factor.

## ***Résumé :***

La pré-éclampsie (PE) est une pathologie dont l'étiologie est multifactorielle, représente 1 à 3 % des grossesses nullipares et 0,5 à 1,5 % chez les multipares, c'est la 2<sup>ème</sup> cause de décès maternels.

La définition de la PE est essentiellement clinique : tension artérielle  $\geq 140$  mmHg et/ou diastolique  $\geq 90$  mmHg, associée à une protéinurie  $>0.3$ g/24h. Survenant après 20 semaines de grossesse, la pré-éclampsie se développe dès le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse mais les symptômes n'apparaissent qu'au 3<sup>ème</sup> trimestre.

Le dépistage de la pré-éclampsie est un calcul de risque prenant en compte les facteurs de risque recueillis par l'interrogatoire et l'examen clinique, les mesures biophysiques (TA, échographie du 1<sup>er</sup> trimestre, index de pulsatilité à l'écho doppler des artères utérines) et les marqueurs biologiques.

Le but de ce travail est de faire la mise en point sur les connaissances actuelle concernant les marqueurs biologiques prédictifs de la pré-éclampsie au premier trimestre, de nombreux biomarqueurs ont été identifiés comme étant associés à la survenue d'une pré-éclampsie (PLGF, sFLt-1, hCG, PP-13, PAPP-A, Inhibine A) mais seulement trois émergent au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse : le PLGF, le ratio sFLt-1/PLGF et le PAPP-A.

Les dosages sont réalisés sur un prélèvement sanguin effectué entre 11+0 SA et 13+6 SA, Le calcul de risque est effectué au laboratoire par un logiciel de calcul adapté aux réactifs et fonctionnant sur le même principe que celui du logiciel de calcul de risque de trisomie 21, L'intérêt d'un dépistage précoce de la PE réside dans la possibilité d'instaurer une prophylaxie par aspirine.

**Mots clés :** Grossesse, Pré-éclampsie, 1<sup>er</sup> trimestre, Prédiction, Marqueurs biologiques.

## ***Abstract:***

Pre-eclampsia (PE) is a pathology whose etiology is multifactorial, representing 1 to 3% of nulliparous pregnancies and 0.5 to 1.5% in multiparous women, it is the 2nd cause of maternal death.

The definition of PE is essentially clinical: blood pressure  $\geq 140$ mmHg and/or diastolic  $\geq 90$ mmHg, associated with proteinuria  $>0.3$ g/24h. Occurring after 20 weeks of pregnancy, pre-eclampsia develops during the 1st trimester of pregnancy but the symptoms do not appear until the 3rd trimester.

Pre-eclampsia screening is a risk calculation taking into account risk factors collected by questioning and clinical examination, biophysical measurements (Blood Pressure, 1st trimester ultrasound, uterine artery Doppler pulsatility index) and biological markers.

The purpose of this paper is to review the current knowledge on the predictive biomarkers of pre-eclampsia in the first trimester, many biomarkers have been identified as being associated with the occurrence of pre-eclampsia (PLGF, sFlt-1, hCG, PP-13, PAPP-A, Inhibin A) but only three emerge in the 1st trimester of pregnancy: PLGF, the ratio sFlt-1/PLGF and PAPP-A.

The assays are performed on a blood sample taken between 11+0 SA and 13+6 SA, the risk calculation is performed in the laboratory by a calculation software adapted to the reagents and working on the same principle as the software of calculation of risk of trisomy 21.

The value of early detection of EP lies in the possibility of instituting prophylaxis with aspirin.

**Key words:** Pregnancy, Pre-eclampsia, 1<sup>st</sup> trimester, Prediction, Biological markers.

## الملخص:

تسمم الحمل PE هو مرض متعدد العوامل، ويمثل 1 إلى 3٪ من حالات الحمل عديم الولادة و 0.5 إلى 1.5٪ في النساء متعددات الولادة، وهو السبب الثاني لوفاة الأمهات.

تعريف تسمم الحمل سريري بشكل أساسي: ضغط الدم  $\leq 140$  مم زئبقي / أو الانبساطي  $\leq 90$  مم زئبقي، المرتبط بالبروتين  $< 0.3$  جم / 24 ساعة. تحدث بعد 20 أسبوعًا من الحمل، وتحدث تسمم الحمل خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل ولكن الأعراض لا تظهر حتى الثلث الثالث من الحمل.

فحص ما قبل تسمم الحمل هو حساب مخاطر يأخذ في الاعتبار عوامل الخطر التي تم جمعها عن طريق الاستجواب والفحص السريري، والقياسات الفيزيائية الحيوية (ضغط الدم، الموجات فوق الصوتية في الثلث الأول من الحمل، مؤشر نبض دوبلر الشريان الرحمي) والعلامات البيولوجية.

الغرض من هذا العمل هو مراجعة المعرفة الحالية حول المؤشرات الحيوية التنبؤية لتسمم الحمل في الثلث الأول من الحمل، وقد تم تحديد العديد من المؤشرات الحيوية على أنها مرتبطة بحدوث تسمم الحمل

Inhibin A ، PAPP-A ، PP- 13 ، hCG ، SFLt-1 ، (PLGF

ولكن يبرز ثلاثة فقط في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل : PLGF , النسبة PAPP-A و sFLt-1/PLGF.

يتم إجراء الاختبارات على عينة دم مأخوذة بين 11 + 0 أسبوع من الحمل و 13 + 6 أسبوع من الحمل، ويتم حساب المخاطر في المختبر عن طريق برنامج حساب مكيف مع الكواشف ويعمل على نفس مبدأ تثلث الصبغى لبرنامج حساب المخاطر 21، تكمن قيمة في إمكانية بدء العلاج الوقائي باستخدام الأسبرين PE الاكتشاف المبكر لـ

**كلمات المفتاح:** الحمل, تسمم الحمل, الثلاثي الأول , التنبؤ, العلامات البيولوجية.

## **Introduction :**

---

La pré-éclampsie (PE) est un trouble de la vascularisation placentaire qui se caractérise par un dysfonctionnement endothélial diffus, une résistance vasculaire périphérique accrue, une hypertension, une protéinurie et une coagulation dérégulée.

Affectant 5 à 8 % de toutes les grossesses dans le monde, elle constitue une cause majeure de mortalité maternelle et fœtale <sup>[1]</sup>, représentant 42 % de tous les décès maternels et 15 % des accouchements prématurés <sup>[2,3]</sup>.

La pathogenèse de la PE est complexe car elle progresse d'un stade asymptomatique au premier trimestre à un stade symptomatique en fin de gestation. Bien que ses étiologies restent en grande partie inconnues, des preuves croissantes ont révélé que le dysfonctionnement du placenta fait partie intégrante du développement de la PE.

Les complications sévères de la prééclampsie ne parviennent pas seulement lors de la grossesse et au postpartum, des preuves récentes suggèrent que les femmes affectées par ce trouble sont plus susceptibles de développer des facteurs de risques cardiovasculaires majeurs plus tard dans la vie, présentent plus fréquemment des calcifications dans les artères coronaires trois décennies plus tard, sont plus susceptibles de développer un diabète de type 2, et présentent un risque plus élevé de déficience cognitive à un âge avancé <sup>[4-10]</sup>.

La prédiction de la prééclampsie (à partir du premier trimestre) est un objectif important car l'identification des patientes à risque pourrait permettre un diagnostic plus précoce de la maladie, de surveiller la mère et le fœtus à risque et de tester/mettre en œuvre des stratégies préventives.

En outre, les études longitudinales des patientes à risque sont un moyen pour mieux comprendre la pathogenèse de la maladie et le développement de stratégies de prévention et de traitement.

Depuis le milieu des années quatre-vingt-dix, les recherches sont plus intéressées par des marqueurs biochimiques, Un algorithme a été développé pour prédire la prééclampsie à début précoce en utilisant les facteurs de risque maternels, le Doppler de l'artère utérine, la pression sanguine et les marqueurs sériques maternels. Il a atteint une sensibilité de 95 % et un taux de faux positifs de 10 % <sup>[11]</sup>, plusieurs marqueurs biologiques prometteurs ont été décrits, seuls ou en combinaison, qui sont suffisamment sensibles et spécifiques.

En raison de la prévalence augmentée de la prééclampsie qui est pourvoyeuse de complications graves durant la grossesse, notre travail consiste à chercher des marqueurs

biologiques prédictifs de la prééclampsie au 1<sup>er</sup> trimestre afin de montrer leurs intérêts dans le dépistage précoce de la prééclampsie.

Afin de répondre à cette problématique, nous avons fait une revue de la littérature intéressant 300 articles sur les sites : PubMed, Sciencedirect, Elsevier et Google Scholar dans le but de mieux comprendre la pathogenèse de la maladie et le développement des stratégies de dépistage de la prééclampsie pour faire profiter nos patientes algériennes.

Dans un premier temps, nous aborderons la pré-éclampsie, en passant par la définition de cette pathologie, sa classification, son épidémiologie, ses complications et ses facteurs de risque ainsi que ses mécanismes physiopathologiques.

Dans un second temps nous allons aborder les marqueurs biologiques de la prééclampsie au premier trimestre, leur définition et structure, leur rôle dans l'organisme, la méthode de dosage ainsi que leur intérêt dans le dépistage de la prééclampsie au premier trimestre.

Enfin nous allons conclure par évoquer l'intérêt du dépistage de la prééclampsie au 1er trimestre et la mise en œuvre de ce dépistage dans la pratique.

**Chapitre I : Données de la  
littérature sur la  
Prééclampsie.**

## **1-Définition :**

### **La prééclampsie :**

La prééclampsie est une maladie multi systémique caractérisée par le développement d'une hypertension après 20 semaines de gestation chez une femme précédemment normotendue, avec la présence d'une protéinurie ou en son absence, de signes ou de symptômes indiquant une lésion des organes cibles<sup>[12]</sup>. Les signes cliniques concernent plusieurs organes notamment le foie, les reins, le cœur, les poumons, le cerveau et le pancréas.

Ces complications peuvent avoir des conséquences néfastes pour la mère et le fœtus, pouvant entraîner un retard de croissance intra-utérin, une hypoperfusion placentaire, une rupture prématurée du placenta ou dans les situations les plus graves, une interruption de grossesse et la mort du fœtus et de la mère <sup>[13,14]</sup>.

Cette maladie peut être divisée en formes légères et sévères, en fonction de la gravité et du type de symptômes présentés :

#### **1.1-Prééclampsie légère :**

La forme légère de la prééclampsie est caractérisée par (selon l'ACOG.2013 et l'ISSHP.2014) d'une HTA apparaissant à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée (SA), avec une Pression artérielle systolique (PAS)  $\geq 140$  mmHg et/ou pression artérielle diastolique (PAD)  $\geq 90$  mmHg à 2 reprises et à intervalle de 4 à 5 heures associés à l'un des critères suivants :

- Protéinurie de 24h (protéine/créatinine urinaire ponctuelle  $>30$  mg/mmol [0,3 mg/mg] ou  $>300$  mg/jour)
- Autres dysfonctionnements des organes maternels :
  - Insuffisance rénale aiguë (créatinine  $>90$  umol/L ; 1,02 mg/dL).
  - Atteinte hépatique (transaminases élevées - au moins deux fois la limite supérieure de la normale  $\pm$  douleur abdominale du quadrant supérieur droit ou épigastrique).
  - Complications neurologiques (exemples : éclampsie, altération de l'état mental, cécité, accident vasculaire cérébral, ou plus souvent hyperréflexie accompagnée de clonus, céphalées sévères accompagnées d'hyperréflexie, scotomes visuels persistants).
  - Complications hématologiques (thrombopénie – numération plaquettaire inférieure à 150 000/dL, CIVD, hémolyse).
- Dysfonctionnement utéroplacentaire
  - Retard de croissance fœtale

## **1.2-Prééclampsie sévère :**

Les femmes atteintes de prééclampsie sévère peuvent présenter : (selon l'ACOG.2013)

- HTA > 160 mm Hg systolique ou > 110 mm Hg diastolique
- Insuffisance rénale aiguë à début brutal
- Oligurie < 500 ml/24 heures
- Crises épileptiques (éclampsie)
- Œdème pulmonaire
- Syndrome HELLP (hémolyse, enzymes hépatiques élevées, plaquettes basses)
- Thrombocytopénie (<100 000/ml)
- Symptômes suggérant une atteinte significative des organes terminaux (céphalées, troubles de la vue, ou douleur épigastrique ou du quadrant supérieur droit)
- Un HRP et un RCIU.

## **HTA Gravidique :**

Les troubles hypertensifs de la grossesse constituent l'une des principales causes de mortalité maternelle et périnatale dans le monde<sup>[15]</sup>. Ils sont classés selon :

- **L'ACOG** (American College of Obstetricians and Gynecologists), le programme américain d'éducation sur l'HTA chez la femme durant la grossesse :
- Hypertension artérielle chronique :

C'est une HTA préexistante à la grossesse et parfois méconnue. Il faut alors l'évoquer si l'HTA apparaît avant la 20<sup>ème</sup> SA ou se prolonge 12 semaines après l'accouchement, ou si elle a été diagnostiquée pour la 1<sup>ère</sup> fois au cours de la grossesse et qui ne régresse pas en post partum.<sup>[16]</sup>

- **Prééclampsie :**

Il s'agit d'une hypertension artérielle spécifique à la grossesse qui survient généralement après la 20 SA sans antécédent d'hypertension.<sup>[17]</sup> Elle est caractérisée par l'élévation de la tension artérielle et associée à une protéinurie, la prééclampsie est intense lorsque l'hypertension artérielle s'accompagne de maux de tête, de troubles visuels et bilans biologiques anormaux, en particulier une augmentation des enzymes hépatiques et thrombocytopénie<sup>[18]</sup>.

- **La pré-éclampsie surajoutée à l'HTA chronique :** La pré-éclampsie peut survenir chez les femmes connues hypertendues. Ainsi le pronostic materno-foetal est beaucoup plus mauvais qu'une HTA chronique ou une pré-éclampsie isolée.

➤ HTA gestationnelle:

On parle d'HTA transitoire si la protéinurie est absente lors de la grossesse et que la TA apparaît et disparaît à chaque grossesse. Les femmes chez qui l'HTA a été diagnostiquée pour la première fois après la moitié de la grossesse, sans protéinurie, sont classées comme ayant une HTA gestationnelle. Ce terme non spécifique inclut également les grossesses avec prééclampsie qui n'ont pas fait apparaître la protéinurie. La différenciation finale avec les femmes qui n'ont pas fait de PE n'est faite qu'en post partum.<sup>[19]</sup>

➤ **l'ISSHP** (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy):<sup>[20]</sup>

1. L'hypertension chronique (HTAC : même définition que de celle de l'ACOG).
2. L'hypertension gravidique (HTAG : même définition que de celle de l'ACOG).
3. La prééclampsie de novo ou surajoutée à l'hypertension chronique (PE+HTAC) représentant la 2ème et la 3ème classes de la classification de l'ACOG.
4. Syndrome de l'hypertension de la blouse blanche (White-coat hypertension).

## **2-Epidémiologie :**

La prééclampsie est un syndrome spécifique à la grossesse qui affecte 3 à 5 % des grossesses et est traditionnellement diagnostiquée lorsqu'une femme enceinte présente une augmentation de la pression sanguine et une protéinurie.<sup>[21]</sup> La prééclampsie est l'une des principales causes de mortalité maternelle, fœtale et néonatale, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

La prévalence de cette pathologie varie selon les populations étudiées et les définitions utilisées. En population générale le risque se situe entre 1 et 7% <sup>[22]</sup>.

Cependant, certains facteurs de risque de prééclampsie, tels que le syndrome métabolique ou l'âge maternel avancé, sont en augmentation et pourraient faire craindre une augmentation significative du nombre de cas de prééclampsie dans les prochaines décennies. <sup>[23]</sup>

Le risque de récurrence de la prééclampsie est d'environ 18 à 55 %, les facteurs qui influencent le risque de récurrence sont l'âge gestationnel d'apparition, l'âge maternel, l'origine ethnique, la gravité de l'affection au cours de la grossesse de référence et la présence de comorbidités (par exemple, thrombophilie, maladie auto-immune, maladie rénale sous-jacente et hypertension chronique).

Les décès liés à la prééclampsie sont estimés à environ 70 000 décès maternels et 500,000 décès d'enfants dans le monde chaque année.<sup>[21]</sup>

En Algérie, selon le rapport du ministère de la santé sur la périnatalité 2006-2009 publié sur le site du ministère de la santé, l'hypertension liée à la grossesse touche 36,7% des femmes enceintes en Algérie, et les complications qui en découlent (éclampsie, HELLP) sont la première cause du décès (33 %).

### **3-Complications materno-fœtals de la prééclampsie :**

#### **3.1- Les complications maternelles de la pré-éclampsie :**

Outre la crise d'éclampsie, la pré-éclampsie peut être à l'origine de nombreuses complications chez la femme enceinte et le fœtus.

##### **3.1.1-La prééclampsie sévère :**

Il peut s'agir d'une forme révélatrice de prééclampsie ou de l'aggravation de la triade classique : hypertension, protéinurie, œdèmes, se définit soit par une hypertension grave ( $PAS \geq 160$  et/ou  $PAD \geq 110$  mmHG)<sup>[24]</sup> ou par HTA gravidique avec un ou plusieurs des signes suivants :

- Douleurs épigastriques, nausées, vomissements
- Céphalées, hyper-réflexivité ostéo-tendineuse, troubles visuels,
- Protéinurie  $>3$ g/j,
- Créatininémie  $>100$  micromoles/L, Oligurie avec diurèse  $<20$  ml/h,
- Hémolyse
- ASAT  $>3$  fois la normale du laboratoire,
- Thrombopénie  $< 100.000/mm^2$

##### **3.1.2-L'éclampsie :**

C'est une crise convulsive tonico-clonique généralisée associée à des signes de prééclampsie, parfois inaugurale ; elle survient dans 30 % des cas dans le post-partum et dans 50 % des cas avant la 37<sup>ème</sup> SA<sup>[23]</sup>.

La crise d'éclampsie est le plus souvent précédée par des prodromes : céphalées, troubles visuels (phosphènes, diplopie) ou auditifs (acouphènes), douleur épigastrique, les nausées ou les vomissements, réflexes ostéo-tendineux vifs. Crise convulsive qui débute typiquement par des fasciculations péri-buccales, la crise tonico-clonique se généralise rapidement suivie par une phase post critique pouvant aller jusqu'au coma. Elle se déroule en 4 phases qui se succèdent.<sup>[25]</sup>

- Une phase d'invasion (5 à 30 secondes) : intéressant la face, le cou et les membres inférieurs.
- Une phase tonique (30 secondes) correspondant à une hypertonie généralisée.
- Une phase clonique (1 à 2 minutes) où tous les muscles sont animés de mouvements saccadés.
- Une phase de coma postcritique (phase d'hébétude) : elle peut durer de quelques minutes à quelques heures.

Crise spontanément résolutive en moins de 5 minutes (durée totale 3 à 5 mn). Il n'y a pas de signes de localisation neurologique : Leur présence ainsi qu'une phase comateuse anormalement prolongée indiquent une imagerie cérébrale à la recherche d'autres anomalies.

- **Risque maternel** : état de mal convulsif, complications cérébrales (hémorragie, œdème, infarctus, nécrose), asphyxie, OAP, décollement rétinien...
- **Risque fœtal** : souffrance fœtale voir la mort fœtale.

La prise en charge de l'éclampsie comprend un contrôle de l'hypertension artérielle et des convulsions ainsi qu'une extraction fœtale.

### **3.1.3-HELLP Syndrome (hemolyse, elevated liver enzymes, low plaquettes) :**

Comme tous les organes, le foie est exposé aux processus d'ischémie et de souffrance généralisée, les lésions micro thrombotiques des capillaires sinusoides sont à l'origine des signes fonctionnels comme la douleur en barre (Signe de chauffeur) ou de l'hypochondre droit, de nausées, vomissements et des perturbations biologiques telles que l'élévation des transaminases et de la bilirubine. Le HELLP syndrome Complicque de 5 à 10 %<sup>[26]</sup> des prééclampsies et survient ou peut s'aggraver dans 30% des cas en post-partum, son diagnostic est biologique et associé à : une anémie en rapport avec une Hémostase mécanique (présence de schizocytes, chute de l'haptoglobine, LDH augmentée), une cytololyse avec élévation des transaminases, une thrombopénie (<100.000/mm<sup>2</sup>).<sup>[27]</sup>

Le traitement curatif du HELLP syndrome est l'extraction fœtale qui doit être réalisée dans maximum 48 heures (nécessaires à la réalisation d'une maturation pulmonaire fœtale par corticoïdes en cas de prématurité). Une extraction dans des délais plus courts est cependant fortement recommandée et sera de mise si le fœtus a dépassé 34 SA. L'évolution se fait en général vers la guérison complète en quelques jours du post-partum, le risque de récurrence du HELLP syndrome est faible.<sup>[28]</sup>

Près de 40 %<sup>[29]</sup> des patientes présentant un HELLP syndrome développeront une complication sévère : éclampsie, hématome rétro-placentaire (HRP), coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), œdème aigu pulmonaire (OAP), transfusions, insuffisance rénale, hématome sous-capsulaire du foie.<sup>[30]</sup>

La complication la plus redoutée du HELLP syndrome est l'hématome sous capsulaire du foie : **HSCF** touche essentiellement la multipare et la primipare âgée ( de 35 à 40 ans). Il survient dans 60% des cas au 3ème trimestre,<sup>[31]</sup> mais parfois dans le post partum. Tous les acteurs s'accordent sur la difficulté du diagnostic.

Dans les formes bénignes, les lésions sont le plus souvent asymptomatiques et leur prévalence est inconnue. Dans les formes sévères, le diagnostic est rarement fait avant l'intervention. Cependant, il importe d'évoquer le diagnostic d'hématome sous capsulaire du foie avant la rupture hépatique de gravité redoutable, devant un syndrome douloureux abdominal haut chez une multipare âgée, présentant un syndrome toxémique : la biologie montre un HELLP

syndrome, l'échographie abdominale est l'examen de choix, elle permet de faire le diagnostic, la TDM permet de préciser l'étendue et d'assurer la surveillance ultérieure, l'artériographie mésentérique précise la topographie de la vascularisation artérielle hépatique de manière à faciliter le geste d'hémostase.<sup>[32]</sup>

Le diagnostic différentiel du HELLP syndrome dissocié est principalement :

- **La stéatose hépatique aigüe gravidique :**

C'est une complication rare même très grave de la grossesse survenant le plus souvent au cours du 3ème trimestre. Les signes cliniques sont peu spécifiques, associant nausées, vomissements, pyrosis, fatigue intense et douleur épigastrique.

Sur le plan biologique, le bilan hépatique est perturbé avec augmentation des enzymes hépatiques (LDH), l'hypoglycémie et l'effondrement des facteurs de coagulation signent les formes évoluées.<sup>[33]</sup>

Le diagnostic est affirmé par l'histologie hépatique qui met en évidence des micro- vésicules graisseuses au sein des hépatocytes

La gravité de l'association éclampsie-HSCF tient aux nombreuses défaillances viscérales associées, en particulier à l'encéphalopathie hépatique et aux troubles d'hémostase. C'est une complication maternelle sévère de la grossesse imposant l'arrêt de la grossesse.

**3.1.4-Hématome rétro-placentaire :**

Correspond au décollement prématuré d'un placenta normalement inséré, Complique 0,25 % de l'ensemble des grossesses et 4 % des prééclampsies sévères, c'est un accident de survenue brutale,<sup>[30]</sup> le plus souvent imprévisible mettant en jeu le pronostic fœtal et maternel. La symptomatologie clinique regroupe : des métrorragies, une contracture utérine, un état de choc contrastant avec un saignement minime et une souffrance fœtale ou MFIU.

C'est une urgence fœtale dont la souffrance est fonction de l'importance du décollement placentaire et maternelle, car la patiente saigne et ne coagule plus.

**3.1.5-L'insuffisance rénale aigüe:**

Elle complique 0,8 à 7,7 % des PES et 8% dans le HELLP Syndrome. L'insuffisance rénale est liée à la réduction de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal qui est très marqué dans la PE sévère. Elle peut être due au volume plasmatique effondré, à la vasoconstriction artérielle et aux lésions endothéliales. Elle se voit essentiellement en cas d'éclampsie, d'HRP, de HELLP Syndrome mais également en dehors de ces complications. Le diagnostic de l'IRA est retenu sur des:

- Critères cliniques :

· oligurie : diurèse < 400 CC /24h

· anurie : diurèse < 100 CC /24h.

- Critères biologiques :

· urée sanguine > 1 g / l

· clairance de la créatinine < 90 ml / mn.

Cette complication est associée à une mortalité périnatale dans 15 à 38 % des cas.<sup>[34]</sup>

### **3.1.6-L'œdème aigu du poumon (OAP) :**

C'est une urgence médicale. Avec incidence de 2.9 % dans la prééclampsie et 6 % dans le HELLP Syndrome, souvent associé à d'autres lésions : une CIVD dans 49 % des cas, un sepsis dans 46 % des cas, un OAP dans 32 % des cas ou une insuffisance rénale. Le taux de mortalité est estimé à 10 %.<sup>[35]</sup> Généralement observé chez les femmes les plus âgées, les multipares, en cas de grossesses multiples ou de prééclampsie sévère surajoutée et au cours du post partum où la redistribution des compartiments liquidiens de l'organisme est un facteur favorisant.

C'est une exsudation massive et brutale d'une sérosité plasmatique riche en protéines, inondant les alvéoles pulmonaires <sup>[36]</sup> Les mécanismes évoqués sont dus à une altération de la perméabilité des capillaires pulmonaires majorée par la diminution de la pression oncotique ou une origine cardiogénique expliquée par la surcharge intravasculaire importante surtout en cas de remplissage intempestif associé à un traitement anti HTA interférant avec l'inotropisme cardiaque.

