

ACADEMIE ORLEANS-TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe MAUPAS »

Année : 2023-2024

N° : 17

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Par
JOLI MARINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 AVRIL 2024

**Etat des lieux des stratégies thérapeutiques mises en place suite au
dépistage de la prééclampsie : du préventif vers le curatif ?**

JURY

Président de jury: Pr MAHEO Karine, Pharmacien et professeur des Universités, Tours

Membre du jury :

Dr VEYRAT-DUREBEX Charlotte, MCU-PH à Tours

Dr PIVER Eric, MCU-PH et Responsable d'Unité de biochimie à Tours

Dr BENZ-DE-BRETAGNE Isabelle, Praticien Hospitalier à Tours

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE

DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Mathieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
TULOUPE	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat	Soledad	ANGLAIS
------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 25 avril 2024

L'étudiant : JOLI Marine

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Remerciements

A Madame VEYRAT-DUREBEX Charlotte d'avoir accepté la direction de cette thèse et de m'avoir guidée dans sa réalisation. Merci pour ton soutien et de la confiance que tu m'as apportée pendant l'élaboration de ce manuscrit.

A Monsieur PIVER Éric, d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Je te remercie infiniment du temps précieux que tu m'as accordé durant ces quelques mois d'écriture. J'en profite pour te remercier de nouveau pour m'avoir si bien accueillie dans le laboratoire de biochimie durant mon stage de 5^{ème} année de pharmacie, sans lequel ce projet de thèse n'aurait jamais existé.

A Madame MAHEO Karine d'avoir accepté la présidence de cette thèse et de vos précieux cours magistraux dispensés durant ces 5 dernières années d'étude à la faculté de pharmacie de Tours.

A Madame BENZ-DE-BRETAGNE Isabelle, qui me fait l'honneur de juger mon travail.

A mes parents, Florence et Vincent, d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir tirée vers le haut. Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ces études et de m'avoir transmis de belles valeurs.

A ma famille de m'avoir soutenue en toutes circonstances ainsi qu'à mes amis pour leur patience et leurs conseils.

A Julie, mon amie, pour nos moments passés ensemble dans ce laboratoire de biochimie. Merci pour tes mots réconfortants et ta bienveillance à mon égard. Je suis honorée de te compter parmi mes amis et je suis fière de nous voir grandir l'une près de l'autre.

A Léa et Coline, mes binômes, sans qui cette folle aventure n'aurait pas eu la même saveur.

A Monsieur PIRON Pierre-Olivier, Docteur en pharmacie, et son équipe de m'avoir accompagnée sur ces derniers mois d'étude ainsi que de m'avoir donné confiance en mon travail. Je vous en suis infiniment reconnaissante.

Sommaire

INTRODUCTION	9
Partie 1: PRÉ-ÉCLAMPSIE	10
1. Epidémiologie	10
2. Physiopathologie.....	10
2.1 Défaut de placentation.....	10
2.2 La réaction immunologique.....	12
2.3 Stress oxydatif et inflammation.....	13
2.4 Déséquilibre des facteurs angiogéniques.....	14
3. Signes cliniques et biologiques	17
4. Facteurs de risque.....	18
5. Pronostic et complications	19
Partie 2: DEPISTAGE COMBINE AU PREMIER TRIMESTRE.....	21
1. Renseignements cliniques	21
2. Signes échographiques.....	22
3. Evaluation des marqueurs sériques	23
3.1 Placenta Growth Factor ou <i>PlGf</i>	23
3.2 Pregnancy-associated plasma protein A ou <i>PAPP-A</i>	25
4. Etude des profils des femmes enceintes dépistées au CHU de Tours	26
4.1 Méthodes.....	26
4.2 Analyse des données.....	27
Partie 3: STRATEGIES THERAPEUTIQUES	34
1. Résultats du test de dépistage et stratégie thérapeutiques envisagées.....	34
.....	34
2. D'un point de vue curatif.....	35
2.1 Une nouvelle perspective thérapeutique: la tétrahydrobioptérine	35
2.2 Effets de la BH4	37
2.2.1 La BH4 contrôle les effets de STOX1 grâce à la régulation iNOS.....	37
2.2.2 La BH4 rétablit l'expression des gènes placentaires dérégulés par STOX1 <i>in vivo</i>	39
2.2.3 La BH4 corrige les symptômes de pré-éclampsie chez la souris <i>in vivo</i>	40
2.2.4 La BH4 prévient le RCIU chez le rat <i>in vivo</i>	43
3. D'un point de vue préventif.....	44
3.1 L'acide acétylsalicylique 160mg.....	45
3.1.1 Mécanisme d'action	46