Le diagnostic est retenu devant une dyspnée, des râles crépitants pulmonaires, ou un syndrome alvéolo -interstitiel à la radiologie du poumon

### **3.1.7-Les troubles de coagulation :**

Il existe au cours de la grossesse, un état d'hypercoagulabilité liée à l'inhibition de la fibrinolyse et à l'activation du système de coagulation, s'intensifiant progressivement jusqu'à l'accouchement. Les troubles d'hémostase retrouvés dans les formes sévères de la prééclampsie sont représentés essentiellement par la thrombopénie due à la consommation et/ou la destruction par processus microangiopathique de la grossesse.

La décompensation de cet état se voit quand il y a un dépassement des inhibiteurs physiologiques de la coagulation ou par leur défaut dans le cadre d'une thrombophilie. Ceci est appelé la coagulation intravasculaire disséminée chronique, qui se voit la cause et la conséquence d'infarctissement, de nécrose et d'hémorragie au niveau des différents organes. Elle se manifeste cliniquement par des signes de micro thrombocytose (cytolyse, Sd HELLP, RCIU ...) et biologiquement par l'élévation du taux des D-dimères et des PDF.<sup>[37]</sup>

### **3.1.8-Accidents cardiaques :**

Parmi les complications cardiaques graves de la PE, nous citons :

- l'ischémie myocardique,
- la nécrose du myocarde,
- les complications mécaniques (insuffisance ventriculaire gauche) secondaires à l'instabilité tensionnelle.

### **3.1.9-Autres complications :**

- Cécité corticale
- Encéphalopathie hypertensive
- l'endométrite,
- la pyélonéphrite,
- l'infection de la paroi (dysfonctionnement immunitaire),
- la pancréatite d'origine vasculaire.

## **3.2-Complications fœtales :**

### **3.2.1-Retard de Croissance Intra-utérin (RCIU) :**

Le retard de développement du placenta et le défaut d'oxygénation du fœtus sont responsables du RCIU. L'hypotrophie complique 7 à 20 % des grossesses avec HTA dont 30 % est secondaire à la PE, souvent accompagné d'une diminution du liquide amniotique (oligo-amnios) car le fœtus hypo-perfusé aura tendance à diminuer sa diurèse.<sup>[36]</sup>

Cette hypotrophie apparaît tardivement au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre. Cliniquement, son diagnostic est suspecté par une hauteur utérine (HU) diminuée et confirmé en échographie par la mise en évidence d'une cassure de la courbe de croissance fœtale touchant principalement le tronc (périmètre abdominal) (= RCIU dysharmonieux).

D'où l'importance de la surveillance clinique et échographique tous les 15 jours chez les toxémiques. Toute hypotrophie suspectée impose la réalisation du RCF doppler obstétrical et le score de Manning pour évaluer le bien-être fœtal. Il est dit sévère et sera alors considéré comme un élément de sévérité de la PE quand :

- le poids fœtal estimé en échographie est inférieur au 5<sup>ème</sup> percentile
- le doppler de l'artère ombilicale montre une diastole nulle ou inversée L'évacuation fœtale est nécessaire en cas d'altération du RCF ou de signes graves au doppler (diastole nulle ou inversée).<sup>[37]</sup>

### **3.2.2-Mort fœtale in utero (MFIU) :**

- Elle complique 2 à 25 % des grossesses avec HTA, survient soit après une longue évolution de la souffrance fœtale chronique soit brutalement au cours d'un hématome rétro-placentaire ou d'une crise d'éclampsie.

### **3.2.3-Prématurité induite :**

Il s'agit en général de prématurité « provoqué » : l'extraction fœtale peut être décidée pour : sauvetage maternel (HELLP syndrome, HTA sévère incontrôlable ou éclampsie), et/ou pour sauvetage fœtal (hypotrophie sévère plus ou moins associée à des anomalies du rythme cardiaque fœtal). La morbidité fœtale est liée à la prématurité et l'hypotrophie associées.

### **3.2.4-Mortalité périnatale et néonatale précoce :**

Les troubles métaboliques tels l'hypoglycémie, l'hypocalcémie et l'altération des défenses immunitaires sont des facteurs aggravants survenant chez les prématurés, les grands prématurés et les hypotrophes, extraits dans des conditions de SFA. Selon plusieurs auteurs, cette population est à haut risque d'être l'objet d'une mortalité périnatale et/ou néonatale précoce.

[37]

## **4-Facteurs de risque de la prééclampsie :**

### **4.1-Age maternel :**

Un nombre considérable d'études suggère que le risque de la PE augmente avec l'âge de la mère. Des études antérieures, qui ont dichotomisé l'âge maternel avec des seuils à 35 ou 40 ans, ont montré que le risque de développer une PE est doublé (Bianco et al., 1996<sup>[38]</sup>; Lawoyin and Ani, 1996<sup>[39]</sup>). Des données américaines montrent que le risque de la PE semble augmenter plus brusquement après le milieu de la trentaine (Saftlas et al., 1990)<sup>[40]</sup>.

De même, une étude de Mittendorf et al. (1996)<sup>[41]</sup> montre que le risque de PE augmente de 30 à 40 % pour chaque année d'âge supplémentaire au-delà de 34 ans. Dans une étude qui a démontré l'association entre l'âge maternel avancé et la PE, les auteurs ont signalé que l'augmentation du risque de PE était significativement plus élevée chez les mères de plus de 40 ans par rapport aux mères plus jeunes et que cette association est restée statistiquement significative indépendamment de l'ajustement pour la parité (Ziadeh et Yahaya, 2001)<sup>[42]</sup>.

### **4.2-Antécédents obstétricaux :**

#### **4.2.1-Parité :**

Il est établi que la prééclampsie complique plus souvent la première grossesse d'une femme<sup>[43]</sup>. Une vaste étude de population a révélé que les femmes nullipares présentaient un risque accru de prééclampsie par rapport aux femmes parées (OR 3,6, IC 95 % 2,6-5,0).<sup>[44]</sup> Une récente étude de cohorte basée sur une large population a indiqué que la nulliparité augmentait de manière significative le risque de prééclampsie tardive par rapport à la forme précoce de la maladie.<sup>[45]</sup>

#### **4.2.2-L'intervalle entre les grossesses :**

Le risque de prééclampsie est généralement plus faible lors de la deuxième grossesse si elle est conçue avec le même partenaire. Après ajustement en fonction de la présence ou de l'absence

d'un changement de partenaire et de l'âge de la mère, le risque de prééclampsie augmentait pour chaque augmentation d'un an de l'intervalle entre les naissances (OU 1,12, IC 95 % 1,11-1,13)<sup>[46]</sup>. Dans une vaste étude de cohorte, un intervalle entre les naissances de plus de 4 ans augmentait le risque de prééclampsie chez les femmes qui n'avaient pas d'antécédents. (OU 1,4, 95% CI 1,2-1,6)<sup>[47]</sup>.

#### **4.2.3-Antécédents de prééclampsie :**

Les femmes ayant des antécédents de prééclampsie lors d'une grossesse précédente présentaient un risque accru de prééclampsie lors de la grossesse actuelle par rapport aux femmes pares sans antécédents de prééclampsie (OU 21,5, IC 95%9,8-47,2).

Cette association était particulièrement forte pour les formes précoces, modérées et graves de la maladie<sup>[48]</sup>. Chez les femmes ayant déjà souffert de pré-éclampsie, un risque plus élevé est associé à un âge gestationnel plus précoce à l'accouchement. Le risque de prééclampsie récurrente était de 12 % pour celles qui avaient déjà accouché à terme et augmentait à 40 % pour celles qui avaient accouché avant la 28e semaine de gestation<sup>[47]</sup>.

#### **4.2.4-Grossesses multiples :**

Les gestations multiples sont un facteur de risque de prééclampsie. Une étude multicentrique menée par Sibai et al.<sup>[49]</sup> a révélé que les femmes ayant une grossesse gémellaire présentaient des taux plus élevés d'hypertension gestationnelle (RR 2,04, 95% CI 1,60-2,59) et de prééclampsie (RR 2,62, IC 95 % 2,03-3,38)<sup>[49]</sup>.

L'augmentation de la masse placentaire au cours d'une gestation gémellaire peut entraîner une augmentation des taux circulants de la tyrosine kinase-1 soluble de type fms (sFlt1), qui est un marqueur anti angiogénique circulant d'origine placentaire, et peut jouer un rôle important dans la physiopathologie de la prééclampsie, en particulier de la prééclampsie précoce<sup>[50]</sup>.

#### **4.2.5-Antécédents familiaux de PE :**

La prééclampsie est un trouble complexe, dont on constate qu'il est hérité selon un modèle familial. Le placenta joue un rôle central dans la pathogenèse de la prééclampsie, ce qui implique que les gènes fœtaux d'origine maternelle et paternelle peuvent jouer un rôle dans le développement de la maladie. Chesley et Cooper ont signalé que pour les femmes qui ont souffert de prééclampsie, le taux de la maladie était plus élevé chez les sœurs (37 %), les filles (26 %) et les petites-filles (16 %) que chez les belles-filles (6 %) <sup>[51]</sup>.

Une étude récente a suggéré que les personnes ayant des antécédents familiaux de prééclampsie courent un risque accru de contracter cette maladie (RR 2,90, IC 95 % 1,70-4,93) <sup>[52]</sup>.

#### **4.2-Antécédents médicaux :**

- Diabète : Le diabète pré-gestationnel (type 1 et type 2) est associé à un risque de prééclampsie deux à quatre fois plus élevé.<sup>[53]</sup> En outre, le diabète pré-gestationnel peut

contribuer de manière significative à la prééclampsie post-partum tardive nouvellement apparue.<sup>[54]</sup>

- HTA chronique : Lecarpentier et al.<sup>[55]</sup> ont rapporté que 23% des femmes souffrant d'hypertension chronique étaient à risque de prééclampsie superposée. Une pression artérielle moyenne (PAM) de 95 mmHg était un bon prédicteur de ce risque.

Une revue systématique récente de Bramham et al.<sup>[56]</sup> a indiqué que le risque relatif de prééclampsie superposée chez les femmes souffrant d'hypertension chronique était près de huit fois supérieur à celui de la prééclampsie dans la population générale des femmes enceintes. Les issues néonatales défavorables, telles que l'accouchement prématuré (<37 semaines de gestation), le faible poids de naissance et le décès périnatal, étaient trois à quatre fois plus probables dans ce groupe de femmes<sup>[57]</sup>.

- Néphropathie chronique : La prééclampsie peut être fréquente chez les femmes enceintes atteintes d'une maladie rénale chronique, d'une néphropathie lupique ou d'une néphropathie diabétique.<sup>[58]</sup>

Chez les femmes diabétiques, une protéinurie de 190-499 mg/jour ou de +2 sur la bandelette urinaire lors de la réservation est associée à un risque significativement plus élevé de prééclampsie.<sup>[59,60]</sup>

- Maladies auto-immunes : Une étude cas-témoins réalisée par Stamilio et al. (2000)<sup>[61]</sup> a révélé que les femmes ayant développé une PE étaient six fois plus susceptibles de souffrir d'une maladie auto-immune.

- Syndrome anti phospholipidique : Le syndrome des antiphospholipides (SAP) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par des titres élevés d'anticorps anti phospholipides et par des thromboses artérielles et veineuses, ainsi que par des effets indésirables sur la grossesse.

Une méta-analyse de 28 études a rapporté que le risque de prééclampsie était deux fois plus élevé chez les femmes ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage des anticorps anticoagulants et anti cardiolipines du lupus (OR 2,34, IC 1,18-4,64 et OR 1,52, IC 1,05-2,20, respectivement)<sup>[62]</sup>

#### **4.3- l'indice de masse corporelle avant la grossesse (IMC) :**

Une vaste étude de population a rapporté que la petite taille des femmes (164 cm/5'5") les prédisposait à un risque accru de prééclampsie sévère<sup>[63]</sup>. On sait que les femmes en surpoids ou obèses présentent un risque accru de prééclampsie<sup>[64]</sup>. Une méta-analyse récente a conclu que le surpoids/obésité ainsi que l'adiposité maternelle sont associés à un risque accru de prééclampsie<sup>[65]</sup>. Un IMC élevé est un facteur de risque important de prééclampsie et de

prééclampsie sévère, avec un risque attribuable de 64 %<sup>24</sup>. Ce risque peut être multiplié par deux ou trois lorsque l'IMC passe de 21 kg/m<sup>2</sup> à 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>[66]</sup>

#### **4.5-Tabagisme maternel :**

On sait que le tabagisme a des effets néfastes sur tous les systèmes organiques. Cependant, une analyse systématique de 48 études épidémiologiques a montré que fumer pendant la grossesse réduit environ de moitié le risque de prééclampsie.<sup>[67]</sup> Cet effet protecteur a été observé de manière cohérente, indépendamment de la parité et de la gravité de la maladie. La pathophysiologie de cette relation n'est pas bien établie. Cependant, il est proposé que le tabagisme pourrait avoir des effets sur les facteurs angiogéniques, la fonction endothéliale et le système immunitaire, ce qui pourrait contribuer à la diminution du risque de prééclampsie.

#### **4.6-Autres facteurs de risques :**

Parmi les autres facteurs de risque cités dans la littérature, nous citons :

**Déficiences en micronutriments :** La carence en vitamine D est fréquemment signalée chez femmes et a été étudiée pour évaluer son lien avec la prééclampsie.

**Santé mentale :** La dépression et l'anxiété au cours du premier trimestre de la grossesse sont connues pour multiplier par deux ou trois le risque de prééclampsie<sup>[68]</sup>. En outre, le stress vécu et le stress perçu pendant la grossesse peuvent doubler le risque de prééclampsie.

**Situation socio-économique :** Dans les pays en développement, les habitants des zones rurales étaient deux fois plus susceptibles de développer une prééclampsie que ceux des zones urbaines. En outre, les femmes souffrant simultanément d'anémie et d'une faible consommation de fruits et de légumes étaient plus exposées au risque de prééclampsie.<sup>[69]</sup>

**Primipaternité et exposition des spermatozoïdes :** Une étude marquante réalisée par Robillard et al. En 1994 a montré que la conception dans les 4 premiers mois de la cohabitation sexuelle du couple présentait un risque majeur (incidence de 40 à 50 %) de complication de la grossesse. Cependant, ce risque diminuait de manière significative pour les femmes après au moins 1 an de cohabitation sexuelle avant la conception.<sup>[70]</sup>

### **5-Physiopathologie de la PE :**

La caractéristique majeure de la physiopathologie de la prééclampsie est un trouble de l'invasion trophoblastique, responsable d'une hypoperfusion placentaire.<sup>[71]</sup>

#### **5.1-Physiologie de la grossesse normale :**

Au cours des deux premiers trimestres d'une grossesse normale, entre 15 et 16 semaines, il se produit une migration du trophoblaste en direction des artères spiralées entraînant ainsi de profonds remaniements, permettant leur transformation en lac vasculaire flasque, qui assure une vascularisation placentaire et fœtale.<sup>[72,73]</sup> (Figure 1).

En effet, au cours du 1 trimestre, cette migration endovasculaire affecte la quasi-totalité des artères spiralées présentes dans l'épaisseur de la caduque. Une deuxième vague de migration affecte les segments myométriaux de ces artères ce qu'est indispensable à l'établissement d'une circulation materno-fœtale convenable. [74, 75]

Ces remaniements sont caractérisés par un œdème et une disparition de l'endothélium avec destruction de la tunique musculaire et des lames élastiques internes qui sont remplacées par du matériel fibreux et fibroïne. [76]

Ainsi, ces artères échappent aux mécanismes de contrôle neuro-vasculaire et aux médiateurs du tonus vasculaire (PG, endothéline), on assiste alors à une transformation des artères spiralées en chenaux dont le diamètre est multiplié par 4 à 6, qui n'ont plus une fonction résistive mais seulement conductrice. Cette transformation des artères spiralées est manifestement une condition indispensable à une irrigation suffisante du placenta et du fœtus. [77, 78]

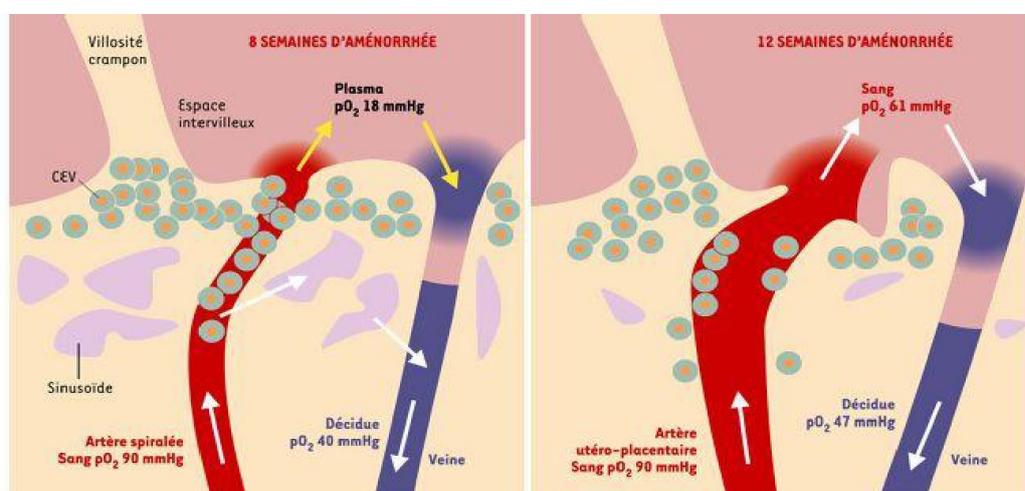


Figure 1: Circulation inter villose au premier trimestre [79]

## 5.2-Physiopathologie de la pré-éclampsie :

La pré-éclampsie est une pathologie spécifique de la grossesse et n'a été décrite que chez l'être humain liée à la présence d'un placenta. La physiopathologie de la PE est multifactorielle et complexe, et non encore complètement élucidée. [80] Mais, schématiquement on peut la représenter en 3 étapes successives :

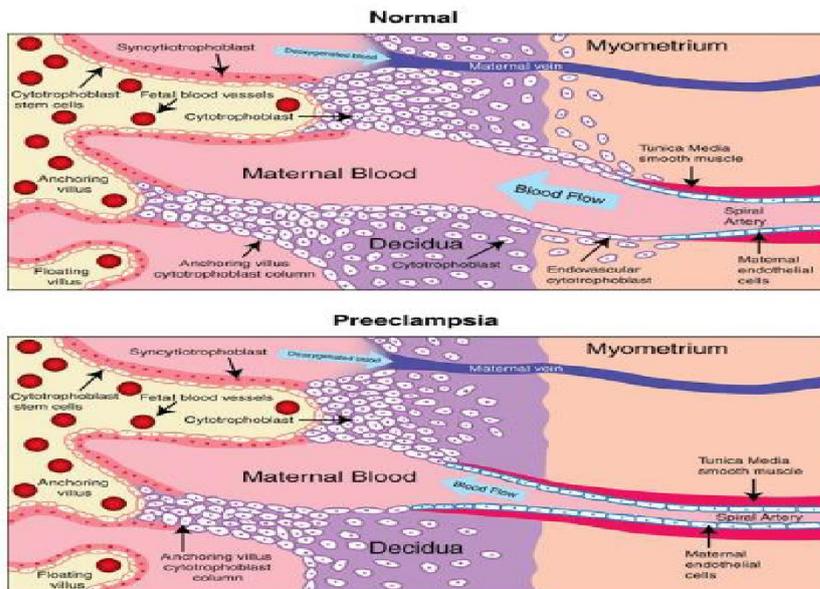


Figure 2 : Comparaison dans une grossesse normale et dans une grossesse marquée par une pré-éclampsie [85]

### Étape 1 : Défaut de remodelage vasculaire utérin :

Au cours d'une invasion trophoblastique anormale, la lésion primitive a d'abord été décrite comme un déficit d'invasion du trophoblaste vers les artères spiralées utérines maternelles durant le second trimestre de la grossesse. Il en résulte un défaut de remodelage avec persistance des cellules musculaires lisses et non remplacement des cellules endothéliales par les trophoblastes. La conséquence est que les artères ont un calibre plus petit avec persistance de leur pouvoir vasoconstricteur entraînant un défaut de perfusion du placenta.

PE se caractérisent par une étape préclinique consistant en un défaut d'invasion trophoblastique des artères spiralées conduisant à une hypoxie placentaire. [81]

### Étape 2 : hypoxie placentaire entraînant une dysfonction placentaire :

L'hypoxie placentaire va se traduire par des anomalies morphologiques visibles en anatomopathologie. L'examen anatomopathologique des placentas de grossesses compliquées de RCIU a mis en évidence une association de lésions multiples. Ont notamment mis en évidence 5 grands types d'anomalies : absence ou adaptation incomplète de la vascularisation utéroplacentaire, nécrose fibrinoïde / athérome, présence de trophoblastes endovasculaires, thromboses utéro placentaires, vascularite utéroplacentaire chronique.

Il existe également une augmentation de l'index mitotique, une augmentation de l'épaisseur du syncytium et des marqueurs d'hypoxie.

L'hypoxie placentaire entraîne une dysfonction placentaire dont les mécanismes précis sont encore discutés. [82]

### Étape 3 : Maladie endothéliale maternelle.

#### Dysfonction de l'endothélium maternel :

La souffrance placentaire résulterait du largage de médiateurs dans la circulation maternelle, responsable du développement d'une réponse endothéliale vasoconstrictrice inadaptée, et du syndrome clinique et biologique développé par la mère lors de la pré-éclampsie. L'activation des plaquettes et du système de la coagulation peuvent survenir tôt lors de

l'installation de cette pathologie, avant que les symptômes cliniques ne se développent .Un déficit de production intravasculaire de prostacycline, vasodilatatrice et antiagrégante plaquettaire, et un excès de production de thromboxane A2, vasoconstricteur et pro-agrégant plaquettaire, a pu être argumenté. [83]

### **Déséquilibre de la balance des facteurs angiogéniques :**

Un déséquilibre de la balance des facteurs angiogéniques et antiangiogéniques pourrait être responsable de la dysfonction endothéliale maternelle. [84]

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) joue un rôle de promotion de l'angiogenèse. La sFlt1 (soluble Fms-like tyrosine kinase) est un récepteur capable de se lier au VEGF et au PlGF (placenta Growth Factor) et ainsi d'antagoniser leur action. Les études confirment qu'un excès de sFlt1 induit un état anti-angiogénique dans le sérum des femmes atteintes de pré-éclampsie, qui peut être levé par l'apport exogène de VEGF et de PlGF. Une augmentation de la sFlt1 et une diminution du PlGF sont retrouvées en cas de pré-éclampsie.[85]

## **6-Différentes formes de la pré éclampsie :**

### **Il existe deux formes de pré-éclampsie :**

-PE précoce, ou Early Onset, survenant avant 34SA qui pourrait être secondaire à une anomalie de la placentation avec altération de la balance angiogénique. Cette forme concerne les patientes avec un âge avancé, hypertendues chroniques, ou d'origine afro caribéenne. La mortinatalité augmente, ainsi que la morbidité sévère et la mortalité périnatale [86]

-PE tardive, ou Late Onset, survenant après 34 SA avec une placentation normale mais sur un terrain à risque cardio-vasculaire. Cette forme concerne plus souvent les patientes jeunes, nullipares, ou avec un diabète. Elle ne s'accompagne pas d'augmentation de la mortinatalité mais d'une morbi-mortalité modérément accrue. [87]

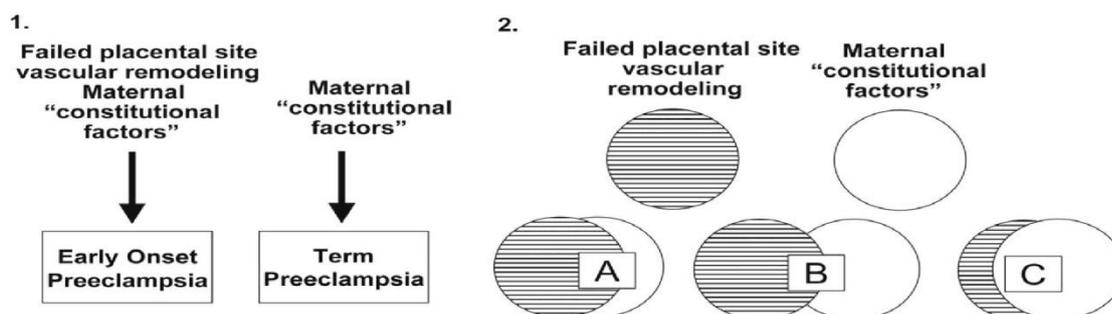


Figure 3: deux formes de la PE [88]

## **7-Diagnostic de la PE: clinique et paraclinique :**

### **7.1- Clinique :**

#### **7.1.1. L'état maternel :**

#### **Interrogatoire**

Recherche des facteurs de risque :

- ✓ Femme jeune nullipares
- ✓ Obésité, diabète, hypercholestérolémie. D'après Boulot, le tabac n'est pas un FDR (facteur de risque)
- ✓ Activité professionnelle intense avec horaires irréguliers
- ✓ Oestroprogestatifs chez une femme hypertendue chronique
- ✓ Grossesse multiple = gémellaire
- ✓ Race afro-caribéenne.

### **Examen clinique :**

#### **A/HTA:**

- Mesuré sur une femme en position assise, aux 2 bras, à la hauteur de la pointe du cœur, chez une patiente au repos depuis 20 minutes, avec un brassard adapté à l'épaisseur du bras pris. Rencontre de la mesure si anomalie.

- Intérêt des mesures continues au Dynamap (qq h) ou Holter tensionnel (pendant 24h)
- Modérée  $90 \leq TA \leq 105$
- Marquée  $TA \geq 110$
- Sévère  $TA \geq 120 \Rightarrow$  risque maternel indiscutable

#### **B/ La protéinurie des 24h :**

Par BU ou recueil urinaire au moins une fois par mois. Un résultat supérieur à 2 croix à la BU nécessite une confirmation au laboratoire sur un échantillon matinal ou un recueil urinaire des 24h. La découverte de signes de néphropathie nécessite un avis spécialisé.

#### **C/ Œdèmes :**

Quand ils sont présents, les œdèmes sont mous, blancs, diffus, et prennent le godet.

Ils dépassent les zones déclives pour arriver au visage donnant l'aspect d'un faciès lunaire.