3.2	Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la pré-éclampsie	48
3.2.1	Délivrance de l'aspirine	48
3.2.2	Conseils associés	52
DISCUSSION		54
1.	Etude RANSPre.....	54
CONCLUSION		58

Abréviations

ACOG	American college of obstetricians and gynecologists
BH4	Tétrahydrobioptérine
CTEV	Cytotrophoblaste extravilleux
eNOS	Monoxyde d'azote synthase endothéliale
HTA	Hypertension artérielle
iNOS	Monoxyde d'azote synthase induite
IP	Index de pulsatilité
LCC	Longueur cranio-caudale
MFIU	Mort fœtale in utéro
NICE	National institute for clinical excellence
NO	Monoxyde d'azote
OAP	Œdème aigu du poumon
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
PE	Prééclampsie
RCIU	Retard de croissance in utéro
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> - Espèces réactives de l'oxygène
SA	Semaine d'aménorrhée
SAPL	Syndrome des antiphospholipides
SF	Sage-femme
SG	Semaine de gestation
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

La prééclampsie (PE) est une complication exclusive et progressive de la grossesse. Elle se déclare après 20 semaines d'aménorrhée (SA) et se caractérise par l'apparition d'une hypertension artérielle (HTA) ainsi que d'une protéinurie significative. Après l'apparition des premiers symptômes, la PE peut évoluer vers des complications graves : une éclampsie, une insuffisance rénale, un hématome rétro-placentaire et le décollement du placenta, une hémorragie cérébrale, le HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated levels of Liver enzymes, Low Platelet count), l'œdème aigu du poumon (OAP), la prématurité voire le décès maternel et/ou fœtal. Il est admis que la PE est d'origine placentaire et qu'il existe plusieurs facteurs de risque. A ce jour, un dépistage précoce est mis en place sur le territoire français et consiste en la prise de mesures biophysiques (tension artérielle et index de pulsatilité des artères utérines) et biologiques (PAPP-A et PlGF). Il est généralement réalisé lors du dépistage de trisomie 21 par dosage de marqueurs sériques maternels, permettant ainsi un dépistage précoce entre 11 et 14 SA.

La prise en charge repose actuellement sur la mise en place d'un traitement préventif par aspirine avant 16 semaines de grossesse (SG) puisque la seule mesure curative reste l'arrêt de la grossesse. L'enjeu est donc de prolonger le plus possible la grossesse afin de faire naître un nouveau-né à une période acceptable de son développement, sans pour autant faire courir un risque vital pour la mère. Bien que cette prophylaxie semble réduire le nombre de PE précoces et les complications, une large étude française (RansPre) a pour but d'évaluer l'intérêt de réaliser un dépistage systématique de la PE au 1^{er} trimestre ainsi que l'intérêt de la mise en place de l'aspirine. En parallèle, des études effectuées *in vitro* mettent en évidence l'intérêt de la tétrahydrobioptérine (BH4) dans le traitement de la PE dans un modèle murin de PE.

Ce travail consiste donc à faire un état des lieux des stratégies thérapeutiques préventives et curatives de la PE à la suite de son dépistage.

Partie 1: PRÉ-ÉCLAMPSIE

1. Epidémiologie

La PE, caractérisée par une anomalie de la placentation, est aujourd'hui la 2ème cause de décès maternel. Elle est responsable d'un tiers des naissances de grands prématurés et concerne 40 000 femmes enceintes chaque année en France, ce qui représente environ 5% des grossesses (1). Dans la majorité des cas, la survenue de PE n'entraîne pas de complications graves. Néanmoins, elle met en jeu, dans 10% des cas, le pronostic vital de la mère et de son enfant dont les décès seraient évitables dans 70% des cas (2). La PE peut ainsi causer la mort de 50 000 femmes enceintes par an, et indirectement plus d'un million de morts fœtales ou périnatales dans le monde (3).