La pré-éclampsie se caractérise surtout par leur apparition brutale et la prise de poids rapide.

#### **D/ Les signes cardiaques :**

Représentés par : douleurs thoraciques et insuffisance cardiaque.

#### **E/ Les signes digestifs :**

Sont représentés par :

- nausées, vomissements
- douleur épigastrique en barre (signe de chauffier) précédant dans la majorité des cas le syndrome HELLP et dans 20% des cas les crises convulsives.

#### **F/ Les signes visuels :**

Ils sont faits de phosphènes, de sensation de mouches volantes, de diminution de l'acuité visuelle ou d'amaurose, secondaire essentiellement au vasospasme cérébral. En principe l'atteinte oculaire est proportionnelle à l'élévation de la tension artérielle et la sévérité de la pré éclampsie.

### **G/ Signes neurologiques :**

Céphalées : Elles sont violentes en casque ou frontales, pulsatiles, persistantes et invalidantes, avec adynamie, somnolence et vertige.

### **H/ Signes hémorragiques :**

- Purpura pétéchial
- épistaxis
- gingivorragies
- hémorragie conjonctivale

C'est le stade de la CIVD [73, 74, 75,76]

### **L'état fœtal :**

A l'interrogatoire, on recherche la notion de diminution des mouvements actifs foetaux (MAF) et de la hauteur utérine. L'examen obstétrical recherche un éventuel oligoamnios ou un retard de croissance intra utérin. [75]

## **7.2-Para-clinique :**

### **7.2.1-Para-clinique maternel :**

#### **Biologique :**

Hémostase : TP ; TCA ; fibrinogène ; PDF ou d-dimères.  
Protéinurie de 24h: Elle est supérieure ou égale à 300 mg/24h.

Bilan hépatique: Les transaminases hépatiques sont élevées par rapport à la normale et sont supérieures à 3 fois la normale, à cause de la cytolysé hépatique mais aussi en cas d'une hypoperfusion tissulaire périphérique avec lyse des hématies ou des lésions du muscle strié squelettique, ce qui reflète la sévérité de la pré-éclampsie.

Glycémie à jeun : Les troubles glycémiques doivent être recherchés systématiquement, puisque l'association diabète-HTA augmente le risque vasculaire.

Créatininémie : Quand elle est supérieure ou égale à 8 mg/l, elle reflète une diminution de la filtration glomérulaire due à l'atteinte rénale en rapport avec la pré-éclampsie.

Uricémie : Elle varie normalement entre 30 et 40 mg/l au cours de la grossesse. Quand elle dépasse (60 mg/l) ou si elle augmente rapidement, c'est un signe d'alarme. Au-delà de 80 mg/l, elle doit faire craindre la survenue de complications maternelles et fœtales hémorragie rétro placentaire (HRP), retard de croissance intra utérin (RCIU)

Cette hyperuricémie est liée à une atteinte tubulaire rénale.

Plus on recherche le groupe sanguin, phénotype kell, RAI, numération formule sanguine (FNS) + plaquette. [76, 89]

#### **RADIOLOGIE :**

Échographie abdominale : Elle doit être réalisée en cas de signe d'appel à la recherche d'HSCF (hématome sous capsulaire du foie), de stéatose, ou d'ascite.

Radio de poumon : Si nécessaire (OAP suspecté) avec cache avant la maturité.

ECG et FO (fond d'œil) : Ils font partie du bilan systématique d'une HTA selon l'OMS, à la recherche de retentissement d'HTA chronique, s'il est réalisé précocement ou ceux d'une prééclampsie sévère.

TDM ou IRM cérébrale : A la recherche des signes d'ischémie cérébrale, d'une hémorragie méningée ou d'hématome cérébral. [89]

### **7.2.2-para-clinique fœtal :**

#### **Biologique :**

Le rythme cardiaque fœtal (RCF) ou l'enregistrement cardiaque fœtal doit être réalisé chez un fœtus vivant (AG>25-26 SA).C'est l'examen de choix pour diagnostiquer la souffrance fœtale.

L'interprétation du RCF est basée sur la recherche de :

- Signes de souffrance fœtal aiguë (SFA):
  - \_ Augmentation relative de la fréquence de base
  - \_ Des décélérations DIP I, II, III
- Signes de souffrance chronique (SFC):
  - \_ Diminution des oscillations
  - \_ Diminution des réactivités
  - \_ Aplatissement du tracé ( $\leq 50$  oscillations/min) [75]

#### **Radiologie :**

Les explorations ont pour but de rechercher un RCIU ou des signes de SFC ou de SFA.

**\*échographie obstétricale :** Elle permet de :

- confirmer la présence ou l'absence d'activité cardiaque.
- estimer la biométrie par le diamètre bipariétal, la longueur fémorale et périmètre abdominal.
- estimer le poids fœtal ainsi que la mesure du diamètre transversal de l'abdomen qui peuvent suspecter un RCIU
- rechercher les signes de maturation.
- quantifier le liquide amniotique pour avoir une idée sur la diurèse fœtale.
- chercher l'aspect du placenta y compris l'épaisseur à la recherche des signes indirects d'HRP (Hématome Rétro-Placentaire).
- rechercher des malformations associées. En effet une association de certaines anomalies avec la prééclampsie a été rapportée, en particulier la trisomie 13, triploïdie. [75,76]

#### **\*Les différentes doppler :**

##### 1/ Doppler ombilical

Il permet d'évaluer le retentissement fœtal des anomalies placentaires.

Au cours de la grossesse normale, le flux diastolique de l'artère ombilicale augmente régulièrement. Ce flux est anormalement diminué en cas de pré-éclampsie en raison des résistances élevées.

##### 2/ Doppler utérin :

En cas de PE, l'examen doppler consiste à rechercher :

- l'augmentation des résistances qui témoigne de l'élasticité des artères utérines.

-la persistance de l'incisure protodiastolique recherchée après 24 SA. Sa présence permet de prédire à l'avance la survenue de RCIU et également de suspecter un HRP quelques semaines avant.

3/doppler cérébral :

L'hypoxie est responsable d'une vasodilatation au niveau des vaisseaux cérébraux et cardiaques. L'évaluation du flux diastolique au niveau cérébral est prédictive du décès fœtal, lorsque l'index cerebro-aortique est anormal. [75]

### **Le score biophysique de MANNING :**

Il permet d'évaluer le bien-être fœtal, il combine les informations obtenues à la fois de l'enregistrement du RCF et l'échographie sur une durée d'au moins 30 minutes. Par ailleurs, le score modifié est plus simple, il est limité à la quantité du liquide amniotique. [89]

### **Quantité de liquide amniotique (LA) :**

Lorsque liquide amniotique est présent en trop faible quantité donne une oligoamnios est un signe de gravité par conclusion diminution de la diurèse fœtal [89]

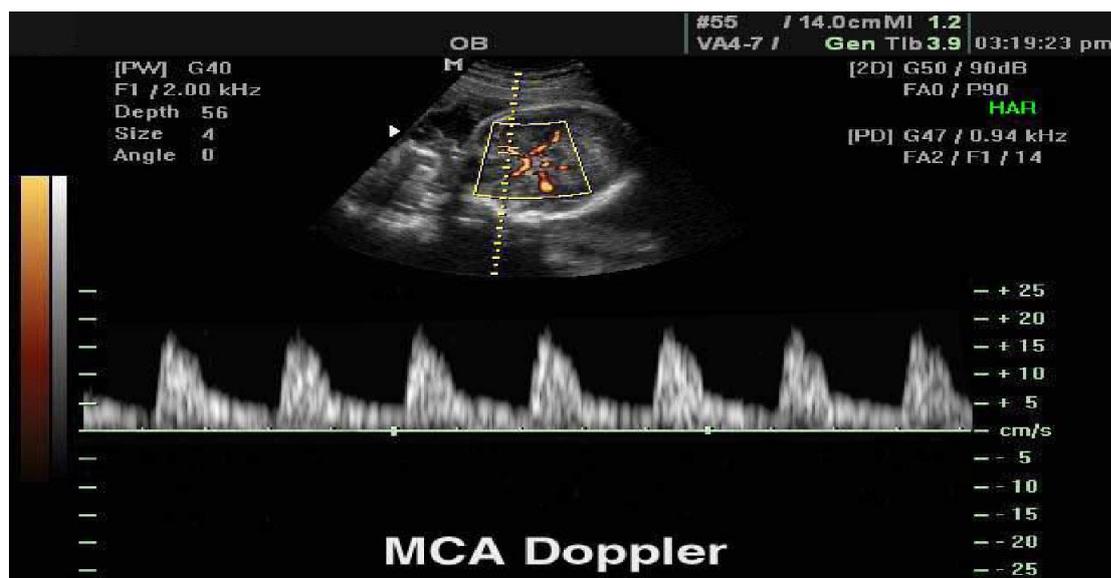


Figure 4: Middle cerebral artery, PW, power Doppler. Ultrasound image.

### **8-Prise en charge :**

Le meilleur remède contre la pré-éclampsie est l'accouchement. Cependant, en fonction de l'avancée de la grossesse, une naissance prématurée peut présenter des risques pour le bébé, le meilleur traitement possible est en fonction de la situation de la mère : nombre de semaines de grossesse et le type de pré-éclampsie. [90]

#### **8.1-Pré-éclampsie modérée :**

Bilan initial en hospitalisation Surveillance de :

- RCF (rythme cardio-fœtal) 1 fois/jour

- Echographie obstétricale : surveillance de la croissance fœtale toutes les 2 à 3 semaines.
- TA 3 fois/j (+/- Dynamap)
- Poids tous les jours
- Diurèse/24h tous les jours
- Surveillance biologique à réaliser en cas d'apparition de signes cliniques de déstabilisation (HTA déséquilibrée, céphalées, douleur épigastrique...)
- Protéinurie des 24h /1 fois par semaine.
- Si la femme est suivie par un médecin généraliste ou une sage-femme, une suspicion de retard de croissance intra-utérin (RCIU) justifie un avis spécialisé. <sup>[90, 91,92]</sup>

### **Traitement:**

L'objectif du traitement est d'obtenir une PAD entre 85 mmHg et 100 mmHg et une PAS entre 140 et 160 mmHg. Une pression artérielle trop basse peut majorer l'hypoperfusion placentaire et entraîner des effets délétères chez le fœtus.

Toutes les HTA sévères doivent être traitées. Les HTA non sévères doivent être confirmées par une mesure automatique de la PA, si elles sont associées à un antécédent de maladie cardiovasculaire, un diabète pré gestationnel, une maladie rénale chronique ou un niveau de risque cardio-vasculaire élevé, un traitement antihypertenseur est à envisager. Une des molécules suivantes est préférée :

**\*Methyldopa (aldomet) :** traitement de première intention, 3 à 6 cp/j per os

Antihypertenseur qui a comme effets indésirables : sommeil, fatigue.

**\*Bêta-bloquants (Labétalol= Trandate) :** Voie orale : 200 mg-100 mg (1 à 3 cp/j), voie IV : ampoule 100 mg, réduisent la pression artérielle (vasodilatateurs périphériques) et la fréquence (bradycardie) Ont comme effets indésirables : bronchospasme chez asthmatiques, bradycardie et hypoglycémies néonatales.

**\*Inhibiteurs calciques (Nicardipine=loxen; nifédipine=Adalate)**

- Loxen 20mg: per os, Loxen 50 mg LP: per os, Loxen 10 mg IV.

- Entraînent la vasodilatation artérielle et veineuse, une baisse de la PA et une augmentation du débit cardiaque, ont comme effets indésirables : bouffées de chaleur, céphalées, vertiges, nausées, tachycardie.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes de l'angiotensine II (ARAI) et l'aliskiren sont formellement contre-indiqués au cours de la grossesse en raison de leur fœto-toxicité (inhibition de l'angiotensine II qui est un facteur de croissance nécessaire au développement rénal et des os longs en cours de grossesse). <sup>[91,92]</sup>

## **8.2-Pré-éclampsie sévère**

### **Conditionnement de la patiente:**

La prise en charge d'une pré-éclampsie sévère impose la disponibilité dans l'établissement et à proximité du plateau technique obstétrical d'une réanimation ou, au minimum, d'une unité de soins intensifs adaptées à la prise en charge maternelle ainsi que d'un service de néonatalogie adapté à l'âge gestationnel.

Si un transfert est nécessaire et réalisable, il doit être médicalisé. Tous les traitements mis en place doivent être poursuivis durant le transport. Une surveillance clinique de la conscience

ainsi qu'un monitoring de la Fc (fréquence cardiaque) de la FR (fréquence respiratoire), de la saturation pulsée en oxygène et de la mesure discontinue de la PA sont à effectuer durant le trajet.

En cas de diagnostic établi en consultation ou en visite à domicile, la patiente doit être transportée par l'ambulance sur la maternité la plus proche.

Toute pré-éclampsie sévère nécessite une hospitalisation : pas d'hospitalisation à domicile, pas de suivi par une sage-femme libérale.

Il est nécessaire de poser une voie veineuse périphérique et de mettre en place une surveillance de la TA par Dynamap et de la saturation.

- Traitement hypotenseur IV à la seringue électrique :

Objectif de ce traitement est de stabiliser la tension artérielle (PAS entre 140 et 160 mmHg/ PAD entre 90 et 110 mmHg)

Antihypertenseurs utilisables :

NICARDIPINE (LOXEN) : une ampoule = 10 mL contenant 10 mg.

LABETALOL (TRANDATE) : une ampoule = 10 mL contenant 100 mg Si contre-indication aux bêtabloquants :

CLONIDINE (CATAPRESSAN\*) : une ampoule = 1 mL = 150 µg.

- Autres traitements :

Pas d'indication systématique à une restriction hydrosodée, ni à un remplissage vasculaire.

Pas d'indication à l'administration de glucocorticoïdes, y compris si présence d'un syndrome HELLP.

**Anticonvulsivants:** Sulfate de Magnésium (MgSO<sub>4</sub>) possède deux propriétés :

- Diminution du risque de PE en prévention primaire et secondaire après éclampsie
- Neuro-protecteur si extraction avant 32 SA sur indication maternelle ou fœtal.

Le schéma thérapeutique initial comporte un bol (4 g) de MgSO<sub>4</sub> puis une perfusion IV continue de 1 g/h. En cas de manifestations cliniques de surdosage, la perfusion doit être arrêtée, l'injection de gluconate de calcium doit être envisagée et la magnésémie doit être mesurée.

**Antiagrégant plaquettaire:** À prescrire en cas d'antécédent de PE sévère avec une extraction < 34 SA et/ou RCIU sévère. Dès la conception et jusqu'à 36-37 SA. (Aspégic 100 mg 1 sachet le soir).

- Surveillance

- Surveillance multidisciplinaire avec monitoring maternel continu : 2 RCF par jour.
- Surveillance biologique : hémogramme, ALAT, ASAT, TP, TCA, fibrinogène, urée, créatininémie.
- Echographie fœtale : biométrie +/- Doppler fœtaux <sup>[90, 92,92]</sup>.

### 8.3-Critères d'arrêt de la grossesse :

- PE modérée, au-delà de 36 SA, il faut envisager la naissance.
- Un PE sévère au-delà de 34 SA est une indication à l'arrêt de la grossesse.

- En cas de PE sévère entre 24 SA et 34 SA et en l'absence de signes de gravité maternels ou fœtaux, la poursuite de la grossesse est recommandée (pas d'augmentation significative de la morbidité maternelle).

-Les indications d'arrêt de la grossesse dans les PE sévères entre 24 et 34 SA peuvent être maternelles ou fœtales <sup>[93]</sup> :

#### **Signe Maternelles :**

- immédiates : HTA non contrôlée, éclampsie, OAP, thrombopénie  $\leq 50$  g/l hématome sous capsulaire du foie, hépatite

- après corticothérapie pour maturation fœtal (si les conditions maternelles et fœtales permettent de prolonger la grossesse de 48 heures) :

Insuffisance rénale d'aggravation rapide et/ou oligurie ( $\leq 0.5$ ml/kg/h) persistante malgré un remplissage vasculaire adapté, signes persistants d'imminence d'une éclampsie (céphalées ou troubles visuels), douleur épigastrique persistante, HELLP syndrome évolutif. <sup>[93]</sup>

#### **Signes fœtaux :**

-Décélération répétées du rythme cardiaque-fœtal (RCF), variabilité à court terme  $\leq 3$ ms.

- RCIU sévère au-delà de 32 SA.

-Diastole ombilical artérielle inversée au-delà de 32 SA

-lorsque l'interruption de la grossesse est décidée sans la nécessité d'un arrêt immédiat, il est possible de déclencher l'accouchement après maturation cervicale. <sup>[94]</sup>

#### **8.4-La prise en charge de l'accouchement :**

En raison de la rapidité évolutive de la maladie dans sa forme grave, un examen clinique et un bilan biologique doivent être pratiqué moins de 2 heures avant l'accouchement. Cette évolution permet d'autoriser ou non un accouchement par voie basse et de pratiquer ou non une anesthésie péri médullaire. <sup>[95,96]</sup>

La voie haute est indiquée dans toutes les situations où l'état maternel est d'une grande instabilité tel que l'hémorragie, la détresse respiratoire nécessitant l'intubation et la ventilation, l'éclampsie, l'HSCF (Hématome Sous Capsulaire Du Foie) ou la présence de signes neurologiques. Le HELLP syndrome n'est en revanche pas une indication systématique de la césarienne au cours duquel une induction du travail peut être entreprise. <sup>[97]</sup>

La voie basse peut être acceptée si le travail de déclenche spontanément avec une présentation céphalique et de bonnes conditions locales sous réserve d'une surveillance très active, avec monitoring continu du rythme cardiaque fœtal et éventuellement surveillance de l'équilibre acido-basique fœtal. <sup>[98,99]</sup>

Si le travail ne se déclenche pas, la voie basse est d'autant plus facilement envisageable que les conditions locales sont bonnes et que la grossesse est plus avancée en âge. <sup>[99]</sup>

#### **8.5-Prise en charge après la pré-éclampsie :**

##### **Suivi du post partum précoce :**

Après l'accouchement, il est recommandé d'effectuer une surveillance stricte clinique et biologique pendant au moins 48 heures. Elle comporte au minimum :

- Une surveillance rapprochée de la pression artérielle avec adaptation thérapeutique en fonction des chiffres tensionnelle

-L'évaluation quotidienne des apports hydriques, du poids et de la diurèse.

Pour les femmes présentant une défaillance organique, une hospitalisation en réanimation est recommandée.

Une surveillance de la tension bihebdomadaire et une consultation chez un médecin sont recommandées dans les deux à trois premières semaines du postpartum.

Lors de la consultation postnatale réglementaire, il est recommandé de vérifier la normalisation de la tension et la disparition de la protéinurie. <sup>[93]</sup>

### **8.6-Suivi à long terme :**

Si l'HTA et/ou la protéinurie persistent trois mois après l'accouchement, il est recommandé de prendre un avis médical spécialisé.

Un suivi spécialisé précoce (avant 14 SA) est recommandé pour les grossesses ultérieures, chez toute femme aux antécédents de PE précoce.

Il est recommandé de surveiller l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaires, rénaux et métaboliques au long cours après une PE sévère.

Au total, il apparaît qu'au cours de ces huit dernières années, si la compréhension de la physiopathologie de la PE a beaucoup progressé, peu de modifications de prise en charge ont fait la preuve de leur efficacité. Les avancées principales semblent concerner principalement l'organisation des soins en réseau et l'importance capitale d'une information de la mère et de son conjoint tout au long de la maladie. Cette information se conçoit au mieux de manière prospective et collégiale permettant aux futurs parents de participer le plus possible aux décisions thérapeutiques. <sup>[93]</sup>

### **Prise en charge des grossesses ultérieures :**

Le risque de récurrence dépend essentiellement de la précocité d'apparition du premier signe de pré-éclampsie et du terrain. <sup>[73]</sup>

Le développement précoce d'un héllp syndrome permet de prédire une récurrence dans 50% des cas. Un état thrombophilique, une hypertension artérielle chronique, une néphropathie persistante sont autant de facteurs de récurrence de la pré-éclampsie.

Un suivi précoce d'une grossesse ultérieure est nécessaire. <sup>[75]</sup>

Un traitement préventif est proposé au début de grossesse. La positivité du bilan à la recherche d'une thrombophilie impose l'administration de l'héparine de bas poids moléculaire dès le premier trimestre. <sup>[100]</sup>

**Chapitre II : Les marqueurs  
Biologiques prédictifs de la  
prééclampsie**

## **Les marqueurs pro-angiogéniques PLGF et anti-angiogéniques sFlt-1 :**

Le VEGF et le PlGF, étaient déjà connus pour leurs actions pro-angiogéniques sur la vascularisation placentaire et embryonnaire, et pour leurs effets vasodilatateurs sur le tonus vasculaire en augmentant la production locale de prostacyclines vasodilatatrices et de monoxyde d'azote par l'activation des récepteurs endothéliaux Flt-1 (ou VEGF-R1) et Flk-1 (ou VEGFR2) <sup>[101,102]</sup>. Ils ont été identifiés par Ferrara et al. En 1989.

Le sFlt-1, identifié en 1993 par Kandall et al. Était l'inverse connu pour son activité anti-angiogénique en bloquant l'effet biologique du PlGF et du VEGF, et pour avoir une production placentaire qui augmentait en fin de grossesse. <sup>[103,104]</sup> L'implication de ces facteurs a pu être soulignée dès les premiers stades de la maladie.

Les études ont montré que l'élévation dans la circulation maternelle de la concentration de sFlt1 était mesurable dès la vingtième semaine de gestation, soit en moyenne 11 semaines avant l'accouchement <sup>[105,106]</sup>. Par ailleurs, la baisse de la concentration de PLGF dans le sérum maternel pourrait même avoir une valeur prédictive dès la fin du premier trimestre de grossesse (avant la vingtième semaine d'aménorrhée). Il a également été établi que le dosage du PLGF urinaire avait une valeur prédictive dans le diagnostic précoce de la prééclampsie <sup>[107]</sup>.

La protéine sFlt1 est de trop grande taille pour être filtrée par le glomérule, et est donc indétectable dans l'urine.

Par conséquent le déséquilibre entre facteurs pro-angiogéniques (PLGF) et anti-angiogéniques (sFlt-1), serait l'élément déclencheur de la maladie de la PE. <sup>[108, 109,110]</sup>

### **1-Le PLGF (Placental growth factor) :**

#### **1.1 Définition et Structure :**

Le PLGF est une glycoprotéine de 50 kD constituée de 149 acides aminés. Il fait partie de la famille des facteurs de croissance vasculaire endothéliale dont le VEGF est le chef de file. Ce médiateur de l'angiogenèse a été identifié au niveau des cellules endothéliales de la veine ombilicale et du placenta, où il est produit par le cytotrophoblaste, le syncytiotrophoblaste, et le trophoblaste extravilleux. <sup>[111,112]</sup> Les taux de PlGF circulant augmentent régulièrement au cours des 2 premiers trimestres et baissent après 32 SA. <sup>[113,114]</sup>

La famille de VEGF chez les mammifères est composée de VEGF-A, VEGF-B, le VEGF-C et VEGF-D, et de facteur de croissance placentaire (PlGF). La forme prédominante, VEGF-A est un épissage alternatif dans les différentes isoformes qui ont des propriétés pro-et anti-angiogéniques <sup>[115]</sup>.

Ce sont des glycoprotéines homodimériques à nœud cystéine et une portion N-terminale en forme d'hélice. Les membres de cette famille se retrouvent autour d'une structure commune, caractérisée par huit résidus cystéines espacés par un domaine VEGF homologue. Du motif cystéine s'étend une portion centrale propre au VEGF, composée de quatre feuillets  $\beta$  ( $\beta$ 1,  $\beta$ 3,  $\beta$ 5 et  $\beta$ 6). À l'opposé du nœud cystéine, se profile le site de liaison au VEGFR-2, contenant des points chauds dont les principaux déterminants se retrouvent dans les feuillets  $\beta$ 2,  $\beta$ 5 et  $\beta$ 6 et les domaines  $\beta$ 3 et  $\beta$ 4 du second monomère. <sup>[116]</sup>

PLGF a été découvert à partir de tissu placentaire où il est synthétisé en grande quantité en situation normale. Son faible poids moléculaire permet à la fraction libre du PLGF de franchir la barrière glomérulaire et d'être éliminé en partie dans les urines. <sup>[117]</sup>

## **1.2 Rôle du PLGF:**

Les facteurs de croissance de la famille VEGF jouent un rôle primordial dans les processus physiologiques tels que la cicatrisation, le maintien de la PA, l'ovulation et la grossesse. Ils interviennent dans la vasculogénèse, la lymphangiogénèse et l'angiogénèse, aussi bien au cours du développement embryonnaire, qu'après la naissance. Le PLGF ainsi que le VEGF jouent un rôle clé dans l'angiogénèse au cours de la grossesse. En effet, ils agissent comme des facteurs de croissance pour l'endothélium en favorisant la migration et la prolifération des cellules endothéliales.

le PLGF augmente la production de monoxyde d'azote et sur des cultures primaires de BREC (Bovine Retinal Endothelial Cell) que les homodimères PLGF, via la stimulation du récepteur Flt-1, activent la voie PI3- Kinase-Akt, et favorisant ainsi la survie et les capacités pro-angiogéniques des cellules<sup>[118]</sup>.

Le PLGF module aussi l'apoptose : en stimulant l'activation des monocytes, il protège les cellules trophoblastiques de l'apoptose<sup>[119,120]</sup>. PLGF et VEGF sont donc considérés comme des facteurs de croissance pro-angiogéniques.

L'expression du PLGF est corrélée à la perfusion placentaire, ce qui suggère qu'il participe au bon développement vasculaire et fonctionnel du placenta<sup>[121]</sup>.

## **1.3 Mécanisme d'action : Les Récepteurs VEGF-R :**

Le VEGF et PLGF, lient au différent récepteur et co-récepteurs appelés VEGFR. Les VEGFRs sont les récepteurs les plus importants. Ce sont des récepteurs à activité tyrosine kinase de type 3. Chez l'humain, la souris et les autres mammifères, trois VEGFRs ont été identifiés et présentent des structures similaires : VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3<sup>[122]</sup>. Les gènes codant pour ces 3 récepteurs se situent sur des chromosomes différents, respectivement les chromosomes 13, 4, et 5.

- Les actions du PLGF sont médiées par leurs récepteurs **VEGFR1**.

## **2-VEGFR1 (Flt1) :**

VEGFR1 également connu sous le nom de Flt-1 est une glycoprotéine de 180 kDa qui se lie à une kinase connue sous le nom de fms-like tyrosine kinase. Il possède un domaine extracellulaire de liaison du ligand composé de sept domaines immunoglobulines like extracellulaires, une région transmembranaire et une séquence tyrosine kinase consensus interrompue par un domaine tyrosine kinase.<sup>[123]</sup>

C'est le premier récepteur découvert pour le VEGF. Chez l'homme, le gène flt-1 est localisé sur le chromosome 13.

Les récepteurs tyrosine kinase possèdent un mode d'activation qui leur est propre. La dimérisation conduit à des changements conformationnels dans le domaine intracellulaire qui rendent le site de liaison à l'ATP disponible dans le domaine kinase. Ainsi, la signalisation est enclenchée par l'auto et la trans-phosphorylation sur les résidus tyrosines des monomères du récepteur. Plusieurs résidus tyrosine sont phosphorylés dans le domaine intracellulaire suite à l'activation du récepteur. La phosphorylation sur tyrosine entraîne le recrutement et l'activation de protéines transductrices du signal<sup>[124]</sup>

Le gène du Flt1 contient 30 exons dont l'épissage alternatif aboutit à une forme soluble de la protéine VEGFR. Ce récepteur tronqué appelé sFlt-1 ne contient que les six premiers domaines immunoglobulines like extracellulaires. S'il est présent à des concentrations anormalement élevées, cela peut entraîner une pré-éclampsie<sup>[125,126]</sup> (figure 5)

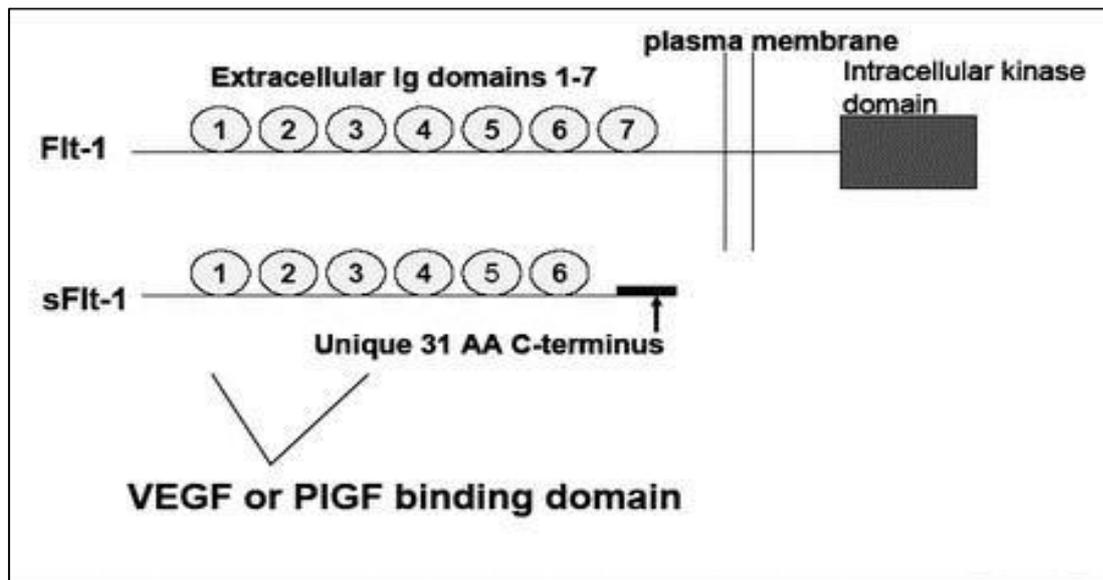


Figure 5: structure de Flt-1 et sFlt-1. <sup>[127]</sup>

### 3-Le sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1):

Le sFlt-1 est une protéine anti-angiogénique de petite taille (687 AA). C'est la forme tronquée, et présence uniquement du domaine de liaison au ligand. Ce domaine est composé de six régions Immunoglobuline-like extracellulaires <sup>[128]</sup>

Au cours de la grossesse, la synthèse du sFlt-1 par les cellules trophoblastiques est présente et varie avec l'âge gestationnel notamment en raison de la masse placentaire. Les taux sont peu élevés voire difficilement détectables au 1er trimestre, commencent à augmenter au 2ème trimestre puis massivement dès 29/30 SA <sup>[129]</sup>. sFlt1 pouvait se lier dans la circulation et dans les tissus cibles comme le rein, au VEGF et PLGF, inhibant ainsi leur fonction en les empêchant de se lier à leurs récepteurs cellulaires <sup>[130]</sup>. sFlt1 empêche de cette façon, l'action pro-angiogénique de ces deux molécules sur l'endothélium ainsi que leur action vasodilatatrice. L'augmentation de la concentration sérique de sFlt1 est proportionnelle à la diminution de celle de VEGF et PlGF libres. <sup>[131]</sup>

Les études ont mis en évidence une surexpression du sFlt-1 par des placentas issus de grossesses avec prééclampsie comparés à ceux issus de grossesses sans prééclampsie. Les taux maternels circulants de sFlt-1 chez les patientes prééclaptiques sont aussi retrouvés significativement plus élevés comparés à ceux des patientes sans prééclampsie et d'autant plus élevés que la prééclampsie est sévère. <sup>[132]</sup>

### 4-Méthode de dosage :

Le dosage de ces marqueurs se fait par deux techniques qui mettent en jeu, un dosage immunologique de type sandwich avec détection par électrochimiluminescence ou fluorescence (technologie Trace). Ce test, réalisé à partir de sérum ou de plasma, utilise des anticorps monoclonaux de souris pour l'électrochimiluminescence et des anticorps monoclonaux et polyclonaux pour la fluorescence. Comme pour les limites quantitatives et les performances analytiques en termes de fidélité et de justesse, les gammes de mesure sont comparables.

La technique de électrochimiluminescence a été normalisée par La technique de référence Elisa, et des études récentes comparant les électrochimiluminescence aux tests de fluorescence ont révélé des performances techniques similaires <sup>[133]</sup>. les résultats de dosage de ces deux facteurs affecté par quelques cycles de congélation-décongélation. <sup>[134]</sup>

Au vu des différentes techniques de dosage disponibles sur le marché, les résultats sont normalisés, puis exprimés en multiples de la médiane (MoM), en percentiles pour des tranches d'âge gestationnel, ou encore en ratio sFlt-1/PLGF.

### **5-Intérêt du dépistage au premier trimestre:**

Le rôle central des facteurs de l'angiogenèse dans l'apparition et la pathogenèse de la pré-éclampsie a été découvert il y a quelques années. Le déséquilibre des facteurs pro- et anti-angiogéniques joue un rôle de médiateur décisif entre l'altération de l'invasion trophoblastique au 1er et 2e trimestre et le dysfonctionnement placentaire et ultérieurement la dysfonction endothéliale généralisée chez la mère, qui entraînera les symptômes cliniques et, finalement la PE manifeste.

Ce déséquilibre angiogénique placentaire peut être utilisé à des fins diagnostiques, car ces facteurs sont déjà détectables dans le sang maternel quelques semaines avant la manifestation clinique, souvent même à la fin du 1er et du 2e trimestre. Ceci permet de mettre en place une stratégie potentiellement préventive tels que l'aspirine, calcium, sulfate de Mg, les vitamines antioxydante C et E, et les héparines à bas poids moléculaire, mais jusqu'à présent aucun n'a réellement prouvé son efficacité. <sup>[135]</sup>

Ces deux marqueurs PIGF (placental growth factor) et sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) sont en déséquilibre, avec un taux sérique élevé de sFlt-1 et une faible concentration sérique de PIGF. Le quotient des deux forme le ratio sFlt-1/PIGF, qui peut être utilisé à titre de test prédictif (biomarqueur) dans le diagnostic de la PE, respectivement pour l'exclure.

Le test sFlt-1/PIGF consiste en une analyse quantitative du sFlt-1, un facteur antiangiogénique (antagoniste du PIGF et du VEGF) et du PIGF, un facteur pro angiogénique placentaire, dans le sang maternel. Le quotient des deux valeurs est calculé (sFlt-1/PIGF) et reflète le rapport entre les facteurs anti angiogéniques et pro angiogéniques. Une PE se caractérise par une augmentation de ce rapport avant la manifestation clinique complète de la maladie. <sup>[136]</sup>

Une étude a également révélé, en cas de pré-éclampsie établie, une bonne corrélation entre l'importance du ratio et la gravité de la PE, ainsi que son évolution clinique, bien qu'il n'existe aucune valeur seuil (cut-off) certaine du ratio sFlt-1/PIGF pour distinguer une PE légère d'une PE sévère. <sup>[137]</sup> Par la suite une vaste étude multicentrique a permis de démontrer la pertinence diagnostique d'un test (sFlt-1/PIGF) commercial. Ce test a révélé qu'un résultat de <38 (ratio sFlt-1/PIGF) permettait d'exclure la survenue d'une PE au cours de la semaine suivante avec une sensibilité (80%) et une spécificité (78,3%) élevées (AUC=area under the receiver-operator curve de 90%). La valeur prédictive négative était de 99,3%, la valeur prédictive positive de 36,7%. Les valeurs (cut-off) du test sont validées. Le test satisfait ainsi aux critères d'un test prédictif de la PE efficace et cliniquement efficace. Les caractéristiques prédictives négatives élevées du test permettent donc d'exclure avec une grande certitude le développement d'une pré-éclampsie dans les 1 à 2 semaines à venir <sup>[138]</sup>.

**Pertinence clinique du test sFlt-1/PIGF:** Le test sFlt-1/PIGF, il peut être utilisé en complément d'une surveillance clinique habituel à partir de 20 SA pour écarter plus rapidement la suspicion ou l'apparition d'une pré-éclampsie et évaluer plus précisément le risque d'issue défavorable de la grossesse. Un résultat négatif du test (quotient inférieur à 38) exclut pratiquement une PE, ce qui permet d'éviter une surveillance en milieu hospitalier dans de nombreux cas. <sup>[139]</sup>

Facteurs pouvant modifier le sFlt-1 :

La prise d'aspirine <sup>[140]</sup> semble diminuer la synthèse trophoblastique de sFlt-1. La parité semble aussi influencer le taux de sFlt-1 et du ratio sFlt-1/PLGF, en effet une étude a comparé deux groupes de patientes (nullipares et multipares) et a montré que les patientes nullipares avaient des taux de sFlt-1 significativement plus élevés. L'hypoxie est aussi un facteur de stimulation de la synthèse de sFlt-1 comme montré à partir de cultures de cellules trophoblastiques mises en environnement hypoxique <sup>[141,142]</sup> Dans les grossesses multiples le sFlt-1 est augmenté et en rapport avec le poids foetal <sup>[143]</sup>. (Figure 6)

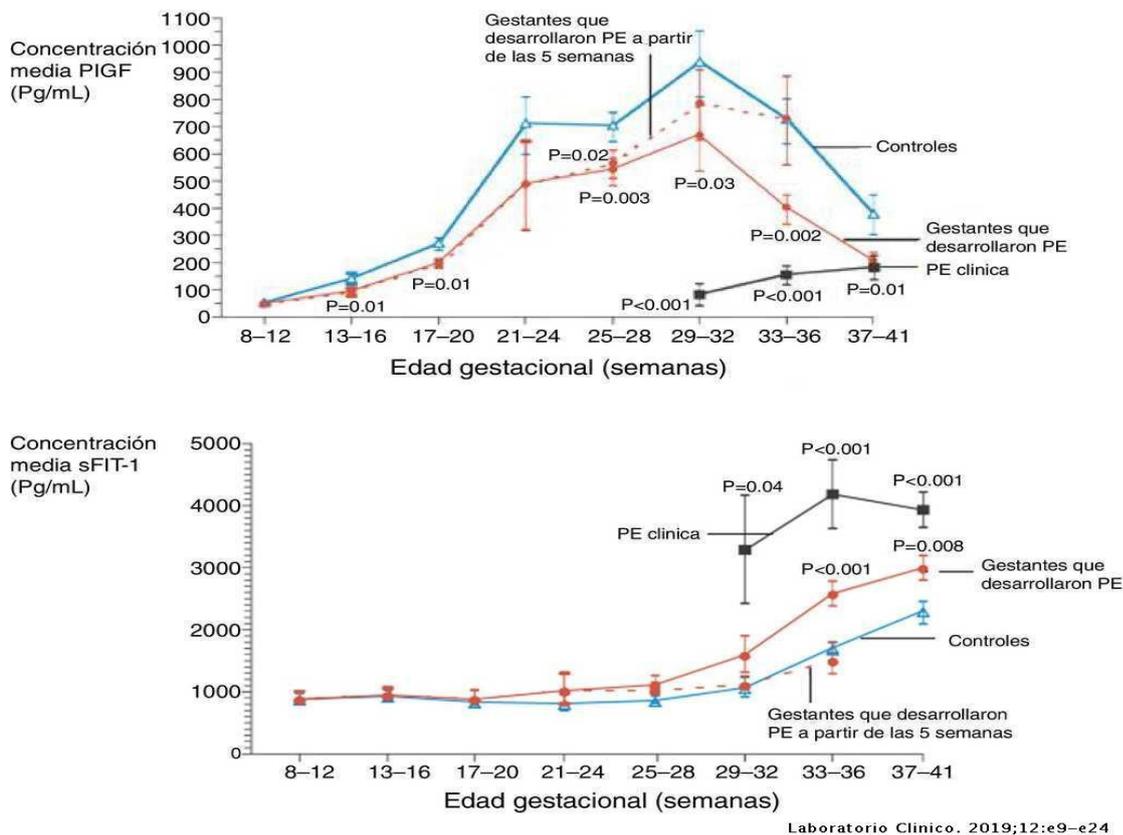


Figure 6: Comparaison des Cinétiques d'évolution du sFlt-1 et PLGF au cours d'une grossesse normale et d'une grossesse compliquée de PE <sup>[106]</sup>.

## I. Hormone GONADOTROPHINE CHORIONIQUE HUMAINE (hCG):

### 1-Définition et structure :

L'hormone chorionique gonadotrope (HCG), aussi appelée bêta-hCG est une hormone glycoprotéine de 237 acides aminés (masse relative : 36 kDa) synthétisée majoritairement par les cellules syncytio-trophoblaste en tout début de la grossesse dès la nidation de l'œuf dans la muqueuse utérine. Son taux augmente progressivement en début de grossesse pour atteindre un pic à environ 8 semaines de grossesse pour ensuite baisser jusqu'au terme. Elle est un excellent indicateur de la grossesse. <sup>[144]</sup>

L'HCG est un hétérodimère formé de deux sous unités  $\alpha$  et  $\beta$  associées par une liaison non covalente. La sous-unité  $\alpha$  (15 kDa) identique à celle des autres hormones hypophysaires humaines (LH, FSH et TSH) pour laquelle il n'existe qu'une spécificité d'espèce, Elle comporte 92 acides aminés et deux chaînes N-oligosaccharidiques. La sous-unité  $\beta$  (22 kDa) assure la spécificité d'action de l'HCG. Elle est responsable de l'activité hormonale et sa structure diffère

de celles des autres hormones glycoprotéiques, mais ressemble beaucoup à celle de la LH. (La  $\beta$  hCG est plus longue que la  $\beta$  LH de 24 acides aminés et ses 32 derniers acides aminés lui sont propres). L'hCG intacte est la forme prédominante dans le sérum maternel au cours d'une grossesse normale et biologiquement active. Les deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  libre de l'hCG peuvent aussi circuler librement dans le sérum de façon dissociée mais elles ne sont pas actives car la combinaison de ces deux sous unités est nécessaire pour l'hCG soit active du point de vue hormonal (comme toutes les autres gonadotrophines : FSH, LH et TSH). [145,146]

-en début de grossesse c'est le taux de la sous-unité  $\beta$ -HCG qui est prédominant alors qu'en fin de grossesse c'est la sous-unité  $\alpha$ -HCG qui prédomine [147]

-Le récepteur de l'hCG -Il est commun à l'hCG et à la LH. Le gène codant pour ce récepteur est un gène de grande taille qui comprend 11 exons et est localisé sur le chromosome 2 [148]. Les sous-unités  $\beta$  de l'hCG et de la LH comportent 80% d'homologie. La spécificité d'action est due à la sous unité  $\beta$  c'est la forme dimérique d'hCG qui est principalement active. Comparée à celle de la LH, l'affinité du récepteur à l'hCG est 10 fois supérieure et la liaison bien plus stable [149].

Le récepteur à LH/hCG est un récepteur glycoprotéique couplé aux protéines G qui présente un volumineux domaine extracellulaire, 7 passages transmembranaires et 1 domaine intracellulaire. [150] Par phénomène de transcytose l'hCG peut après fixation à son récepteur et internalisation, traverser la cellule endothéliale à l'intérieur de vésicules puis être relarguée au côté opposé de la lumière des vaisseaux dans le but d'être concentrée dans des zones sous endothéliales au plus près des cellules cibles [151]. Après fixation de l'hCG à son récepteur membranaire, la signalisation se fait essentiellement par stimulation de l'adénylate cyclase et induction de la stéroïdogénèse.

## **2-Rôle physiologique:**

### **Maturation folliculaire:**

L'hCG joue un rôle important dans la maturation folliculaire et le déclenchement de l'ovulation puis la formation du corps jaune. Pour ces effets, elle est utilisée chez la femme en thérapie dans le traitement de l'anovulation dans les protocoles de la procréation médicalement assisté. [152]

### **Effet sur le corps jaune**

L'hCG permet la transformation du corps jaune ovarien cyclique en corps jaune gravidique, assurant le maintien de la sécrétion de progestérone par l'ovaire pendant les six premières semaines de la grossesse jusqu'à ce que le placenta prenne le relais (Figure 7). La progestérone a un rôle myorelaxant sur le myomètre, ce qui contribue au maintien de la grossesse [153 -155].

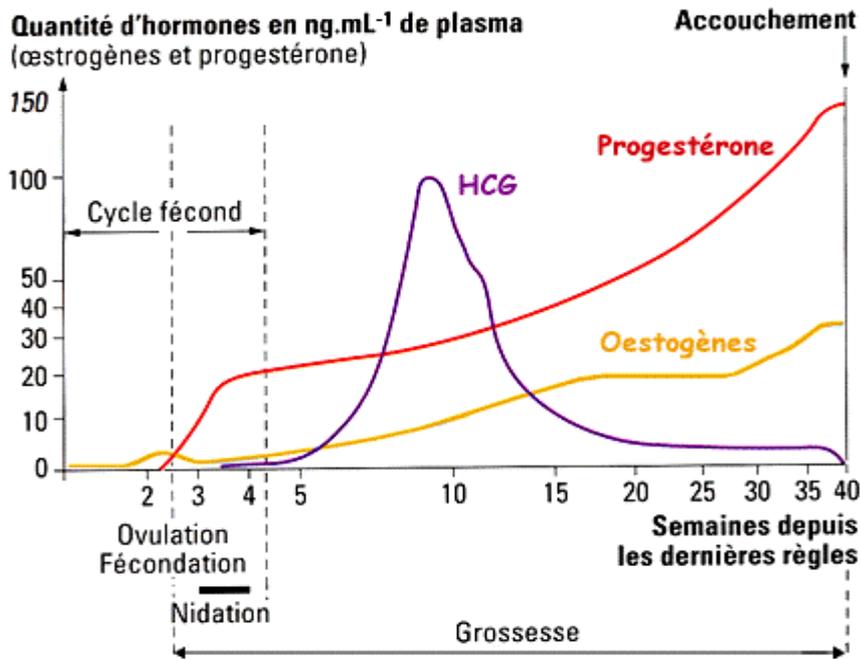


Figure 7: l'évolution des taux d'hormones sexuelles chez la femme après un cycle fécond. <sup>[154]</sup>

#### Effet sur l'immunité:

Une étude protéomique a démontré l'influence de plusieurs molécules produites par le trophoblaste comme l'hCG, régulant la tolérance immunitaire de la mère. L'hCG est impliquée dans l'inhibition des lymphocytes T <sup>[156]</sup>. La tolérance immunitaire transitoire pendant la gestation et en partie due à la présence de cellules T régulatrices dont le nombre serait augmenté par l'hCG. <sup>[157]</sup> L'hCG serait également un régulateur de la prolifération cellulaire des cellules NK utérine. <sup>[158]</sup>

#### 3-Méthode de dosage :

Les méthodes de dosage actuelles de l'hCG sont d'immunologie-sérologie. On dispose de tests qualitatifs pour la recherche de l'hCG dans le sang ou dans l'urine. Les techniques quantitatives sont essentiellement réalisées dans le sang. De très nombreuses méthodes de dosage de l'hormone chorionique gonadotrope existent. Elles varient en fonction des anticorps utilisés. Il est très important que le clinicien s'entende sur la technique appropriée à choisir en fonction des contextes cliniques :

- Certaines techniques reconnaissent la molécule entière par sa chaîne  $\alpha$  et doivent être évitées du fait des réactions croisées avec les autres hormones hypophysaires.
- Les techniques abusivement appelées  $\beta$  hCG sont en fait spécifiques de la chaîne  $\beta$  de l'hCG par l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti- $\beta$  qui la reconnaît avec une sensibilité de l'ordre de 5 UI/L.

Les taux usuels d'hCG dans le sérum varient en fonction de l'âge et du sexe (hors grossesse)

Homme  $\leq 7$  UI/L et Femme  $\leq 8$  UI/L.

Au cours de la grossesse, les taux sériques d'HCG sont significatifs dès le 6ème jour suivant la fécondation. Ils doublent ensuite tous les 2 à 3 jours et atteignent un maximum à la fin du premier trimestre pour descendre et rester en plateau jusqu'au terme. <sup>[159]</sup>

#### 4-Intérêt du dépistage au premier trimestre :

Lorsque l'hCG est élevée<sup>[160]</sup> pour une hCG supérieure à 2 MoM, le LHR positif est de 2,2 et dont les fœtus ne présentent pas d'anomalies de fermeture du tube neural ont un risque plus important de voir survenir une pré-éclampsie, une mort foetale in utero, un retard de croissance ou un accouchement prématuré.<sup>[161]</sup>

Dans une étude établie chez 6286 femmes enceintes, on a trouvé une corrélation entre le taux sérique d'HCG au premier trimestre et le risque d'apparition de pré-éclampsie chez les multipares, mais pas chez les nullipares. Malheureusement, la faible sensibilité et la faible positivité des valeurs prédictives (tous les deux à environ 15%), limitent l'utilité clinique de HCG comme marqueur précoce de prédiction de la pré-éclampsie.<sup>[162]</sup> Les dosages sanguins PAPP-A, AFP et HCG sont accessibles sur la plupart des automates puisqu'il s'agit des marqueurs utilisés pour le dépistage du risque accru de trisomie 21 au premier ou au deuxième trimestre.

## II. Protéine plasmatique (PP-13) :

### 1-Définition et structure :

La protéine placentaire 13 (PP-13, galectine-13) a été isolée pour la première fois en 1983 par Bohn et al [163], Il s'agit d'une protéine relativement petite avec 139 acides aminés et un poids moléculaire de 32 KDa [164].

La protéine placentaire 13 (PP13) est une protéine de liaison aux glucides synthétisées dans le syncytiotrophoblaste, qui est impliqué dans le processus de placentation précoce,<sup>[165,167]</sup> et membre de la super famille des galectines de type soluble qui se lient aux b-galactosides avec un domaine de reconnaissance des glucides (CRD) conservé.<sup>[168-169]</sup> La spécificité de ce site pour les glycoconjugués contenant des b-galactosides<sup>[170-171]</sup> est établie et joue un rôle important dans les événements biologiques tels que l'implantation et l'embryogenèse.

La structure primaire de PP13 présente 69% d'homologie avec la structure cristalline de Charcot-Leyden de l'éosinophile humain (galectine 10)<sup>[172]</sup>. La structure secondaire est similaire aux prototypes de galectines telles que la galectine 7 et la galectine 10 ou la protéine cristalline de Charcot-Leyden<sup>[173-174]</sup>. Le CRD C-terminal est de type chimère (galectine 3)<sup>[175]</sup>, l'alignement structurel typique de ces protéines a montré des feuillets Bêta à cinq brins (F1-F5) et à six brins (S1-S6a/S6b) stabilisés par une ou deux hélices alpha à leurs extrémités (Figure 8).<sup>[176]</sup>

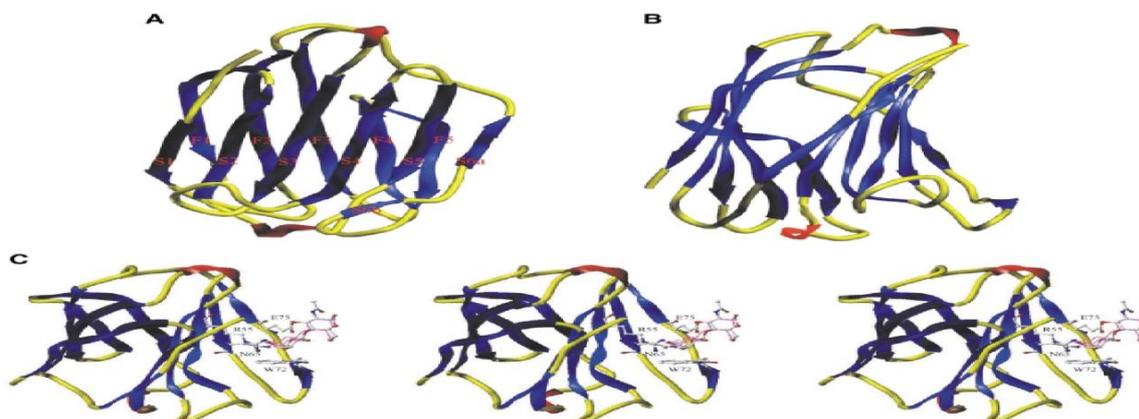


Fig. 1. (A, B) Orthogonal views of PP13 molecule. The 3D model of PP13 was coloured by its secondary structure. The characteristic 'jellyroll'

Fig.8 (A, B) Vues orthogonales de la molécule de PP13. Le modèle 3D de PP13 a été coloré par sa structure secondaire. La structure caractéristique " jellyroll " provient de l'association étroite entre un feuillet  $\beta$  à cinq brins (F1-F5) et à six brins (S1-S6a/S6b) reliés par deux  $\alpha$ -hélices aux deux extrémités. (C) Vue stéréoscopique de PP13 avec la N-acétylgalactosamine liée. Les résidus conservés interagissant dans la liaison des glucides (Arg 55, Asn 65, Gln 75) et l'anneau de tryptophane (Trp 72) jouant un rôle clé dans les interactions d'empilement sont représentés par un modèle à bille et bâton. L'orientation de la N-acétylgalactosamine dans le complexe de la galectine-7 est représentée par un dessin en ligne rose. <sup>[176]</sup>

La variation structurelle de la séquence de structure primaire de la PP13 et de la galectine 10 est évidente mais la structure secondaire est identique à l'exception du feuillet bêta F1 qui est plus long d'un résidu dans le cas du PP13. <sup>[15]</sup> La nature dimérique de la PP13 consiste en deux liaisons disulfures structurellement similaires entre quatre résidus de cystéine (Cys 19, Cys 92, Cys 136 et Cys 138) présents à la surface de la PP13.