2. Physiopathologie

2.1 Défaut de placentation

Le placenta est une interface essentielle dans les échanges materno-fœtaux. Il permet des échanges riches en nutriments nécessaires au bon développement fœtal (*Figure 1*). Ce dernier est un organe transitoire qui se développe en 3 grandes étapes: l'implantation, la mise en place de circulation fœtales et maternelles et le développement de villosités choriales (4). La placentation est caractérisée par l'invasion du trophoblaste dans la cavité utérine: le trophoblaste étant une couche cellulaire essentielle du placenta puisqu'elle se différencie d'une part en trophoblaste villositaire qui assure les échanges fœto-maternels et les fonctions endocrines du placenta, et d'autre part en cytotrophoblaste extravillous (CTEV) invasif, indispensable à l'implantation et au remodelage des vaisseaux utérins (5). Ce processus est l'origine de la disparition totale de la tunique musculaire lisse artérielle et des cellules endothéliales maternelles qui sont remplacées par le trophoblaste extravillous. La tunique de l'artère devient atone et insensible aux éléments vasoactifs et les artères spiralées s'élargissent afin de permettre l'augmentation, de façon progressive et adaptée, du débit sanguin maternel utéroplacentaire (6).

Au-delà de la placentation, l'édification de nouveaux vaisseaux est un processus crucial dans le développement du placenta. En effet, 21 jours après la conception, le réseau vasculaire artério-veineux s'amorce (7).

La vasculogénèse est la première étape. Elle débute par le recrutement et la prolifération des angioblastes, puis par la différenciation de ces derniers dans le but d'induire la formation de vaisseaux primordiaux. Cette première étape est régulée par des facteurs de croissance tels que les facteurs de croissance vasculaires (VEGFs, Pf) ou encore les facteurs de croissance fibroblastiques (FGF).

La deuxième et dernière étape est l'angiogénèse; c'est-à-dire le bourgeonnement de nouveaux vaisseaux à partir des capillaires préexistants. Celle-ci est régulée par les angiopoïétines (Ang-1 et 2) ainsi que par les *transforming growth factors* (TGF)(8).

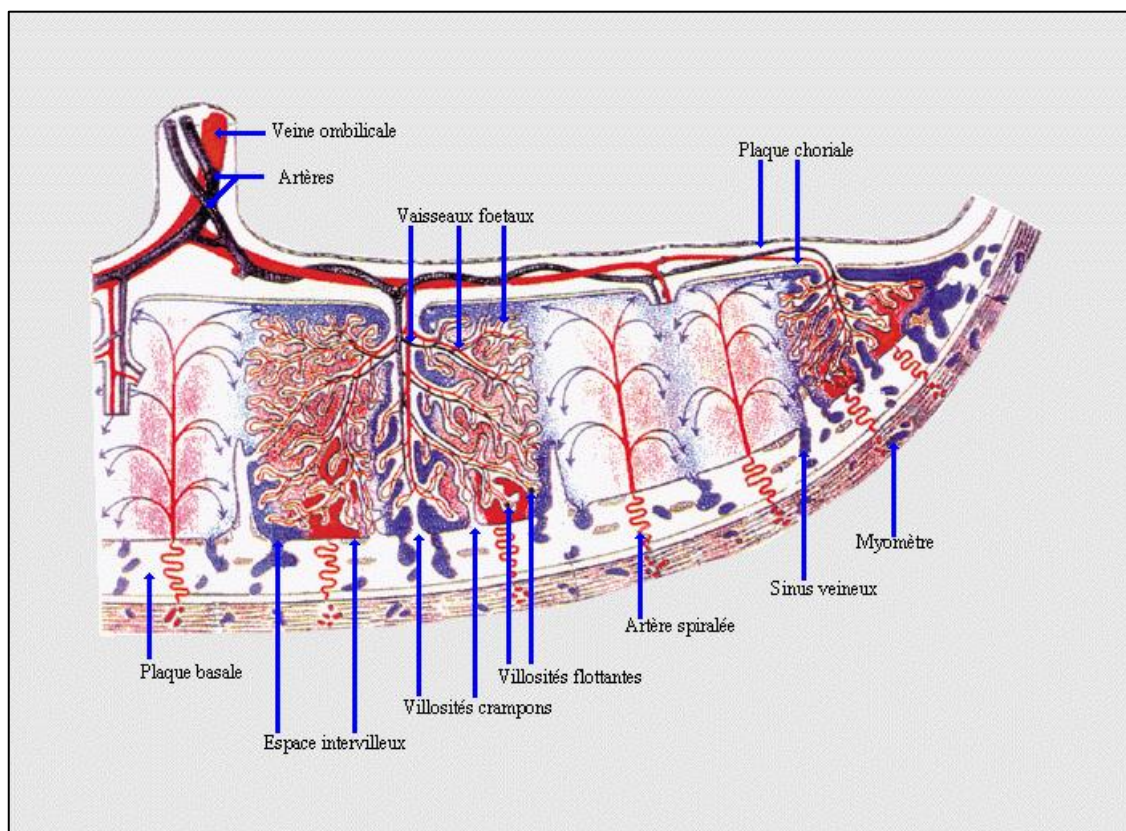


Figure 1: Schéma de la vascularisation utéroplacentaire (d'après Alsa et Evain-Brion, 1999)