L'alignement du motif CRD de la galectine a montré des séquences hautement conservées de 13 résidus, dont 8 résidus (arginine 53 (Arg 53), asparagine 65 (Asn 65), tryptophane 72 (Trp 72), Glu 75, arginine 55 (Arg 55), His 57, Val63, et Thr 77) jouent un rôle important dans la liaison des sucres. Parmi ces huit résidus, quatre résidus sont de type identique (Val 63, Asn 65, Trp 72, et Glu 75) et trois sont substitués de manière conservative (Arg 53, Arg 55, et His 57) dans PP13. <sup>[176]</sup>

Le PP13 est une glycoprotéine avec une teneur en glucides de 0,6 %, et la même mobilité électrophorétique que l'albumine ; Le point isoélectrique (PI) est compris entre 4,7 et 4,8. le coefficient de sédimentation est de 3,1 Svedberg ou valeur S. La structure primaire de la PP13 comporte deux chaînes polypeptidiques linéaires. Chaque chaîne a de la méthionine à l'extrémité C-terminale et de l'asparagine à l'extrémité amino-terminale. <sup>[177]</sup> L'annexine II et la  $\beta/\gamma$ -actin ont été identifiées comme des ligands de PP13 par la spectrométrie de masse ; Ces protéines sont donc considérées comme jouant un rôle clé dans la placentation et le remodelage de l'artère maternelle, respectivement <sup>[178]</sup>.

## **2-Rôle physiologique:**

### **Implantation placentaire :**

L'implantation placentaire implique la fixation du blastocyste à l'épithélium de l'endomètre et l'invasion subséquente afin de former un placenta fonctionnel. Elle se produit par le trophoblaste, une couche externe du blastocyste, qui se développe ensuite en syncytiotrophoblaste, lequel est impliqué dans l'implantation et la placentation. <sup>[179]</sup> On sait que la placentation implique également la PP13, un membre du groupe des protéines liées à la grossesse. Elle est fortement exprimée dans le placenta à l'interface materno-fœtale et pourrait jouer un rôle important dans le maintien de la grossesse (par ex. implantation de l'embryon, tolérance immunitaire materno-fœtale, placentation et remodelage vasculaire). Le fait que les caractéristiques structurelles et fonctionnelles de cette protéine et son rôle soient importants dans le développement et les voies de régulation du placenta suscitent un intérêt accru ces derniers temps. <sup>[180]</sup>

Les spécificités de liaison des glucides ont été largement étudiées par de nombreuses méthodes extracellulaires telles que les essais en phase solide, <sup>[181,182]</sup> la résonance plasmonique de surface, <sup>[183]</sup> la polarisation de fluorescence, <sup>[184]</sup> la chromatographie d'affinité frontale, <sup>[185]</sup> et la Titration calorimétrique isotherme. <sup>[186]</sup>

### **La fonction immunitaire :**

La réponse immunologique maternelle est essentielle à l'établissement, au maintien et à l'achèvement d'une grossesse saine et réussie. Le fœtus humain semi-allogénique n'est pas rejeté par le système immunitaire maternel, bien qu'il exprime des antigènes paternels, grâce à de nombreux mécanismes fœtaux, maternels et placentaires qui ont été mis en cause pour aider les tissus fœtaux à échapper aux attaques immunitaires maternelles. La barrière immunologique (placenta et caduque maternelle) joue un rôle crucial dans l'acceptation du fœtus et rend la caduque plus réceptive à l'invasion du fœtus.

Les galectines spécifiques du placenta exprimé par le syncytiotrophoblaste à l'interface materno-fœtale sont des protéines régulatrices essentielles des réponses immunitaires. Elles confèrent une immunité au fœtus semi-allogénique en provoquant l'apoptose des lymphocytes T maternels pour soutenir la placentation.<sup>[187,188]</sup> PP13 s'écoule à travers les veines déciduales sous la forme d'exosomes/microvésicules dans la caduque où il attire et active les cellules immunitaires maternelles, en les détournant des artères spiralées maternelles pour faciliter le remodelage ininterrompu des artères spiralées. PP13 joue un rôle unique au début de la grossesse en formant des agrégats semblables à des cristaux déciduaux dans les zones de nécrose de la muqueuse. Le détournement de ces cellules immunitaires facilite l'invasion ininterrompue des trophoblastes et le remodelage des artérioles spiralées maternelles.<sup>[189]</sup>

L'intégrité structurelle de PP13 est cruciale pour la fixation des sucres et la régulation des interactions cellule-matrice pour une placentation humaine réussie. Ainsi, l'expression inadéquate du placenta et le dérangement structurel avec fonction altérée de PP13 entraînent des conditions défavorables pendant la grossesse et un mauvais résultat obstétrique.<sup>[190]</sup>

L'implication de la PP13 dans la fonction pro-inflammatoire a été démontrée dans une étude in vitro où la PP13 a déclenché la sécrétion de cytokines et de chimiokines dans le milieu de culture à partir de cellules mononucléaires isolées du sang périphérique de femmes enceintes. Ainsi, l'action variée de la PP13 en ce qui concerne la fonction apoptotique et pro-inflammatoire a été étudiée dans des expériences in vitro.<sup>[191]</sup>

### **Régulation de la pression artérielle :**

Le rôle de PP13 dans l'implantation de l'embryon dans l'interface materno-fœtale a été signalé. Mais les expériences sur les animaux et les études chez l'homme concernant le rôle de PP13 dans la régulation de la pression artérielle font défaut. Néanmoins, il existe des études qui suggèrent que la PP13 contribue à la vasodilatation et au remodelage de la vascularisation utéroplacentaire et améliore l'issue de la grossesse.<sup>[192,193]</sup>

Le mécanisme moléculaire exact de la vasodilatation et l'élément sensible non identifié qui influence l'oxyde nitrique synthase endothéliale et les enzymes cyclo-oxygénases dans le modèle de prééclampsie n'ont pas encore été élucidés, même si les prostaglandines jouent un rôle important dans le remodelage vasculaire au début de la placentation.<sup>[194]</sup>

L'introduction de PP13 dans des trophoblastes en culture a provoqué une dépolarisation de la membrane du trophoblaste par des ions calcium ce qui a conduit à la libération des acides linoléique et arachidonique des lipides de la membrane du trophoblaste et cela conduit à une augmentation de la synthèse de la prostacycline et du thromboxane.<sup>[187]</sup> Les effets vasodilatateurs in vivo du PP13 dans des modèles animaux pré éclamptiques et les niveaux de PP13 corrélés avec les niveaux d'oxyde nitrique et de prostaglandine. afin d'évaluer le potentiel thérapeutique de la PP13 chez l'homme dans l'amélioration de flux sanguin et l'issue de la grossesse en cas de troubles hypertensifs de la grossesse ou la prééclampsie.

### **3-Méthode de dosage :**

La quantité de PP13 dans le sérum, le plasma, les fluides tissulaires et le tissu placentaire a été déterminée à l'aide d'une technique immunologique - ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) qui est actuellement une procédure largement utilisée pour le dosage de la PP13 à partir d'échantillons biologiques. Les résultats publiés à partir de cette méthode de dosage dans plusieurs études de recherche génèrent des informations variées dans différents trimestres de grossesses normotendues et des sujets susceptibles de développer une prééclampsie et une éclampsie. La mesure de la PP13 n'est pas une investigation de routine en médecine clinique, mais elle a suscité beaucoup d'intérêt dans les recherches liées à la grossesse. Dans de nombreuses études, la quantification de la PP13 dans les échantillons biologiques a été réalisée soit par ELISA<sup>[195-196]</sup>, soit par des méthodes d'immunofluorescence de lanthanide améliorée par dissociation (DELFA).<sup>[197,198]</sup>

Le principe sous-jacent du test ELISA pour l'estimation de la PP13 est une méthode sandwich d'anticorps liés à une enzyme. Le principe du test est que la plaque de microtitration est pré-revêtue d'un anticorps spécifique à la PP13. Les étalons ou les échantillons sont ensuite ajoutés dans les puits de la plaque de microtitration appropriés avec un anticorps conjugué à la biotine spécifique à la PP13. L'avidine conjuguée à la peroxydase de raifort est ajoutée à chaque puits de microplaque et incubé. Après l'addition de substrat de tétraméthylbenzidine, seuls les puits contenant le PP13, l'anticorps conjugué à la biotine et l'avidine conjuguée à l'enzyme présentent un changement de couleur. La réaction enzyme-substrat est terminée par l'addition d'une solution d'acide sulfurique et le changement de couleur est mesuré à une longueur d'onde de 450 nm. La concentration de PP13 dans les échantillons est ensuite déterminée en comparant l'absorbance des échantillons avec la courbe standard.<sup>[199]</sup>

La technique DELFA est également utilisée pour estimer le PP13 dans de nombreux contextes de recherche. L'unité de représentation de la quantification est le picogramme par millilitre ou le nanogramme par milligramme de tissu. Il est rapporté que le placenta normal à terme donne près de 3,7 mg de PP13.<sup>[191]</sup>

L'avantage de la méthode ELISA par rapport à la méthode DELFA est que l'agent réducteur dithiothreitol dans le tampon de dilution de l'échantillon de la méthode ELISA maintient le PP13 sous forme monomère, ce qui empêche son affinité avec les résidus de sucre de diverses protéines sanguines, en particulier des érythrocytes.

### **4- Intérêt du dépistage au premier trimestre:**

La prééclampsie est l'un des troubles de la grossesse les plus fréquents et les plus dangereux, touchant au total 8,5 millions de femmes dans le monde. La prééclampsie est responsable de 18 % des décès maternels et jusqu'à 40 % de la mortalité fœtale. Malgré des recherches approfondies, la prééclampsie ne dispose toujours pas d'un moyen de diagnostic ou de prédiction sûr, rentable, fiable et précoce.

La PP13/galectine 13 produite par le syncytiotrophoblaste pendant la grossesse est impliquée dans la placentation normale. Dans les grossesses normales, les taux sériques de PP13 augmentent lentement avec l'âge gestationnel. Plusieurs études ont rapporté qu'une diminution des taux sériques de PP13 au cours du premier trimestre augmente le risque de développer ultérieurement une prééclampsie. La mesure des taux de PP13 comme marqueur de dépistage de la prééclampsie au premier trimestre peut permettre d'identifier les femmes destinées à développer une prééclampsie précoce.<sup>[199]</sup>

**Romero et al.**<sup>[200]</sup> ont étudié une cohorte de 300 patientes, dont 50 ont développé une prééclampsie. La concentration sérique de PP13 au cours du premier trimestre était significativement plus faible chez les patientes ayant développé une pré-éclampsie prématurée et à début précoce que chez celles ayant eu une grossesse normale ; et à une spécificité de 80 %, un seuil de 0,39 multiple de la médiane (MoM) avait une sensibilité de 100 % pour la prééclampsie précoce et de 85 % pour la prééclampsie prématurée.

En se basant sur ces résultats, il a été conclu que les concentrations sériques maternelles de PP13 au premier trimestre peuvent être utilisées dans l'évaluation du risque de prééclampsie.

**Nicolaidis et al.**<sup>[201]</sup> ont étudié le PP13 comme marqueur biochimique de l'apparition précoce de la prééclampsie entre 11 + 0 et 13 + 6 semaines de gestation. Avec un TFP de 10 %, le PP13 a montré un taux de prédiction de 80 % en tant que marqueur biochimique unique. En combinaison avec l'IP par échographie Doppler, le taux de prédiction est passé à 90 %.

Le plasma PP13 a également été utilisé en combinaison avec glycosaminoglycanes et protéoglycanes urinaires comme marqueurs précoces de la prééclampsie de la prééclampsie par De Muro et al.<sup>[202]</sup> Un total de 62 femmes a été recrutées dans l'étude, dont 24 ont présenté des complications telles que la prééclampsie, la protéinurie, et l'hypertension pendant la grossesse. Les taux plasmatiques de PP13 étaient significativement réduits dans le groupe de femmes qui ont ensuite développé des complications par rapport aux témoins ( $p \leq 0.022$ ).

La réduction des taux plasmatiques de PP13 et la modification du contenu relatif des glycosaminoglycanes et protéoglycanes urinaires observés dans leur étude pourraient être un outil prometteur pour la prédiction de la prééclampsie à un stade précoce de la grossesse. Une autre étude a conclu que les niveaux sériques de PP-13 au premier trimestre peuvent servir de marqueur approprié pour la pré-éclampsie prématurée mais sont faibles pour la prédiction de la prééclampsie sévère et inefficaces pour la prééclampsie légère à terme<sup>[203]</sup>.

### **III. La Pregnancy-associated Plasma Protein A (PAPP-A) :**

#### **1-Définition et structure :**

La protéine plasmatique A associée à la grossesse (PAPP-A) a été découverte en 1972 comme un antigène présent dans le plasma de la femme enceinte, sans fonction ni activité connue<sup>[204]</sup>. En 1990, il a été démontré qu'un faible taux sérique maternel de PAPP-A au cours du premier trimestre de la grossesse était caractéristique du développement du syndrome de Down<sup>[205]</sup>, et une mesure de la PAPP-A a été introduite par la suite dans le dépistage des anomalies chromosomiques au cours du premier trimestre<sup>[206]</sup>. De nombreuses études ont montré qu'en association avec le dosage de l'hCG-libre (augmentée) au cours de la grossesse, elle peut être utilisée également comme marqueur de prééclampsie. Par ailleurs, le dosage de ce marqueur a été proposé, il y a quelques années, comme marqueur d'instabilité des plaques d'athérome et serait un facteur prédictif de complications en cardiologie.<sup>[207]</sup>

La PAPP-A (pappalysine-1, EC 3.4.24.79) est une glycoprotéine qui appartient à un groupe de métalloprotéinases. Le produit primaire de la traduction est une préprotéine de 1627 acides aminés avec une séquence signal N-terminale de 22 résidus et un propeptide de 58 résidus.<sup>[211]</sup> La protéine mature est constituée de 1547 acides aminés avec un pH de 5,4 et un poids moléculaire de 200 kDa. L'analyse biochimique a révélé la présence de 82 résidus Cys dans la séquence d'acides aminés, tous impliqués dans la liaison disulfure. 14 sites de N-glycosylation

et 7 sites de liaison aux glycosaminoglycanes. De plus, la molécule contient un site de liaison au  $Zn^{2+}$ , qui est caractéristique de nombreuses métalloprotéinases <sup>[210]</sup>.

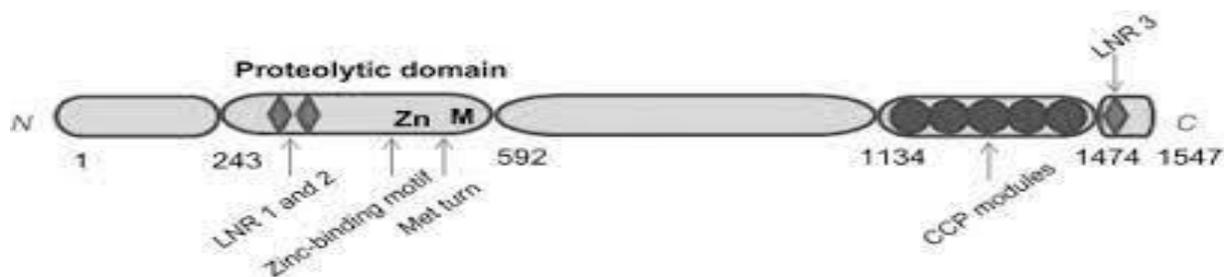


Figure 9 : Structure schématique de la protéine PAPP-A. LNR, répétition de Lin-12/Notch ; CCP, protéine de contrôle du complément. Modifié à partir de Réf. <sup>[206]</sup> avec la permission d'Elsevier.

La molécule de PAPP-A est constituée de cinq domaines de base (Fig 10) :

- Le domaine N-terminal de 243 résidus est analogue à celui de la laminine G-like (LG) module.
- Le domaine protéolytique, qui a une structure globulaire  $\alpha + \beta$ , a une longueur d'environ 350 acides aminés et est responsable de la capacité de la molécule PAPP-A à cliver les IGFBP. Le domaine comprend deux modules liés aux répétitions Lin-12/Notch (LNRs) qui ont une longueur d'environ 26 acides aminés. Ces sites sont importants dans la reconnaissance spécifique des cellules. <sup>[211]</sup>

Un autre motif structural du domaine protéolytique est la séquence consensus de liaison au zinc HEXXHXXGXXH et un Met-turn <sup>[210]</sup>.

- Le troisième domaine comprend environ 500 résidus et est situé dans la partie centrale de la molécule de PAPP-A. Sa fonction n'a pas encore été élucidée.
- Le quatrième domaine est constitué de cinq copies de la protéine de contrôle du complément (CCP). Chaque module est constitué d'environ 60 résidus (avec quatre cystéines) qui permettent l'adhésion aux cellules <sup>[212]</sup>. Ce domaine permet à PAPP-A de se lier à la surface des cellules, ce qui peut servir à améliorer la signalisation de l'IGF par la libération de facteurs de croissance à proximité du récepteur de l'IGF-1 <sup>[211]</sup>.
- Le domaine C-terminal comprend le troisième module LNR, qui est impliqué dans la formation d'un homodimère PAPP-A protéolytiquement actif. <sup>[213]</sup>

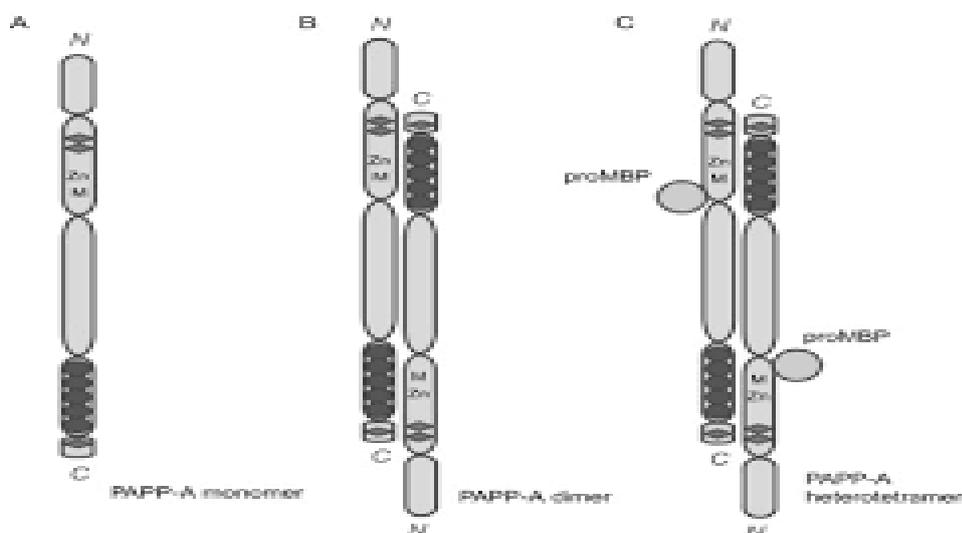


Figure 10 : Structure du complexe formé de deux sous-unités de PAPP-A et de deux sous-unités du précurseur de la protéine basique majeure du polynucléaire éosinophile (proMBP) <sup>[213]</sup>

La dimérisation de la protéine PAPP-A (A) d'une masse moléculaire de 200 kDa conduit à une forme protéolytiquement active de PAPP-A (B) avec une masse moléculaire de 400 kDa. Dans le sérum et le plasma des femmes enceintes, la PAPP-A circule principalement sous la forme d'un hétérotétramère PAPP-A/proMBP dont la masse moléculaire est d'environ 500 kDa (C).<sup>[206]</sup>

Le site majeur de la synthèse est le placenta où l'ARNm de la PAPP-A a été localisé dans le syncytiotrophoblaste<sup>[214,215]</sup> et les cellules placentaires, alors que l'ARNm du pro-MBP est uniquement dans les cellules du placenta.<sup>[216]</sup> Sa production est régulée par la progestérone. Le rôle modulateur du peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) sur l'expression du gène PAPP-A a été évoqué.<sup>[207]</sup>

## **2-Rôle physiologique :**

La PAPP-A présente une activité protéolytique vis-à-vis de l'IGFBP-4 (un des six antagonistes de l'IGF) en présence des protéines liantes (IGFBP). L'activité de la PAPP-A est inhibée par le pro-MBP<sup>[217,218]</sup>. Dans la physiologie ovarienne (folliculogénèse), la PAPP-A possède une activité métalloprotéinase et le pro-MBP agit comme un inhibiteur de la PAPP-A après leur liaison irréversible. Il a été montré que la PAPP-A clive par protéolyse l'IGFBP-4 (IGFBPase) en présence d'IGF. À la fois, IGF et IGFBP-4 sont connus pour jouer un rôle clé dans le développement folliculaire ovarien, en particulier en régulant l'action de la FSH. La plus remarquable est l'action inhibitrice de l'IGFBP-4 sur la production d'œstradiol sous l'influence de la FSH produite par les cellules de la granulosa. La PAPP-A a été détectée dans des cultures de cellules de la granulosa, laissant suggérer qu'elle joue un rôle dans la sélection folliculaire et la lutéinisation de la granulosa<sup>[219]</sup>. À cause de l'association entre la PAPP-A et le pro-MBP, il est plausible que le pro-MBP ovarien ou la MBP participe à la modulation de l'action de la FSH et, par un mécanisme autocrine—paracrine, régule la disponibilité de l'IGFBP-4 dans le microenvironnement ovarien.<sup>[207]</sup>

Pendant la grossesse, la PAPP-A placentaire d'origine villositaire ou extravillousitaire pourrait jouer des rôles différents. La PAPP-A serait impliquée dans la diminution de la concentration en IGFBP-4 dans le sang maternel. Les taux élevés d'expression de la PAPP-A au niveau du cytotrophoblaste suggèrent un rôle important au site d'implantation, en contrôlant les processus d'invasion.<sup>[207]</sup>

Par ailleurs, Qin et al.<sup>[220]</sup> ont montré que la PAPP-A avait un effet anabolisant *in vivo* sur les ostéoblastes. De plus, elle augmente la croissance des ostéoblastes *in vitro*. Il a été suggéré que l'inactivation du gène PAPP-A entraînerait un sévère retard de croissance. Ce pouvoir anabolisant jouerait un rôle dans la régulation de la croissance et du développement de nombreux tissus. C'est ainsi qu'après chirurgie de discopathies intervertébrales dégénératives la PAPP-A a été mise en évidence par immunohistochimie dans des cellules discales en culture<sup>[221]</sup>.

Après une blessure, l'implication de la PAPP-A dans les phases de cicatrisation de la peau est effective grâce à son intégration dans un système intégrant l'IGF<sup>[222]</sup>. Par ailleurs, lors de réactions inflammatoires, les cytokines stimulent l'expression de la PAPP-A par l'intermédiaire de cellules cibles et du clivage de l'IGFBP-4, ce qui augmente la biodisponibilité de l'IGF durant la phase de réparation<sup>[223]</sup>. Une régulation négative se fait par l'interféron.

### 3-Méthode de dosage :

Le dosage doit être effectué sur du sérum en raison du complexe possible de l'EDTA avec le zinc et le calcium[207]. De plus, l'EDTA diminue le signal de détection. L'héparine peut se lier à la PAPP-A, mais l'utilisation d'anticorps monoclonaux a minimisé cette réaction croisée [224—226]. La PAPP-A est une molécule stable 18 jours à +4 °C et peut être conservée sur différentes matrices selon l'étude détaillée de Qin en 2002. Neuf cycles de congélation—décongélation sont possibles [224, 227, 228].

La quantité de PAPP-A peut être déterminée par différentes techniques :

- **Les radio-immunodosages :**

Les premiers à avoir été développés utilisaient une PAPP-A purifiée et marquée, de demi-vie courte et de spécificité moyenne avec un Ac polyclonal anti complexe PAPP-A—proMBP[207]. Les Ac polyclonaux donnent des réactions croisées avec la glycoprotéine spécifique de grossesse (SP1), la pro-MBP et l'haptoglobine.

- **Les techniques froides :**

Les techniques froides sont de deux types :

- des techniques manuelles Elisa ont permis de tester différents Ac polyclonaux ou monoclonaux contre différents sites de la protéine [229];
- Des techniques automatisées, différentes par leur mode de détection, se sont ensuite développées. Elles utilisent des Ac monoclonaux. Le plus spécifique est la paire d'Ac Hyb234-5 et mAbs10E1 [24]. Ceux-ci sont étalonnés par rapport à la préparation internationale de référence 78/610 du World Health's Organisation International, mais il n'existe pas de standardisation et la réactivité des différents Ac est différente selon les appareils [230]. Les contrôles interlaboratoires (Neqas, Probioqual) montrent bien ces biais intertechniques. Les limites de détection sont respectivement 0,5 mUI/L pour Delfia Perkin Elmer®, 4 mUI/L pour Kryptor B·R·A·H·M·S®, 25 mUI/L pour Immulite Siemens® et 4 mUI/L pour Elecsys Roche®. Pour aucune de ces dernières technologies, un effet crochet n'est observé jusqu'à des valeurs très élevées (1 000 000 mUI/L). Des interférences n'interviennent que pour des sérums très ictériques (bilirubine > 205 mol/L), très hémolysés (hémoglobine > 1 g/L) ou très lactescents (triglycérides > 34 mmol/L).<sup>[207]</sup>

Deux autres techniques Elisa, hautement sensibles, ont été récemment commercialisées pour une utilisation du dosage de la PAPP-A en cardiologie :

- la technique DRG Co. (Germany), technique Elisa utilisant un Ac polyclonal anti-PAPP-A, présente un seuil de détection de 0,04 mUI/L ;
- la technique DSL Webster Tx, qui a été la plus utilisée dans les études publiées, à un seuil de détection 0,06 mUI/L.<sup>[207]</sup>

- **L'immuno-histochimie**

Ces techniques utilisent des Ac polyclonaux ou monoclonaux dirigés contre la PAPP-A. La détection se fait, soit par contre-coloration (hématoxyline), soit par immunofluorescence. Elles permettent la localisation de la PAPP-A dans divers tissus biologiques (tissus ovariens, peau, ostéoblastes...).<sup>[207]</sup>

En dehors de la grossesse, les concentrations de PAPP-A sont très faibles, en dessous des seuils de détection et majoritairement constituées du complexe (PAPP-A—pro-MBP)<sup>[241]</sup>.

Chez la femme enceinte la PAPP-A circule sous la même forme complexée. Elle est détectable à partir de six semaines d'aménorrhée (SA), la concentration varie selon les techniques et en fonction de l'âge gestationnel (100 000 mUI/L maximum en fin de grossesse) et diminue après l'accouchement.<sup>[207]</sup>

#### 4-Intérêt de dépistage au 1<sup>er</sup> trimestre :

Une diminution de la concentration sérique maternelle de PAPP-A est liée à diverses issues défavorables de la grossesse, comme le RCIU, l'avortement spontané, la mortinatalité et l'accouchement prématuré.<sup>[229-231-232]</sup>

La première étude pertinente sur la PAPP-A au cours du premier trimestre a été publiée en 2002<sup>[233]</sup>. Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique qui a inclus 8839 femmes à 8-14 semaines de gestation. Les femmes dont la PAPP-A se situait dans le cinquième percentile le plus bas présentaient un risque accru de prééclampsie (odds ratio ajusté 2,3 ; intervalle de confiance à 95 % 1,6-3,3). De nombreuses études ultérieures ont confirmé que les femmes qui ont ensuite développé une prééclampsie présentaient des taux de PAPP-A réduits au premier trimestre<sup>[234,235]</sup>. Des études où aucune différence n'a été trouvée ont également été publiées<sup>[236,237]</sup>, mais aucune étude n'a trouvé une augmentation de la PAPP-A au cours du premier trimestre chez les femmes qui ont ensuite développé une prééclampsie. D'autres études ont tenté de distinguer la prééclampsie précoce et la prééclampsie tardive. Certaines études ont décrit une diminution de la PAPP-A chez les femmes qui ont développé une prééclampsie à la fois précoce et tardive<sup>[238-239,240,241,242]</sup>, d'autres n'ont détecté une diminution qu'en association avec d'une prééclampsie à début précoce<sup>[243-244]</sup>, et une étude n'a constaté aucun changement, même en cas de prééclampsie à début précoce<sup>[245]</sup>. La sensibilité, la spécificité et les taux de détection (valeurs prédictives) de la PAPP-A ont été évalués dans de nombreuses études afin d'évaluer son utilisation en tant que marqueur de diagnostic. Lorsque la PAPP-A est utilisée comme marqueur unique, son taux de détection est limité (la valeur prédictive positive maximale est d'environ 20 %) <sup>[246]</sup>, mais lorsqu'il est associé à l'échographie Doppler et éventuellement à d'autres marqueurs biochimiques et facteurs maternels, le taux de détection augmente de manière significative. Ce facteur a été testé dans de nombreuses études pour obtenir un modèle de prédiction multi marqueur approprié<sup>[247]</sup>.

**Akolekar et al.**<sup>[248]</sup> ont inclus l'IP Doppler, la pression artérielle moyenne, la PAPP-A, le PIGF, le PP-13, l'inhibine A, l'activine A, la sEng, la pentraxine 3 et la P-sélectine (N°433 602). avait un taux de détection de 91% pour l'apparition précoce, 79 % pour la prééclampsie à début intermédiaire et 61 % pour la prééclampsie à début tardif, avec un taux de fausse positivité de 5 %. Un autre modèle contenant PAPP-A, beta hCG, PIGF, désintégrine et ADAM12 a obtenu un taux de détection de 44 % seulement et un taux de fausse positivité de 5 %<sup>[249]</sup>, et un modèle utilisant l'IP Doppler, la PAPP-A, l'inhibine A et le PIGF a obtenu un taux de détection de 100 % pour la prééclampsie précoce mais un taux de détection de 40 % seulement pour la prééclampsie en général, avec un taux de fausse positivité de 10 %<sup>[250]</sup>.

**Tableau 1;** Algorithmes possibles pour la prédiction de la prééclampsie à 11-13 semaines de gestation :<sup>[251]</sup>

Marqueurs	Taux de détection	taux de faux positifs
PAPP-A ; PGIF ; Doppler PI ; PAM.	96% PE. Précoce	10%

	54% Touts type de PE	10%
PAPP-A; Inhibin A; PIGF; Doppler PI.	100% PE. Précoce	10%
	40% Touts type de PE	10%
PAPP-A; PP-13; Doppler PI	68 % PE Précoce	5%
	48% Touts type de PE	10%

En conclusion, la PAPP-A est diminuée au cours du premier trimestre de la grossesse chez les femmes qui développent ultérieurement une prééclampsie. Comme les données pertinentes sont disponibles lors du dépistage et qu'aucune autre mesure supplémentaire n'est nécessaire, la PAPP-A peut être utilisée précocement en association avec l'échographie Doppler et éventuellement d'autres marqueurs biochimiques et facteurs maternels pour le dépistage de la prééclampsie.

#### IV. Inhibine A :

##### 1-Définition et structure :

L'inhibine A est une hormone glycoprotéique composée de deux sous-unités, liées par des disulfures, qui inhibe la production et/ou la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, préférentiellement celle de la FSH. Appartenant à la superfamille des facteurs de croissance transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Cette famille regroupe d'autres facteurs intervenant également dans la régulation de la fonction gonadique : les activines, l'hormone anti-mullérienne (AMH), le GDF-9 (growth differentiation factor-9) et le BMP (bonemorphogenetic protein). Il a été recommandé d'adopter la nomenclature  $\alpha$  et  $\beta$ , au lieu de A et B, pour les sous-unités. La sous-unité alpha fait référence à la sous-unité 20 kDa de l'inhibine (31-32kDa) qui a été purifiée et clonée à partir de sources porcines, bovines, ovines et humaines. La sous-unité correspondante à des formes d'inhibine de poids moléculaire plus élevé de l'inhibine, comme l'inhibine 55-65 kDa, doit être désignée par son poids moléculaire, par exemple  $\alpha$ -44. Les dimères  $\beta$  de l'inhibine, qui stimulent la sécrétion de FSH sont appelés activine, l'homodimère de la sous-unité  $\beta$  étant appelé activine A et l'hétérodimère constitué d'une sous-unité  $\beta$ - et d'une sous-unité  $\beta\beta$  étant appelé activine A-B[252].

Chez les femmes, l'inhibine A est principalement produite par le follicule dominant et le corps jaune, tandis que l'inhibine B est principalement produite par les petits follicules en développement. Les taux sériques d'inhibine A et B fluctuent au cours du cycle menstruel. À la ménopause, avec l'épuisement des follicules ovariens, les taux sériques d'inhibine A et B diminuent jusqu'à des niveaux très bas ou indétectables.<sup>[253]</sup>

##### 2-Rôle physiologique :

L'inhibine A est élevée chez les femmes avant l'ovulation,<sup>[254,255]</sup> et plusieurs sources de données suggèrent que l'inhibine A pourrait jouer un rôle dans la rétroaction positive au niveau de l'hypophyse. L'inhibine A multiplie par trois à six les récepteurs de la GnRH dans les cultures

de cellules hypophysaires<sup>[275]</sup> et cela est également vrai in vivo chez le mouton<sup>[256]</sup>. Les effets de l'œstradiol et de l'inhibine A sur les récepteurs de la GnRH sont additifs<sup>[257]</sup>. L'effet de l'inhibine A sur le pourcentage de cellules LH-positives qui fixent la GnRH est plus important que l'effet de l'œstradiol ; cependant, l'inhibine A a un effet moins prononcé que l'œstradiol sur les effets de rétroaction positive en aval du récepteur de la LH.<sup>[258]</sup>

### 3-Méthode de dosage :

L'inhibine A est constituée d'une sous-unité  $\alpha$  et d'une sous-unité  $\beta$ A. Pendant la grossesse, l'inhibine A est produite principalement par le placenta. On utilise un kit ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) sandwich basé sur une plaque de microtitration recouverte à sec d'un anticorps monoclonal spécifique de la sous-unité  $\beta$ A de l'inhibine (anticorps de capture). Le sérum est incubé dans les puits de cette plaque, qui sont ensuite lavés et sondés avec un anticorps secondaire pour la détection de la liaison. L'anticorps secondaire est un anticorps monoclonal conjugué à une phosphatase alcaline qui est spécifique de la sous-unité  $\alpha$  de l'inhibine<sup>[259]</sup>. Les matières n'ayant pas réagi sont éliminées par lavage, et l'activité de la phosphatase alcaline est ensuite détectée par une réaction sensible de substrat amplifié pour générer une coloration. L'intensité de la coloration produite est directement proportionnelle à la concentration d'inhibine A dimérique présente dans l'échantillon de sérum. Avant le test ELISA, les échantillons des patients et les standards sont traités avec un détergent (dodécylsulfate de sodium), chauffés à 100°C et exposés au peroxyde d'hydrogène. Ces traitements augmentent la spécificité et la sensibilité du test ELISA<sup>[260]</sup>.

### 4- Intérêt de dépistage au 1<sup>er</sup> trimestre :

L'inhibine A est la forme moléculaire prédominante de l'inhibine dans la circulation maternelle à partir de 4 semaines de gestation. Bien que la fonction biologique précise de l'inhibine A pendant la grossesse ne soit pas claire, il ressort d'études récentes que l'inhibine A pourrait être un meilleur marqueur de la fonction placentaire que la gonadotrophine chorionique humaine en raison de sa demi-vie plus courte. Les applications cliniques possibles du dosage de l'inhibine A en début de grossesse pourraient être la prédiction des fausses couches, du syndrome de Down, de la prééclampsie et du retard de croissance fœtale au cours du premier et/ou du deuxième trimestre avant l'apparition des symptômes cliniques<sup>[261]</sup>.

**Salomon et al**<sup>[260]</sup> ont démontré dans leur étude que des anomalies biochimiques peuvent exister dès la 7<sup>e</sup> à la 13<sup>e</sup> semaine de de gestation chez les femmes qui présentent ensuite une prééclampsie. Les concentrations d'inhibine A sérique étaient significativement plus élevées chez les femmes qui ont développé une prééclampsie par la suite que chez les femmes qui n'en ont pas développé. Avec une valeur seuil spécifique, le risque estimé de prééclampsie sévère était presque cinq fois plus élevé chez les femmes présentant des concentrations élevées d'inhibine A que chez les femmes présentant des taux normaux (odds ratio, 4,93 ; IC 95 %, 1,83, 13,28).

**Birdsall et al**,<sup>[262]</sup> qui ont constaté que les concentrations sériques maternelles de l'inhibine A augmentent de manière significative de 5 à 12 semaines de gestation.<sup>[262,263]</sup>

**Sebire et al**<sup>[264]</sup> avaient suggéré précédemment que les concentrations d'inhibine A pouvaient augmenter dès la 10<sup>e</sup> ou la 14<sup>e</sup> semaine de gestation, sur la base de l'observation de 7 patientes

qui ont ensuite souffert de prééclampsie. Ce qui confirme que des niveaux élevés d'inhibine A sérique au cours du premier trimestre de la grossesse pourraient être utilisés comme un marqueur de risque précoce de prééclampsie.

## **VI. Intérêt de la prédiction au premier trimestre :**

La prédiction fait référence à l'administration d'un test à des individus asymptomatiques dans le but d'évaluer la probabilité de développer une maladie particulière. L'évaluation des tests prédictifs dans la prééclampsie est importante et nécessaire pour plusieurs raisons. La prééclampsie est associée à morbidité et mortalité maternelles et périnatales accrues. Les interventions visant à prévenir la prééclampsie (par exemple : l'aspirine à faible dose et le calcium) peuvent avoir de faibles effets sur la santé. Peuvent avoir des que les soignants peuvent souhaiter proposer aux femmes présentant un risque élevé de développer la maladie. Une surveillance maternelle et fœtale intensive pourrait être proposée, et des interventions plus précoces pourraient réduire la gravité de la morbidité maternelle.

Les propriétés d'un test prédictif sont traditionnellement évaluées à l'aide de la sensibilité, de la spécificité et des valeurs prédictives. La sensibilité est la probabilité qu'un résultat de test soit positif chez un patient qui développera la maladie, et la spécificité est la probabilité qu'un résultat de test soit négatif chez un patient qui ne développera pas la maladie. La performance d'un test peut également être mesurée en termes de valeurs prédictives positives et négatives. La sensibilité et la spécificité ne peuvent pas être utilisées pour estimer la probabilité de la maladie pour un patient donné.

Les valeurs prédictives (positives et négatives) permettent d'estimer la probabilité de développer ultérieurement la maladie ou de ne pas la développer ; elles dépendent toutefois de la prévalence de la maladie dans la population. Les rapports de probabilité sont des indices alternatifs pour résumer la performance d'un test, et sont indépendants de la prévalence de la maladie. Les rapports de probabilité dépendent de la valeur intrinsèque du test pour distinguer les patients qui développeront ou non la maladie, et sont calculés en combinant la sensibilité Le rapport de probabilité d'un test positif est le rapport entre la probabilité d'un résultat positif du test prédictif chez les femmes qui développent ensuite une prééclampsie et la probabilité d'un résultat positif du test prédictif chez les femmes qui ne développent pas la maladie (sensibilité/[1-spécificité]). Le rapport de probabilité d'un test négatif est le rapport entre la probabilité d'un résultat négatif et la probabilité d'un résultat positif.

Le rapport entre la probabilité du résultat du test prédictif positif chez les femmes qui développent ensuite une prééclampsie et la probabilité du résultat du test prédictif négatif chez les femmes qui ne développent pas la maladie ( $[1 - \text{sensibilité}] / \text{spécificité}$ ). Plus le rapport de probabilité positif est élevé, plus la probabilité de développer la maladie après le test augmente, tandis que plus le rapport de probabilité négatif est faible, plus la probabilité de développer la maladie diminue. Les tests dont le rapport de probabilité positif est élevé et le rapport de probabilité négatif faible sont considérés comme cliniquement utiles. Les tests dont le rapport de probabilité positif est de 10 ou plus et le rapport de probabilité négatif de 0,1 ou moins sont les plus susceptibles d'être utiles en pratique clinique. Une prédiction modérée peut être obtenue

avec des tests dont le rapport de probabilité est compris entre 5 et 10 et entre 0,1 et 0,2, respectivement, tandis que ceux dont la valeur est inférieure à 5 et supérieure à 0,2, respectivement ne donnent qu'une prédiction minimale et la spécificité. [265,266]

Grâce au théorique de Bayes, il est possible d'utiliser les rapports de probabilité en conjonction avec la probabilité pré-test de pré éclampsie pour estimer la probabilité post-test qu'un individu développe ce trouble une fois le résultat d'un test connu. L'utilisation des côtés plutôt que du risque rend le calcul légèrement complexe ; cependant, un nomogramme peut être utilisé pour éviter d'avoir à faire des conversions entre côtes et probabilités. Le nomogramme de Fagan [267] est un outil graphique utile et pratique qui permet d'estimer la probabilité post-test de la maladie à partir de la probabilité pré-test ou antérieure de la maladie et du rapport de probabilité.

Les rapports de probabilité indiquent de combien un résultat de test donné augmente ou diminue la probabilité de développer une prééclampsie. Pour utiliser le nomogramme de Fagan (Figure 11), une ligne est tracée à partir de la probabilité estimée avant le test (ligne verticale gauche) jusqu'au rapport de probabilité du résultat du test (ligne verticale centrale) et le croisement de la ligne avec la ligne verticale droite donne la probabilité après le test. Par exemple, si un test a un rapport de probabilité d'un résultat positif de 15 et un rapport de probabilité négatif de 0,1, et si une femme enceinte a une probabilité pré-test de 5 % et que le test est positif, la probabilité post-test de la maladie serait de 44 % (ligne rouge). En revanche, si le test est négatif, la probabilité post-test serait d'environ 0,6 % (ligne bleue).

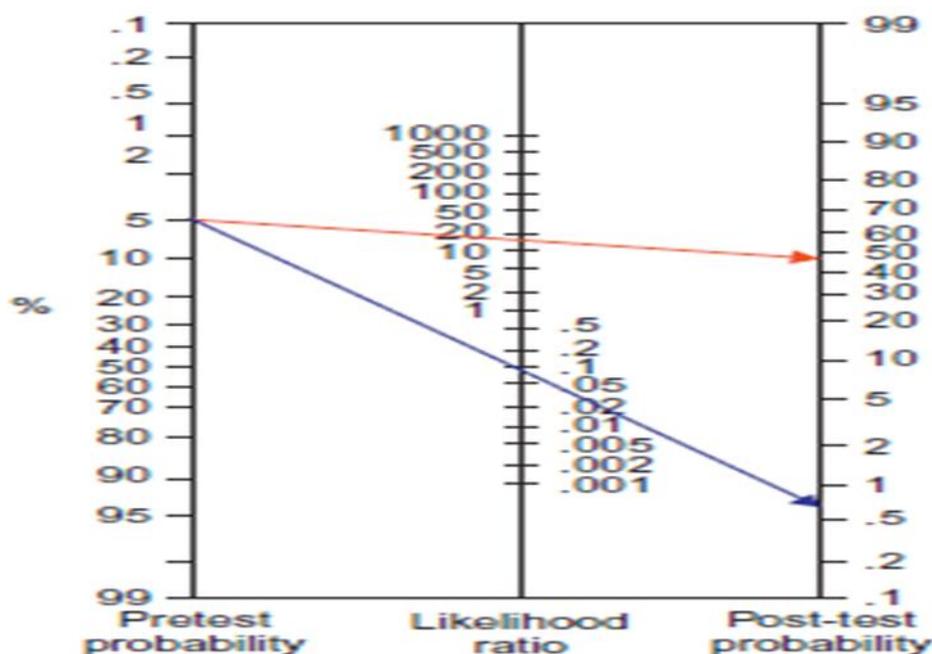


Figure 11: nomogramme de Fagan pour calculer la probabilité post-test de prééclampsie [267]

Lorsqu'on évalue un test pendant la grossesse, sa précision est fonction de la prévalence de la maladie dans la population étudiée. Les taux d'incidence de la prééclampsie pour l'ensemble des femmes dans les pays en voie de développement (1,3 à 6,7 %) et dans les pays développés (0,4 à 2,8 %) étant relativement faibles, tout test prédictif de cette maladie nécessiterait un rapport de vraisemblance positif très élevé (>15) pour augmenter la probabilité de survenue de la prééclampsie, et un rapport de probabilité négatif très faible (<0,1) pour exclure avec certitude la probabilité que la femme développe cette maladie. [268]

Nous récapitulons la précision des tests prédictifs de la prééclampsie sur la base des meilleures preuves disponibles (revues systématiques et méta-analyses publiées et mises à jour sur le sujet)<sup>[269]</sup>. Conformément aux recommandations récentes, les termes " prééclampsie précoce " ou " early-onset " feront référence à la prééclampsie ayant entraîné un accouchement avant 34 semaines de gestation, tandis que les termes " prééclampsie tardive " ou " late-onset " feront référence à la prééclampsie nécessitant un accouchement à 34 semaines de gestation ou plus.  
[270]

## VII Mise en œuvre dans la pratique :

Comme dans le test classique de dépistage des trisomies au cours du premier trimestre, le risque a priori est déterminé sur la base d'une combinaison de caractéristiques maternelles, de l'anamnèse et des résultats des mesures biophysiques et biochimiques : IMC, ethnicité, parité, pression artérielle moyenne (PAM), paramètres échographiques tels que la longueur crânio caudale, la clarté nucale et doppler des artères utérines (index de pulsatilité de l'artère utérine : IPAU) et le PIGF, le ratio sFlt-1/PIGF et le PAPP-A.

Les données relatives à l'IPAU et à la pression artérielle moyenne sont optionnelles mais augmentent le taux de détection (Tableau 2). Toutefois, selon une étude de cohorte suisse, elles semblent aussi plus sujettes aux erreurs. <sup>[271]</sup>

Tableau 2: taux de détection de PE pour un taux de faux positif fixé à 10 %.<sup>[272]</sup>

Taux de détection %				
	TFP %	PE <34SA	PE <37 SA	PE <42 SA
+ PIGF	10	72,4	54,4	40,1
+ PAPP-A, PIGF	10	74,3	55,8	40,8
+ IPAU, PAM, PAPP-A	10	92,5	74,6	59,9
+ IPAU, PAM, PIGF	10	95,8	77,3	52,9
+ IPAU, PAM, PAPP-A, PIGF	10	96,3	76,6	53,6

\*L'apport du PAPP-A est marginal et n'est plus pris en considération pour le calcul du risque.

- La Société suisse de gynécologie et d'obstétrique a recommandé dans son avis d'expert 57 de février 2019<sup>[273]</sup> d'effectuer le dépistage de la manière suivante :
- Premier dépistage entre 11e et la 14e semaine de grossesse, le plus simple étant de le faire en même temps que le test de trisomie au premier trimestre.
- Le calcul du risque doit se fonder sur les facteurs de risque maternels, la pression artérielle maternelle mesurée avec précision, une mesure du débit sanguin dans l'artère utérine réalisée par échographie Doppler et le **PIGF** en tant que biomarqueur.
- Les données ainsi obtenues permettent de calculer le risque combiné en utilisant L'algorithme de la «fetal medicine foundation (FMF)». Ce calcul du risque a montré qu'il offrait une précision supérieure à tous les autres.

**Préanalyse et matériel** : 1 tube de sérum (sang total sans anticoagulant) Réalisation dans la 11e à la 14e semaine à compter de la dernière menstruation.

Si le couple de biomarqueurs PAPP-A et PIGF est informatif au 1er trimestre, c'est le couple associant PIGF à son récepteur soluble de type 1 (sFlt-1) qui est d'intérêt, surtout à partir du 2e trimestre pour infirmer, voire confirmer une prééclampsie. En effet, le ratio sFlt-1/PIGF semble d'intérêt, d'une part, pour repérer les patientes qui vont développer une prééclampsie avant que les critères diagnostiques soient tous présents et, d'autre part, pour dépister et suivre les formes graves, ces deux marqueurs sont en déséquilibre, avec un taux sérique élevé de sFlt-1 et une faible concentration sérique de PIGF.<sup>[274]</sup>

Le test sFlt-1/PIGF consiste en une analyse quantitative dans le sang maternel. Le quotient des deux valeurs est calculé (sFlt-1/PIGF) et reflète le rapport entre les facteurs antiangiogéniques et proangiogéniques.

➤ Valeurs seuils :<sup>[275]</sup>

Pré-éclampsie early-onset (avant la 34e semaine de grossesse):

Valeur seuil rule-in (détection) de 85: 88% de sensibilité pour une spécificité de 99.5%

valeur seuil rule-out (exclusion) de 38

Pré-éclampsie late-onset (après la 34+1 semaine de grossesse):

valeur seuil rule-in (détection) de 110: 58% de sensibilité pour une spécificité de 95.5%

valeur seuil rule-out (exclusion) de 38

## *Conclusion :*

---

La prééclampsie est une pathologie fréquente et potentiellement sévère. Son origine est placentaire, cette pathologie sous sa forme spontanée est propre à l'espèce humaine. Sa physiopathologie est encore mal connue. Mais elle est multifactorielle, capable de se manifester sous divers aspects pathologiques, est une cause majeure de morbi-mortalité maternelle et fœtale dans le monde.

La littérature a montré un nombre croissant d'agents biochimiques qui ont été évalués comme marqueurs pour prédire la pré-éclampsie. Jusqu'à présent, les marqueurs les plus prometteurs sont :

- Le facteur de croissance placentaire (PlGF) et la protéine placentaire 13 (PP13) qui ont montré des taux sériques diminués chez les femmes enceintes qui ont développé par la suite une prééclampsie. La protéine plasmatique A associée à la grossesse (PAPP-A) et le soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) qui sont révélés augmentés chez les patientes qui ont développé une prééclampsie par rapport aux témoins.

Le dépistage s'adresse à des femmes enceintes avec des antécédents d'HTA, diabète, obésité, maladie auto-immune et maladie rénale, pour identifier une population à haut risque. Selon les dernières données de la littérature, il est préconisé de calculer le ratio sFlt-1/PLGF. Cependant les valeurs prédictives positives de ces marqueurs, avant 20 SA, restent faibles d'où la nécessité d'associer les antécédents, la prise de tension artérielle et le doppler utérin au premier trimestre afin de mieux prédire la prééclampsie.

Le but de dépister les femmes enceintes qui présentent un risque PE, c'est de leur assurer un suivi correct et une prévention par l'aspirine afin d'éviter les complications pour la mère et le fœtus.

## *Références bibliographiques*

---

- [1] Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-Eclampsia Lancet 2005;365:785–99.
- [2] Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: pre-eclampsia. Nat Clin Pract Nephrol 2005;1:98–114.
- [3] Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, et al. Summary of the NHLBI Working group on research on hypertension during pregnancy. Hypertens Pregnancy 2003;22:109–27.
- [4] Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, et al. Pre-Eclampsia Part 1: current understanding of its pathophysiology. Nat Rev Nephrol 2014;10:466–80.
- [5] Ahmed A, Ramma W. Unravelling the theories of pre-eclampsia: are the protective pathways the new paradigm? Br J Pharmacol 2015;172:1574–86.
- [6] Committee on Obstetric Practice.. ACOG Committee opinion. antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2002;78:95–7.
- [7] Vatten LJ, Nilsen TIL, Juul A, et al. Changes in circulating level of IGF-I and IGF-binding protein-1 from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. Eur J Endocrinol 2008;158:101–5.
- [8] Raia-Barjat T, Prioux C, Gris J-C, et al. Angiogenic factors for prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction onset in high-risk women: AngioPred study. J Matern Fetal Neonatal Med 2019;32:248–57.
- [9] Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, et al. Pre-Eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. Nat Rev Nephrol 2019;15:275–89.
- [10] Musa J, Mohammed C, Ocheke A, et al. Incidence and risk factors for pre-eclampsia in Jos Nigeria. Afr Health Sci 2018;18:584–95.
- [11] Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Korzeniewski SJ, et al. Pre-Eclampsia Part 2: prediction, prévention et management. Nat Rev Nephrol 2014;10:531–40.
- [12] Moussa, H.N.; Arian, S.E.; Sibai, B.M. Management of hypertensive disorders in pregnancy. Womens Health 2014, 10, 385–404. [CrossRef] [PubMed]
- [13] Siqueira, F.; Moura, T.R.; Silva, S.S.; Peraçoli, J.C. Medicamentos anti-hipertensivos na gestação e puerpério. Complementos Ciências Saúde 2011, 22, 55–68.
- [14] Chaiworapongsa, T.; Chaemsaitong, P.; Yeo, L.; Romero, R. Preeclampsia part 1: Current understanding of its pathophysiology. Nat. Rev. Nephrol. 2014, 10, 466–480. [CrossRef] [PubMed]
- [15] L.Duley. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol 2009; 33: 130–37
- [16] AB. Wallis, AF. Saftlas, J. Hsia, HK. Atrash. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. Am J Hypertens 2008; 21: 521–26.

- [17] Soydemir F, Kenny. Hypertension in pregnancy. *Current Obstetrics- Gynaecology*. 2006; 16:315-320.
- [18] Edouard D. Toxémie gravidique. In: Karman S, editor. *Anesthésie réanimation chirurgicale*. 3e édition. Paris: Flammarion .2003: 1211–21
- [19] Jaeger F, Schneider, Tarantino M, Meziani, F, Bartholin F, B. Viville, Hypertension artérielle de la grossesse : pas de révolution... mais des avancées à petits pas. *Réanimation* .2002 ; 11 : 516-23.
- [20] Tranquilli A.L., Dekker G., Magee L., Roberts J., Sibai B.M., and Steyn W. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 4, pages 97–104, 2014.
- [21] Kuklina, E. V., Ayala, C., & Callaghan, W. M. (2009). Hypertensive Disorders and Severe Obstetric Morbidity in the United States. *Obstetrics and gynecology*, 113(6), 1299-1306.
- [22] Hutcheon, J. A., Lisonkova, S., & Joseph, K. S. (2011). Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynecology*, 25(4), 391-403.
- [23] Savitz, D. A., Danilack, V. A., Engel, S. M., Elston, B., & Lipkind, H. S. (2014). Descriptive epidemiology of chronic hypertension, gestational hypertension, and preeclampsia in New York State, 1995–2004. *Maternal and child health journal*, 18(4), 829-838
- [24] ES-Sahli k. La prééclampsie : apport des marqueurs biochimiques dans sa prédiction précoce. [Thèse]. Rabat: Université Mohamed V; 2013.
- [25] Prééclampsie et éclampsie: Physiopathologie - Diagnostic - Traitement. [cours de résidanat]. Juillet 2019. N°0860201953.
- [26] Haddad Bassam ,MD, Bart RJ, Jeffrey C, Livingstone MD, Chahine R, MD, AND Baha M, Sibai MD. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP. From. The division of maternal fetal medicine .university of Tennessee the périnatal diagnostic center central baptist hospital and the département of Obstetrics and gynecology, university of Cincinnati.
- [27] Haddad Baddam, MD, Jeffrey C, Livingdtone, MD, Rabih Chahine, MD, Baha M.Sibai, MD. Hellp syndrome versus sévère prééclampsie. The division of maternal foetal medicine, university of Tennessee the perinatal diagnostic center, central baptist hospital and the department of obstetrics and gynecology university of Cincinnati collège de médecine.
- [28] Beye.M.D, Diouf E, Bah MD, Ndoeye M, Kane O, Sall-KA B. Prise en charge du HELLP syndrome en réanimation à Dakar. *Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2006.25 :291-295.
- [29] Corinna Wicke MD, Phillippe L. Pereira MD, Eva Neeser MD, Ingo Flesch C, Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: Evaluation of diagnostic and therapeutic, options d A unicenter study *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004; 190: 106-112
- [30] Sibai B.M Sarinoglu C, Mercerbm, Eclampsia. VII. Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis. *Am. J . Obstet. Gynecol*. 1992, 166 : 1757-63.
- [31] Suresh MS, The high-risk obstetric patient : hellp syndrome (An anesthesiologist's perspective). *Anesthesiol. Clin. North Am*. 1998, 16(2): 331-348.

- [32] Bacq Y. Foie et grossesse. *Encycl. Méd. Chir, Hépatologie*. 1996; 7-041-G-15, Gynécologie/obstétrique, 5-045-E-10 :8p
- [33] Mattar F, Sibai B.M. Preeclampsia (clinical characteristics and pathogenesis). *Clinical in liver disease*, 1999, 3, n°1: 1-12.
- [34] Borzychowski A.M, Sargent I.L, Redman C.W.G. Inflammation and pre-eclampsia *Seminars in Fetal - Neonatal Medicine*. 2006;11:309-316
- [35] Brichant J.-F., Brichant G. qnd Dewandre P.-Y., and Foidart J.-M. Manifestations hémodynamiques et respiratoires de la prééclampsie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 29(4) :e91–e95, 2010.
- [36] Mbbs J-S, Gustaff Dekker, MD, Franzcog PHD. Preeclampsia and thrombophilia. *June 2003 ; 17:441-458*
- [37] Sibai B.M., Dekker G., and Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*, 365 :785–799,2005.
- [38] Bianco, A., Stone, J., Lynch, L., Lapinski, R., Berkowitz, G., & Berkowitz, R. L. (1996). Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstetrics & Gynecology*, 87(6), 917-922.
- [39] Lawoyin, T. O., & Ani, F. (1996). Epidemiologic aspects of pre-eclampsia in Saudi Arabia. *East African medical journal*, 73(6), 404-406.
- [40] Saftlas, A. F., Olson, D. R., Franks, A. L., Atrash, H. K., & Pokras, R. (1990). Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *American journal of obstetrics and gynecology*, 163(2), 460-465.
- [41] Mittendorf, R., Lain, K. Y., Williams, M. A., & Walker, C. K. (1996). Preeclampsia. A nested, case-control study of risk factors and their interactions. *The Journal of reproductive medicine*, 41(7), 491-496.
- [42] Ziadeh, S., & Yahaya, A. (2001). Pregnancy outcome at age 40 and older. *Archives of gynecology and obstetrics*, 265(1), 30-33.
- [43] Trogstad L, Magnus P, Stoltenberg C. Pre-eclampsia: Risk factors and causal models. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25(3):329–342
- [44] Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG* 2000 Nov;107(11):1410–1416
- [45] Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Dec;209(6):544.e1-544.e12
- [46] Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2002;346(1):33–38
- [47] Mostello D, Kallogieri D, Tungsiripat R, Leet T. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(1):55.e1-55.e7
- [48] Rogvi R, Forman J, Damm P, Greisen G. Women born preterm or with inappropriate weight for gestational age are at risk of subsequent gestational diabetes and pre-eclampsia. *PLOS ONE* 2012;7(3):e34001
- [49] Sibai B, Hauth J, Caritis S, Lindheimer M, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(4):938–942

- [50] Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):428e1-6
- [51] Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93(9): 898–908
- [52] English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control* 2015;8:7–12
- [53] Dawson LM, Parfrey PS, Hefferton D, Dicks EL, Cooper JM, Young D, et al. Familial Risk of Preeclampsia in Newfoundland: A Population-Based Study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(7):1901–1906
- [54] Sibai B, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten J, MacPherson C, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(2):364–369
- [55] Feig DS, Razzaq A, Sykora K, Hux JE, Anderson GM. Trends in deliveries, prenatal care, and obstetrical complications in women with pregestational diabetes: a population-based study in Ontario, Canada, 1996–2001. *Diabetes Care* 2006;29(2):232–235
- [56] Lecarpentier E, Tsatsaris V, Goffinet F, Cabrol D, Sibai B, Haddad B. Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy. *PLoS One* 2013;8(5):e62140
- [57] Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014 Apr 15;348:g2301
- [58] Hirose N, Ohkuchi A, RieUsui S. Risk of Preeclampsia in Women with CKD, Dialysis or Kidney Transplantation. *Med J Obstet Gynecol* 2014;2(2):1028
- [59] Combs CA, Rosenn B, Kitzmiller JL, Khoury JC, Wheeler BC, Miodovnik M. Early-pregnancy proteinuria in diabetes related to preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1993 Nov;82(5):802–807
- [60] Bramham K, Briley AL, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Chappell LC. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Reprod Sci* 2011;18(7):623–630
- [61] Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2011;128(1):77–85
- [62] Sohlberg S, Stephansson O, Cnattingius S, Wikstrom A. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2011;25(1):120–125
- [63] Stamilio, D. M., Sehdev, H. M., Morgan, M. A., Propert, K., & Macones, G. A. (2000). Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia?. *American journal of obstetrics and gynecology*, 182(3), 589-594.
- [64] Shamsi U, Saleem S, Nishter N. Epidemiology and risk factors of preeclampsia; an overview of observational studies. *Epidemiology* 2013;6(4):368–374

- [65] Wang Z, Wang P, Liu H, He X, Zhang J, Yan H, et al. Maternal adiposity as an independent risk factor for pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev* 2013;14(6):508–521
- [66] Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol* 2005;15(7):475–482
- [67] England L, Zhang J. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Front Biosci* 2007;12:2471–2483
- [68] Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R, Mattila H, Ylikorkala O. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000;95(4):487–490
- [69] Endeshaw M, Abebe F, Bedimo M, Asart A. Diet and Pre-eclampsia: A Prospective Multicentre Case-Control Study in Ethiopia. *Midwifery* 2015; 31(6):617–624
- [70] Robillard P, Hulsey T, Perianin J, Janky E, Miri E, Papiernik E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994;344(8928):973–975.
- [71] Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1592-4.
- [72] C. MOIGNET, P. DIEMUNSCH, POTTECHERT. Anesthésie réanimation et pré éclampsie.2003. Conférences d’actualisation. : 387 -406
- [73] Chaoui, A., Tyane, M., & Belouali, R. Prise en charge de la prééclampsie et de l’éclampsie.(2002). In Deuxième conférence nationale de consensus MAROC. Marrakech (pp. 19-20).
- [74] PALOT, M., KESSLER, P., VISSEAUX, H., & BOTMANS, C. (1997). Toxémie sévère. Conférence d’actualisation 1997, 39ème Congrès d’anesthésie et de réanimation.
- [75] MATTAR F. SIBAI B.M. Preeclampsia (clinical characteristics and pathogenesis). *Clinical in liver disease*, 1999, 3, n°1: 1-12.
- [76] Pottecher, T., & Launoy, A. (2000). Société française d’anesthésie et de réanimation. Réanimation des formes graves de pré-éclampsie: Conférence d’experts.
- [77] Brisson S-JUST, HOUFFLIN V-DEBARGE, HERCHIN-DECOBERT, MORANNEO, CODACCIONI X SUBTIL D. Elévation majeure de l’uricémie associée à des vomissements au cours du troisième trimestre de la grossesse. *Gynécologie Obstétrique- Fertilité*. 2004; 32 : 713-715.
- [78] BEAUFILS M, HADDAD B, BAVOUX. Hypertension artérielle pendant la grossesse : aspects physiopathologiques et pronostic à long terme. *Encycl. Med Chir. Obstétrique* (5-036-A-10).
- [79] Chalier, J. C. Physiopathologie de l’Implantation et du Développement. Université Pierre et Marie Curie, Faculté de médecine Saint-Antoine.
- [80] Tsatsaris V., Fournier T., Winer N., Physiopathologie de la prééclampsie". *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. février 2008.
- [81] Everett TR, Lees CC. Beyond the placental bed: placental and systemic determinants of the uterine artery Doppler waveform. *Placenta*. 2012;33:893-901.
- [82] Redman, C. W. G. (1991). Pre-eclampsia and the placenta. *Placenta*, 12(4), 301-308.

- [83] Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The « Great Obstetrical Syndromes » are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:193-201.
- [84] Salafia, C. M., Minior, V. K., Pezzullo, J. C., Popek, E. J., Rosenkrantz, T. S., & Vintzileos, A. M. (1995). Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *American journal of obstetrics and gynecology*, 173(4), 1049-1057.
- [85] Salafia CM, Charles AK, Maas EM. Placenta and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49:236-56.
- [86] Salafia, C. M. (1997). Placental pathology of fetal growth restriction. *Clinical obstetrics and gynecology*, 40(4), 740-749.
- [87] Rajakumar, A., Whitelock, K. A., Weissfeld, L. A., Daftary, A. R., Markovic, N., & Conrad, K. P. (2001). Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2 $\alpha$ , in placentas from women with preeclampsia. *Biology of reproduction*, 64(2), 499-506.
- [88] Janes, S. L., Kyle, P. M., Redman, C., & Goodall, A. H. (1995). Flow cytometric detection of activated platelets in pregnant women prior to the development of pre-eclampsia. *Thrombosis and haemostasis*, 74(10), 1059-1063.
- [89] Masotti, G., Poggesi, L., Galanti, G., Abbate, R., & Sernerri, G. N. (1979). Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. *The Lancet*, 314(8154), 1213-1216.
- [90] Bussolino, F., Benedetto, C., Massobrio, M., & Camussi, G. (1980). Maternal vascular prostacyclin activity in pre-eclampsia. *The Lancet*, 316(8196), 702.
- [91] Maynard, S. E., Min, J. Y., Merchan, J., Lim, K. H., Li, J., Mondal, S., ... & Karumanchi, S. A. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*, 111(5), 649-658.
- [92] Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:544.e1-544.e12.
- [93] Steegers, E. A., Von Dadelszen, P., Duvekot, J. J., & Pijnenborg, R. (2010). Preeclampsia. *The Lancet*, 376(9741), 631-644
- [94] Roberts, J. M., & Catov, J. M. (2008). Preeclampsia more than 1 disease: or is it?. *Hypertension*, 51(4), 989-990.
- [95] Bresson-Just, S., Houfflin-Debarge, V., Herchin-Decobert, A., Moranne, O., Codaccioni, X., & Subtil, D. (2004). Élévation majeure de l'uricémie associée à des vomissements au cours du troisième trimestre de la grossesse: cinq cas avec issue favorable. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 32(9), 713-715.
- [96] Mounier-Vehier, C., Amar, J., Boivin, J. M., Denolle, T., Fauvel, J. P., Plu-Bureau, G., ... & Blacher, J. (2017). HTA et grossesse. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 29(5), 213-220.
- [97] Pottecher, T., Luton, D., Zupan, V., & Collet, M. (2009). Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie Recommandations formalisées d'experts communes SFAR. CNGOF/SFMP/SFNN.

- [98] Mao, M., & Chen, C. (2015). Corticosteroid therapy for management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP) syndrome: a meta-analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 3777.
- [99] Atkins, D., Eccles, M., Flottorp, S., Guyatt, G. H., Henry, D., Hill, S., ... & Williams, J. W. (2004). Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC health services research*, 4(1), 1-7.
- [100] Fourrier, F., Thévenot-Martinez, F., & Ducloy-Bouthors, A. S. (2001). L'éclampsie en réanimation. *Actualité en réanimation et urgence*, 1159-176.
- [101] Ferrara, N., & Henzel, W. J. (1989). Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 161(2), 851-858.
- [102] He, H., Venema, V. J., Gu, X., Venema, R. C., Marrero, M. B., & Caldwell, R. B. (1999). Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. *Journal of Biological Chemistry*, 274(35), 25130-25135.
- [103] Kendall, R. L., & Thomas, K. A. (1993). Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(22), 10705-10709.
- [104] He, Y., Smith, S. K., Day, K. A., Clark, D. E., Licence, D. R., & Charnock-Jones, D. S. (1999). Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA is important for the regulation of VEGF activity. *Molecular endocrinology*, 13(4), 537-545.
- [105] Hertig, A., Berkane, N., Lefevre, G., Toumi, K., Marti, H. P., Capeau, J., ... & Rondeau, E. (2004). Maternal serum sFlt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clinical chemistry*, 50(9), 1702-1703.
- [106] Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., Lim K.H., England L.J., Yu K.F. et al. "Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia". *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):672-83.
- [107] Levine, R. J., Lam, C., Qian, C., Yu, K. F., Maynard, S. E., Sachs, B. P., ... & Karumanchi, S. A. (2006). Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 355(10), 992-1005.
- [108] Lecarpentier, É., Vieillefosse, S., Haddad, B., Fournier, T., Leguy, M. C., Guibourdenche, J., & Tsatsaris, V. (2016, May). Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 74, No. 3, pp. 259-267).
- [109] Thadhani, R., Hagmann, H., Schaarschmidt, W., Roth, B., Cingoz, T., Karumanchi, S. A., ... & Benzing, T. (2016). Removal of soluble fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(3), 903-913.
- [110] Abimanyu, B. (2014). The role of angiogenic factors in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 4(3), 246.
- [111] Shore, V. H., Wang, T. H., Wang, C. L., Torry, R. J., Caudle, M. R., & Torry, D. S. (1997). Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta*, 18(8), 657-665.

- [112] Clark DE, Smith SK, Licence D, Evans AL, Charnock-Jones DS. Comparison of expression patterns for placenta growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-B and VEGF-C in the human placenta throughout gestation. *J Endocrinol.* 1998 December 1, 1998;159(3):459-67
- [113] Caritis, S., Sibai, B., Hauth, J., Lindheimer, M., Van Dorsten, P., Klebanoff, M., ... & Roberts, J. (1998). Predictors of pre-eclampsia in women at high risk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 179(4), 946-951.
- [114] Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004 Feb 12;350(7):672- 83.
- [115] Greenwold, N., Jauniaux E. et al. "Relationship among maternal serum endocrinology, placental karyotype, and intervillous circulation in early pregnancy failure". *Fertil Steril* 2003 79(6): 1373-1379.
- [116] Yang, W., Ahn, H., Hinrichs, M., Torry, R. J., & Torry, D. S. (2003). Evidence of a novel isoform of placenta growth factor (PlGF-4) expressed in human trophoblast and endothelial cells. *Journal of reproductive immunology*, 60(1), 53-60.
- [117] Christinger, H. W., Fuh, G., de Vos, A. M., & Wiesmann, C. (2004). The crystal structure of placental growth factor in complex with domain 2 of vascular endothelial growth factor receptor-1. *Journal of Biological Chemistry*, 279(11), 10382-10388.
- [118] Cai, J., Ahmad, S., Jiang, W. G., Huang, J., Kontos, C. D., Boulton, M., & Ahmed, A. (2003). Activation of vascular endothelial growth factor receptor-1 sustains angiogenesis and Bcl-2 expression via the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in endothelial cells. *Diabetes*, 52(12), 2959-2968.
- [119] Ferrara, N. (2004). Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine reviews*, 25(4), 581-611.
- [120] Daponte, A., Pournaras, S., Polyzos, N. P., Tsezou, A., Skentou, H., Anastasiadou, F., ... & Messinis, I. E. (2011). Soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and serum placental growth factor (PlGF) as biomarkers for ectopic pregnancy and missed abortion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(9), E1444-E1451.
- [121] Sela, S., Itin, A., Natanson-Yaron, S., Greenfield, C., Goldman-Wohl, D., Yagel, S., & Keshet, E. (2008). A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1: cell type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia. *Circulation research*, 102(12), 1566-1574.
- [122] Evain-Brion, D., & Malassiné, A. (2010). *Le placenta humain* (pp. 91-107). Ed. Médicales Internationales.
- [123] Layla Z. "Prévalence de la prééclampsie au Maroc" . 2015. Université Cadi Ayyad, Faculté de Médecine et de Pharmacie Marrakech Maroc.
- [124] Hiratsuka, S., Nakao, K., Nakamura, K., Katsuki, M., Maru, Y., & Shibuya, M. (2005). Membrane fixation of vascular endothelial growth factor receptor 1 ligand-binding domain is important for vasculogenesis and angiogenesis in mice. *Molecular and cellular biology*, 25(1), 346-354.
- [125] Hertig, A., Berkane, N., Lefevre, G., Toumi, K., Marti, H. P., Capeau, J., ... & Rondeau, E. (2004). Maternal serum sFlt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clinical chemistry*, 50(9), 1702-1703.

- [126] Baumann, M. U., Bersinger, N. A., Mohaupt, M. G., Raio, L., Gerber, S., & Surbek, D. V. (2008). First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 199(3), 266-e1.
- [127] Davison, J.M., Homuth, V., Jeyabalan, A., Conrad, K.P., Karumanchi, S.A., Quaggin, S., Dechend, R., and Luft, F.C. (2004). New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J.Am. Soc. Nephrol.* 15, 2440–2448.
- [128] Palm, M., Basu, S., Larsson, A., Wernroth, L., Åkerud, H., & Axelsson, O. (2011). A longitudinal study of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), placental growth factor (PlGF), sFlt1: PlGF ratio and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in normal pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 90(11), 1244-1251.
- [129] Fischer, M., & Schmutzhard, E. (2017). Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Journal of Neurology*, 264(8), 1608-1616.
- [130] Maynard, S.E., Min, J.-Y., Merchan, J., Lim, K.-H., Li, J., Mondal, S., Libermann, T.A., Morgan, J.P., Sellke, F.W., Stillman, I.E., 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, 649–658.
- [131] Andersen L.B., Dechend R., Jorgensen J.S., Luef B.M., Nielsen J., Barrington T., Christesen H.T. "Prediction of preeclampsia with angiogenic biomarkers". Results from the 527 prospective Odense Child Cohort. *Hypertension in pregnancy* , vol. 1, no. 15, 2016.
- [132] Coolman, M., Timmermans, S., de Groot, C. J., Russcher, H., Lindemans, J., Hofman, A., ... & Steegers, E. A. (2012). Angiogenic and fibrinolytic factors in blood during the first half of pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology*, 119(6), 1190-1200.
- [133] Maynard, S. E., Min, J. Y., Merchan, J., Lim, K. H., Li, J., Mondal, S., ... & Karumanchi, S. A. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*, 111(5), 649-658.
- [134] Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: 266.e1-6
- [135] Huhn EA, Kreienbühl A, Hoffmann I, Schoetzau A, Lange S, Martinez de Tejada B, Hund M, Hoesli I, Lapaire O. Diagnostic Accuracy of Different Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Placental Growth Factor Cut-Off Values in the Assessment of Preterm and Term Preeclampsia: A Gestational Age Matched Case-Control Study. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 325
- [136] Rana, S., Powe, C. E., Salahuddin, S., Verlohren, S., Perschel, F. H., Levine, R. J., ... & Karumanchi, S. A. (2012). Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*, 125(7), 911-919.
- [137] Lohaus, F., Linge, A., & Baumann, M. (2015). HPV and beyond—looking out for biomarkers for distinguishing the good prognosis from the bad prognosis group in locally advanced and clinically high risk HNSCC. *Annals of translational medicine*, 3(17).

- [138] Duhig, K. E., Myers, J., Seed, P. T., Sparkes, J., Lowe, J., Hunter, R. M., ... & Tuffnell, D. (2019). Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomized controlled trial. *The Lancet*, 393(10183), 1807-1818.
- [139] Li, C., Raikwar, N. S., Santillan, M. K., Santillan, D. A., & Thomas, C. P. (2015). Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta*, 36(4), 446-453.
- [140] Duhig, K. E., Myers, J., Seed, P. T., Sparkes, J., Lowe, J., Hunter, R. M., ... & Tuffnell, D. (2019). Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomized controlled trial. *The Lancet*, 393(10183), 1807-1818.
- [141] Vathish, M., Strunz-McKendry, T., Hund, M., Allegranza, D., Wolf, C., & Smare, C. (2016). sFlt-1/PlGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 48(6), 765-771.
- [142] Bdolah, Y., Lam, C., Rajakumar, A., Shivalingappa, V., Mutter, W., Sachs, B. P., ... & Karumanchi, S. A. (2008). Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia?. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(4), 428-e1.
- [143] Allali, S., & Andiva, S. (1998). Hormone chorionique gonadotrope en 1998. *Feuilles de biologie*, 39(222), 53-58.
- [144] Schill, W. B., Comhaire, F., Hargreave, T. B., & Mieusset, R. (2008). *Traité d'andrologie à l'usage des cliniciens*. Springer-Verlag France.
- [145] Cole, L. A. (2012). HCG, five independent molecules. *Clinica chimica acta*, 413(1-2), 48-65.
- [146] Kuc, S., Wortelboer, E. J., van Rijn, B. B., Franx, A., Visser, G. H., & Schielen, P. C. (2011). Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstetrical & gynecological survey*, 66(4), 225-239.
- [147] Choi, J., & Smitz, J. (2014). Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: origins of difference. *Molecular and cellular endocrinology*, 383(1-2), 203-213.
- [148] Tsampalás, M., Gridelet, V., Berndt, S., Foidart, J.- M., Geenen, V., and Perrier d'Hauterive, S. (2010). Human chorionic gonadotropin: a hormone with immunological and angiogenic properties. *J. Reprod. Immunol.* 85.
- [149] Roess, D. A., Jewell, M. A., Philpott, C. J., & Barisas, B. G. (1997). The rotational diffusion of LH receptors differs when receptors are occupied by hCG versus LH and is increased by cytochalasin D. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1357(1), 98-106.
- [150] Grzesik, P., Kreuchwig, A., Rutz, C., Furkert, J., Wiesner, B., Schuelein, R., ... & Krause, G. (2015). Differences in signal activation by LH and hCG are mediated by the LH/CG receptor's extracellular hinge region. *Frontiers in endocrinology*, 6, 140.
- [151] Misrahi, M., Beau, I., Ghinea, N., Vannier, B., Loosfelt, H., Meduri, G., Vu Hai, M.T., and Milgrom, E. (1996). The LH/CG and FSH receptors: different molecular forms and intracellular traffic. *Mol. Cell. Endocrinol.* 125, 161-167.

- [152] Khellaf, S. Etude cytogénétique des avortements spontanés à répétition dans la région de Constantine. *Évolution*, 15, 3-2.
- [153] Ambrus, G., & Rao, C. V. (1994). Novel regulation of pregnant human myometrial smooth muscle cell gap junctions by human chorionic gonadotropin. *Endocrinology*, 135(6), 2772-2779.
- [154] Norris, W., Nevers, T., Sharma, S., & Kalkunte, S. (2011). hCG, preeclampsia and regulatory T cells. *Placenta*, 32, S182-S185.
- [155] Dong M., Ding G., Zhou J.(2008).The effect of trophoblasts on T lymphocytes:possible regulatory effector molecules: a proteomic analysis. *Cell PhysiolBiochem*;21.p5-6, 463-72.
- [156] Evans, J. (2016). Hyperglycosylated hCG: a unique human implantation and invasion factor. *American Journal of Reproductive Immunology*, 75(3), 333-340.
- [157] Kane N., Kelly R., Saunders P. T.(2009). Proliferation of uterine natural killer cells is induced by human chorionic gonadotropin and mediated via the mannose receptor. *Endocrinology*; 150 , 6, p . 2882 – 8
- [158] Bagayogo, M. A. (2015). Tumeurs ovariennes: Aspects épidémiologies, cliniques, histologiques et Thérapeutiques dans le service de Gynécologie-Obstétrique du CHU Gabriel TOURE
- [159] Bretelle F, D'Ercole C, Shojai R. Mise au point sur les tests prédictifs. In: Arnette, editor. *La prééclampsie : comprendre pour prévenir et traiter*. Biarritz: Société Française de Médecine Périnatale; 2006.
- [160] Grill, S., Rusterholz, C., Zanetti-Dällenbach, R., Tercanli, S., Holzgreve, W., Hahn, S., & Lapaire, O.(2009). Potential markers of preeclampsia—a review. *Reproductive biology and endocrinology*, 7(1), 1-14.
- [161] Ashour, A. M., Lieberman, E. S., Haug, L. E. W., & Repke, J. T. (1997). The value of elevated second-trimester  $\beta$ -human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 176(2), 438-442.
- [162] Bohn, H., Kraus, W., & Winckler, W. (1983). purification and characterization of two new soluble placental tissue proteins (PP13 and PP17). *Oncodevelopmental biology and medicine: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 4(5), 343-350.
- [163] Visegrády, B., Than, N. G., Kilár, F., Sümegi, B., Than, G. N., & Bohn, H. (2001). Homology modeling and molecular dynamics studies of human placental tissue protein 13 (galectin-13). *Protein engineering*, 14(11), 875-880.
- [164] Sahraravand M, Jarvela IY, Laitinen P, et al. The secretion of PAPP-A, ADAM12, and PP13 correlates with the size of the placenta for the first month of pregnancy. *Placenta* 2011;32(12): 999–1003.
- [165] Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, et al. Review: n biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta* 2012; 33(Suppl): S42–S47
- [166] Advedissian T, Deshayes F, Poirier F, et al. Galectins, a class of unconventional lectins. *Med Sci* 2015; 31(5): 499–505.
- [167] Nabi IR, Shankar J, and Dennis JW. The galectin lattice at a glance. *J Cell Sci* 2015; 128(13): 2213–2219.

- [168] Cooper DN and Barondes SH. God must love galectins; He made so many of them. *Glycobiology* 1999; 9(10): 979–984.
- [169] Cummings RD and Liu FT. Galectins. In: Varki A, Cummings R, Esko JD, et al. (eds) *Essentials of Glycobiology*, 2nd ed. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2009, pp. 475–488.
- [170] Kasai K et Hirabayashi J. Galectins: a family of animal lectins that decipher glycocodes. *J Bio chem* 1996; 119(1):1–8.
- [171] Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, et al. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Bio Chem* 1994; 269(33): 20807–20810.
- [172] Ackerman SJ, Liu L, Kwatia MA, et al. Charcot-Leyden crystal protein (galectin 10) is not a dual function galectin with lysophospholipase activity but binds a lysophospholipase inhibitor in a novel structural fashion. *J Biol Chem* 2002; 277(17): 14859–14868.
- [173] Ramaswamy S, Sleiman MH, Masuyer G, et al. Structural basis of multivalent galactose-based dendrimer recognition by human galectin-7. *FEBS J* 2015; 282(2): 372–387.
- [174] Leonidas DD, Elbert BL, Zhou Z, et al. Crystal structure of human Charcot-Leyden crystal protein, an eosinophil lysophospholipase, identifies it as a new member of the carbohydrate-binding family of galectins. *Structure* 1995; 3(12): 1379–1393.
- [175] Seetharaman J, Kanigsberg A, Slaaby R, et al. X-ray crystal structure of the human galectin-3 carbohydrate recognition domain at 2.1 Å<sup>o</sup> – resolution. *J Biol Chem* 1998; 272(21): 13047–13052.
- [176] Visegrady B, Than NG, Kilar F, et al. Homology modeling and molecular dynamics studies of human placental tissue protein 13(galectin-13). *Protein Eng* 2001; 14(11): 875–880
- [177] Bohn H, Kraus W, and Winckler W. Purification and characterization of two new soluble placental tissue proteins (PP13 and PP17). *Oncodev Biol Med* 1983; 4(5): 343–350.
- [178] Burger O, Pick E, Zwickel J, et al. Placental protein 13 (PP-13): effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta* 2004; 25(7): 608–622.
- [179] Burton GJ and Jones CJ. Syncytial knots, sprouts, apoptosis, and trophoblast deportation from the human placenta. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009; 48(1): 28–37.
- [180] Wolff MV, Wang X, Gabius HJ, et al. Galectin fingerprinting in human endometrium and decidua during the menstrual cycle and in early gestation. *Basic Sci Reprod Med* 2004; 11(3): 189–194.
- [181] Stowell SR, Dias-Baruffi M, Penttila L, et al. Human galectin-1 recognition of poly-N-acetyllactosamine and chimeric polysaccharides. *Glycobiology* 2004; 14(2): 157–167
- [182] Leppanen A, Stowell S, Blixt O, et al. Dimeric galectin-1 binds with high affinity to α2,3-sialylated and non-sialylated terminal N-acetyllactosamine units on surfacebound extended glycans. *J Biol Chem* 2005; 280(7):5549–5562.
- [183] Munoz FJ, Santos JI, Arda A, et al. Binding studies of adhesion/growth-regulatory galectins with glycoconjugates monitored by surface Plasmon resonance and NMR spectroscopy. *Org Biomol Chem* 2010; 8(13): 2986–2992.

- [184] Rapoport EM, Andre S, Kurmyshkina OV, et al. Galectinloaded cells as a platform for the profiling of lectin specificity by fluorescent neo-glycoconjugates: a case study on galectin-1 and galectin-3 and the impact of assay setting. *Glycobiology* 2008; 18(4): 315–324.
- [185] Hirabayashi J, Tateno H, Shikanai T, et al. The lectin frontier database (LfDBO, and data generation based on frontal affinity chromatography. *Molecules* 2015; 20(1): 951–973.
- [186] Bachhawat-Sikder K, Thomas CJ, and Surolia A. Thermodynamic analysis of the binding of galactose and poly-N- acetyllactosamine derivatives of human galectin-3. *FEBS Lett* 2001; 500(1–2): 75–79.
- [187] Kopcow HD, Rosetti F, Leung Y, et al. T cell apoptosis at the maternal-fetal interface in early human pregnancy, involvement of galectin-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(47): 18472–18477.
- [188] Than NG, Romero R, Kim CJ, et al. Galectins: guardians of eutherian pregnancy at the maternal-fetal interface. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(1): 23–31.
- [189] Orendi K, Gauster M, Moser G, et al. The choriocarcinoma cell line BeWo: syncytial fusion and expression of syncytium-specific proteins. *Reproduction* 2010; 140(5):759–766.
- [190] Than NG, Romero R, Goodman M, et al. A primate subfamily of galectins expressed at the maternal-fetal interface that promote immune cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(24): 9731–9736.
- [191] Than NG, Balogh A, Romero R, et al. Placental protein 13 (PP13)-A placental immuno regulatory galectin protecting pregnancy. *Front Immunol* 2014; 20(5): 348
- [192] Gizurarson S, Huppertz B, Osol G, et al. Effects of placental protein 13 on the cardiovascular system in gravid and non-gravid rodents. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33(4):257–264.
- [193] Gizurarson S, Sigurdardottir ER, Meiri H, et al. Placental protein 13 administration to pregnant rats lowers blood pressure and augments fetal growth and venous remodeling. *Fetal Diagn Ther* 2015; 39(1): 56–63.
- [194] Drobnjak T, Gizurarson S, Gokina NI, et al. Placental protein 13 (PP13)-induced vasodilation of resistance arteries from pregnant and non pregnant rats occurs via endothelial-signaling pathways. *Hypertens Pregnancy* 2017; 36(2): 186–195.
- [195] El Sherbiny WS, Soliman A, and Nasr AS. Placental protein 13 as an early predictor in Egyptian patients with preeclampsia, correlation to risk, and association with outcome. *J Investig Med* 2015; 60(5): 818–822.
- [196] De Muro P, Capobianco G, Lepedda AJ, et al. Plasma PP13 and urinary GAGs/PGs as early markers of pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294(5): 959–965.
- [197] Farina A, Bernabini D, Zucchini C, et al. Elevated maternal placental protein 13 serum levels at term of pregnancy in postpartum major hemorrhage (>1000 mL). A prospective cohort study. *Am J Reprod Immunol* 2017; 78(3): e12702.
- [198] Beljan P, Elvedi-Gasparovic V, Oguic SK, et al. Can first trimester placental biomarkers copeptin and PP13 predict preeclampsia in advanced age nulliparous women? *Signa Vitae* 2017; 139(Suppl 3): 65–69.
- [199] Cowans NJ, Spencer K, and Meiri H. First-trimester maternal placental protein 13 levels in pregnancies resulting in adverse outcomes. *Prenat Diagn* 2008; 28(2): 121–125.

- [200] Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol* 2012; 119(6): 1234–1242.
- [201] Gadde, R., Cd, D., & Sheela, S. R. (2018). Placental protein 13: An important biological protein in preeclampsia. *Journal of circulating biomarkers*, 7, 1849454418786159.
- [202] Romero R, Kusanovic JP, Than NG, et al. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(2): 122.e1–122.e11
- [203] Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultra Obstet Gynecol* 2006; 27(1): 13–17.
- [204] Vasta GR, Ahmed H, Nita-Lazar M, et al. Galectins as self/non-self recognition receptors in innate and adaptive immunity: an unresolved paradox. *Front Immunol* 2012; 3: 199.
- [205] Abrahams VM and Mor G. Toll-like receptors and their role in the trophoblast. *Placenta* 2005; 26(7): 540–547.
- [206] T.M. Lin, S.P. Halbert, D. Kiefer, W.N. Spellacy, S. Gall, Characterization of four pregnancy-associated plasma proteins, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 118(1974)223–236.
- [207] B. Brambati, A. Lanzani, L. Tului, Ultrasound and biochemical assessment of first trimester of pregnancy, in: M. Chapman, J.G. Grudzinkas, T. Chard (Eds.), *The Embryo: Normal and Abnormal Development and Growth*, Springer Verlag, London, 1990, pp. 181–194.
- [208] N.J. Wald, A. Kennard, A.K. Hackshaw, First trimester serum screening for Down's syndrome, *Prenat. Diagn.* 15 (1995) 1227–1240.
- [209] Brochet, C., Bakkouch, A., Guillerm, E., & Bernard, M. (2010). La pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 25(4), 212–218.
- [210] J. Haaning, C. Oxvig, M.T. Overgaard, P. Ebbesen, T. Kristensen, L. Sottrup-Jensen, Complete cDNA sequence of the preproform of human pregnancy-associated plasma protein-A. Evidence for expression in the brain and induction by cAMP, *Eur. J. Biochem.* 237 (1996) 159–163.
- [211] M.T. Overgaard, J. Haaning, H.B. Boldt, I.M. Olsen, L.S. Laursen, M. Christiansen, et al., Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor, *J. Biol. Chem.* 275 (2000) 31128–31133.
- [212] T. Kristensen, C. Oxvig, O. Sand, N.P. Muller, L. Sottrup-Jensen, Amino acid sequence of human pregnancy-associated plasma protein-A derived from cloned cDNA, *Biochemistry* 33 (1994) 1592–1598.
- [213] H.B. Boldt, C.A. Conover, Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): a local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFBPs, *Growth Horm. IGF Res.* 17 (2007) 10–18.
- [214] Weyer K, Overgaard MT, Laursen LS, Nielsen CG, Schmitz A, Christiansen M, et al. Cell surface adhesion of pregnancy associated plasma protein-A is mediated by four clusters of basic residues located in its third and fourth CCP module. *Eur J Biochem* 2004;1(8):1525–35.

- [215] D.C. Soares, D.L. Gerloff, N.R. Syme, A.F. Coulson, J. Parkinson, P.N. Barlow, Large-scale modeling as a route to multiple surface comparisons of the CCP module family, *Protein Eng. Des. Sel.* 18 (2005) 379–388.
- [216] Guibourdenche J, Frenco JL, Pidoux G, Bertin G, Luton D, Muller F, et al. Expression of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) during human villous trophoblast differentiation in vitro. *Placenta* 2003;(5):532–9.
- [217] Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M, Lawrence JB, Conover CA, Gleich GJ, et al. Messenger ribonucleic acid levels of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein: expression in human reproductive and non reproductive tissues. *Biol Reprod* 1999;61(4):1083–9.
- [218] Handschuh K, Guibourdenche J, Tsatsaris V, Guesnon M, Laurendeau I, Evain-Brion D, et al. Human chorionic gonadotropin expression in human trophoblasts from early placenta: comparative study between villous and extravillous trophoblast cells. *Placenta* 2007;28(2–3):175–84
- [219] Overgaard MT, Haaning J, Boldt HB, Olsen IM, Laursen LS, Christiansen M, et al. Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor. *J Biol Chem* 2000;275(40):31128–33.
- [220] Overgaard MT, Glerup S, Boldt HB, Rodacker V, Olsen IM, Christiansen M, et al. Inhibition of proteolysis by the proform of eosinophil major basic protein (proMBP) requires covalent binding to its target proteinase. *FEBS Lett* 2004;27(560(1-3)):147–52.
- [221] Monget P, Mazerbourg S, Delpuech T, Maurel MC, Manière S, Zapf J, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A is involved in insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) proteolytic degradation in bovine and porcine preovulatory follicles: identification of cleavage site and characterization of IGFBP-2 degradation. *Biol Reprod* 2003;68(1):77–86.
- [222] Qin X, Wergedal JE, Rehage M, Tran K, Newton J, Lam P, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A increases osteoblast proliferation in vitro and bone formation in vivo. *Endocrinology* 2006;147:5653–61.
- [223] Gruber HE, Hoelscher G, Ingram JA, Hanley Jr EN. Immunolocalization and biochemical evidence of pregnancy associated plasma protein A in the intervertebral disc. *Spine* 2008;33(14):E447–54.
- [224] Chen BK, Leiferman KM, Pittelkow MR, Overgaard MT, Oxvig C, Conover CA. Localization and regulation of pregnancy associated plasma protein expression in healing human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4465–71.
- [225] Resch ZT, Chen BK, Bale LK, Oxvig C, Overgaard MT, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein a gene expression as a target of inflammatory cytokines. *Endocrinology* 2004;145(3):1124–9.
- [226] Qin QP, Christiansen M, Pettersson K. Point-of-care time resolved immunofluorometric assay for human pregnancy associated plasma protein A: use in first trimester screening for Down syndrome. *Clin Chem* 2002;(3):473–83.
- [227] Spencer K. The influence of different sample collection types on the levels of markers used for Down's syndrome screening as measured by the Kryptor immunoassay system. *Ann Clin Biochem* 2003;40(2):166–8.

- [228] Wittfooth S, Qin QP, Lund J, Tierala I, Pulkki K, Takalo H, et al. Immunofluorometric point-of-care assays for the detection of acute coronary syndrome-related non complexed pregnancy associated plasma protein A. *Clin Chem* 2006;52(9):1794—801.
- [229] Coskun A, Ozdemir I, Yavuz O, Güler S, et Sahin I. In vitro stability of pregnancy-associated plasma protein-A. *Türkisch Ger Gynecol Assoc* 2005;6:235—7.
- [230] Cowans NJ, Stamatopoulou A, Hellström J, Mäkelä MM, Spencer K. PAPP-A and free ss-hCG stability in first trimester serum using Perkin Elmer AutoDELFIA and DELFIA Xpress systems. *Prenat Diagn* 2010;30(2):127—32.
- [231] Gaillard O. La PAPP-A. *IBS* 2003;18:338—40.
- [232] Rossen M, Iversen K, Teisner A, Teisner B, Kliem A, Grudzinskas G. Optimisation of sandwich ELISA based on monoclonal antibodies for the specific measurement of pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) in acute coronary syndrome. *Clin Biochem* 2007;40(7):478—84.
- [233] Spencer K. First trimester maternal serum screening for Down's syndrome: an evaluation of the DPC Immulite 2000 free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A assays. *Ann Clin Biochem* 2005;42(1):30—40.
- [234] Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PI, et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2008;89(1):174—8.
- [235] Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(1):15—9.
- [236] Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn* 2008;28(11):1029—36.
- [237] G.C. Smith, E.J. Stenhouse, J.A. Crossley, D.A. Aitken, A.D. Cameron, J.M. Connor, 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 (2002) 1762–1767.
- [238] L. Dugoff, J.C. Hobbins, F.D. Malone, et al., 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 (2004) 1446–1451.
- [239] S. Nanda, L.C. Poon, M. Muhaisen, I.C. Acosta, K.H. Nicolaides, Maternal serum resistance at 11 to 13 weeks' gestation in normal and pathological pregnancies, *Metabolism* 61 (2012) 699–705.
- [240] G. Di Lorenzo, M. Ceccarello, V. Cecotti, et al., First trimester maternal serum PlGF, free b-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia, *Placenta* 33 (2012) 495–501.
- [241] B. Mikat, A. Zeller, A. Scherag, K. Drommelschmidt, R. Kimmig, M. Schmidt, bhCG and PAPP-A in first trimester: predictive factors for preeclampsia? *Hypertens. Pregnancy* 31 (2012) 261–267.

- [242] R. Akolekar, E. Zaragoza, L.C. Poon, S. Pepes, K.H. Nicolaides, Maternal serum placental growth factor at 11<sup>w</sup>0 to 13<sup>w</sup>6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 32 (2008) 732–739.
- [2423] L.C. Poon, N.A. Kametas, N. Maiz, R. Akolekar, K.H. Nicolaides, First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy, *Hypertension* 53 (2009) 812–818.
- [244] L.C. Poon, N. Maiz, C. Valencia, W. Plasencia, K.H. Nicolaides, First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 33 (2009) 23–33.
- [245] S. Nanda, C.K. Yu, L. Giurcaneanu, R. Akolekar, K.H. Nicolaides, Maternal serum adiponectin at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia, *Fetal Diagn. Ther.* 29 (2011) 208–215.
- [246] R. Akolekar, A. Syngelaki, J. Beta, R. Kocylowski, K.H. Nicolaides, Maternal serum placental protein 13 at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia, *Prenat. Diagn.* 29 (2009) 1103–1108.
- [247] C.K. Yu, R. Ertl, E. Skyfta, R. Akolekar, K.H. Nicolaides, Maternal serum vitamin D levels at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia, *J. Hum. Hypertens.* 27 (2012) 115–118.
- [248] I. Staboulidou, A. Galindo, N. Maiz, G. Karagiannis, K.H. Nicolaides, First-trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy-associated plasma protein-a in preeclampsia and chromosomal defects, *Fetal Diagn. Ther.* 25 (2009) 336–339.
- [249] J.M. Foidart, C. Munaut, F. Chantraine, R. Akolekar, K.H. Nicolaides, Maternal plasma soluble endoglin at 11–13 weeks' gestation in pre-eclampsia, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 35 (2010) 680–687.
- [250] S. Sifakis, R. Akolekar, D. Kappou, N. Mantas, K.H. Nicolaides, Maternal serum insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) at 11–13 weeks in preeclampsia, *J. Hum. Hypertens.* 26 (2012) 253–258.
- [251] G. Vandenberghe, I. Mensink, J.W. Twisk, M.A. Blankenstein, A.C. Heijboer, J.M. van Vugt, First trimester screening for intra-uterine growth restriction and early-onset pre-eclampsia, *Prenat. Diagn.* 31 (2011) 955–961.
- [252] L.C. Poon, N. Maiz, C. Valencia, W. Plasencia, K.H. Nicolaides, First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 33 (2009) 23–33.
- [253] U.D. Anderson, M.G. Olsson, K.H. Kristensen, B. Akerström, S.R. Hansson, Review: biochemical markers to predict preeclampsia, *Placenta* 33 (Suppl.) (2012) S42–S47.
- [254] R. Akolekar, A. Syngelaki, R. Sarquis, M. Zvanca, K.H. Nicolaides, Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks, *Prenat. Diagn.* 31 (2011) 66–74.
- [255] E.J. Wortelboer, M.P. Koster, H.S. Cuckle, P.H. Stoutenbeek, P.C. Schielen, G.H. Visser, First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia, *BJOG* 117 (2010) 1384–1389.
- [256] F. Audibert, I. Boucoiran, N. An, et al., Screening for preeclampsia using first trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 203 (2010) 383.

- [257] M. Kalousová , A. Muravská , T. Zima, *Advances in clinical chemistry Chapter Five - Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and Preeclampsia* 63 (2014) 169-209.
- [258] Burger, H. G. (1988). Inhibin: definition and nomenclature, including related substances. *Journal of Endocrinology*, 117(2), 159–160. doi:10.1677/joe.0.1170159
- [259] Woodruff, Teresa K.; Mather, Jennie P. (1995). Inhibin, Activin and the Female Reproductive Axis. *Annual Review of Physiology*, 57(1), 219–244.
- [260] Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, et al: Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 84:105–111, 1999.
- [261] Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, et al: Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1401–1405, 1996.
- [262] Laws SC, Beggs MJ, Webster JC, et al: Inhibin increases and progesterone decreases receptors for gonadotropin-releasing hormone in ovine pituitary culture. *Endocrinology* 127:373–380, 1990.
- [263] Wrathall JH, McLeod BJ, Glencross RG, et al: Inhibin immunoneutralization by antibodies raised against synthetic peptide sequences of inhibin alpha subunit: effects on gonadotrophin concentrations and ovulation rate in sheep. *J Endocrinol* 124:167–176, 1990.
- [264] Wu JC, Sealton SC, Miller WL: Gonadal hormones and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) alter messenger ribonucleic acid levels for GnRH receptors in sheep. *Endocrinology* 134:1846–1850, 1994.
- [265] Hall, J. E. (2019). Neuroendocrine control of the menstrual cycle. In Yen and Jaffe's reproductive endocrinology (pp. 149-166). Elsevier.
- [266] Laurent J Salomon; Clarisse Benattar; François Audibert; Hervé Fernandez; Michel Duyme; Joëlle Taieb; René Frydman (2003). Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. 189(6), 1517–1522.
- [267] Groome, N., & O'Brien, M. (1993). Immunoassays for inhibin and its subunits Further applications of the synthetic peptide approach. *Journal of immunological methods*, 165(2), 167-176.
- [268] Muttukrishna, S., North, R. A., Morris, J., Schellenberg, J. C., Taylor, R. S., Asselin, J., ... & Redman, C. W. G. (2000). Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia. *Human Reproduction*, 15(7), 1640-1645.
- [269] Birdsall, M., Ledger, W., Groome, N., Abdalla, H., & Muttukrishna, S. (1997). Inhibin A and activin A in the first trimester of human pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(5), 1557-1560.
- [270] Aitken, D. A., Wallace, E. M., Crossley, J. A., Swanston, I. A., Van Pareren, Y., Van Maarle, M., ... & Connor, J. M. (1996). Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 334(19), 1231-1236.
- [271] Sebire, N. J., Roberts, L., Noble, P., Wallace, E., & Nicolaides, K. H. (2000). Raised maternal serum inhibin A concentration at 10 to 14 weeks of gestation is associated with pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology*, 107(6), 795-797
- [272] Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nikolaidis KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;(33):8–15,

[273] Prof. Luigi Raio, Dr. Beatrice Mosimann, PD Marc Baumann Die Präeklampsie: Neue Screening Modalitäten, neue differentialdiagnostische Möglichkeiten, Geburtshilfe up to date, 2017; 34-9

[274] S. Tercanli, D. Surbek, O. Lapaire, Y. Vial, M. Hodel, T. Burkhardt, N. Ochsenbein-Kölble, A. Ditisheim, B. Spécification des risques de prééclampsie au 1er trimestre. Mosimann Académie de médecine fœto-maternelle AFMM de la SSGO/gynécologie suisse. 2019 ; Avis d'experts No 57.

[275] Tan, M. Y., Syngelaki, A., Poon, L. C., Rolnik, D. L., O'Gorman, N., Delgado, J. L., ... & Nicolaides, K. H. (2018). Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52(2), 186-195.