Dans le cas d'une PE; le développement du placenta devient anormal après 20 SA. Bien que l'invasion des trophoblastes soit suffisante pour s'ancrer au niveau du myomètre, elle reste incomplète, entraînant une diminution de la perfusion de l'espace intervilloux et par conséquent une hypoxie vasculaire (9). Il est important de noter que l'insuffisance de perfusion des trophoblastes est également à l'origine de l'activation de l'hémostase, entraînant ainsi l'aggrégation plaquettaire et le dépôt de fibrine dans les artères placentaires (10).

Toutefois, le mécanisme à l'origine de cette faible invasion reste, à ce jour, inconnu et particulièrement difficile à démontrer. En effet, les techniques jusqu'ici disponibles nécessitent l'injection de produits de contrastes alors contre-indiqués pendant la grossesse. Ainsi, l'analyse du spectre Doppler reste la technique couramment utilisée (5).

2.2 La réaction immunologique

Le placenta et le fœtus constituent pour la maman une greffe semi-allogénique puisque ceux-ci sont composés à 50% par le père. Ainsi, pour que le fœtus ne soit pas rejeté, la mère doit développer une tolérance immunologique à son égard (11). Pour cela, le placenta doit être de faible immunogénicité et le système immunitaire maternel doit s'adapter de manière transitoire.

La faible immunogénicité du placenta s'explique par la faible expression des antigènes HLA de classe II et HLA-A et B de classe I par les CTEV; leur permettant ainsi de ne pas être reconnus par les lymphocytes maternels. Les cellules trophoblastiques expriment uniquement les molécules de classe I classiques HLA-C et non classiques HLA-G et HLA-E (12). L'expression du HLA-G permet aux CTEV d'être protégés des cellules *uterin natural killer decidual* (uNK) et celle du HLA-C d'inhiber leur activité par liaison au *killer Ig-like receptor* (KIR) exprimé par ces dernières (13,14).

Il est important de préciser que les uNK sont des cellules CD56⁺, CD94⁺, CD16⁺, CD57⁻ ou encore NKG2A⁺ qui produisent des cytokines immunomodulatrices dont l'IL15 dans le but de contrôler l'invasion des trophoblastes dans le myomètre et par conséquent une placentation adéquate (15).

Concernant la tolérance immunitaire, la *placental protein 13* (PP13), sécrétée par les cellules du trophoblaste, semble favoriser l'apoptose des cellules T ainsi que la polarisation des neutrophiles vers un phénotype immunorégulateur (16,17).

L'altération de la tolérance immunitaire pourrait donc contribuer à la survenue de PE. En effet, une augmentation du nombre d'uNK associée à une baisse de l'expression des HLA-G seraient à l'origine d'une reconnaissance accrue des CTEV par le système immunitaire (18). De plus, d'autres études ont également démontré qu'une diminution de la concentration de la PP13, suite à une sous-expression du gène *LGALS13*, altérerait la tolérance immunitaire et par conséquent l'implantation trophoblastique (19).

2.3 Stress oxydatif et inflammation

Au cours de la PE, la réduction de l'oxygénation semble responsable du développement du stress oxydatif avec la production en excès de molécules réactives dont celle de l'oxygène (ROS) et l'azote.

Le monoxyde d'azote (NO) est un puissant agent vasodilatateur qui permet de dilater les vaisseaux sanguins afin de favoriser les afflux vers le placenta. Dans la PE, le NO est mobilisé vers la production de molécules potentiellement toxiques (stress nitrosatif) et vient à manquer au réseau vasculaire placentaire, ce qui a pour effet d'impacter le fonctionnement des trophoblastes. Il est synthétisé par la *monoxyde d'azote synthase endothéliale* (eNOS), et confère à l'endothélium ses propriétés vasorelaxantes et anti-agrégantes (20). La réaction du NO avec l'anion radical superoxyde O_2^- (qui figure parmi les *espèces réactives oxygénées* ROS) est à l'origine de la production de peroxynitrite ($ONOO^-$), puissant agent pro-oxydant et inflammatoire. L'eNOS étant également inhibé par le stress oxydatif, celle-ci fait basculer son activité productrice de NO vers un système de type *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen oxydase* (NADPH oxydase) générant de l' O_2^- , potentialisant ainsi le stress oxydatif (21). La baisse des acteurs luttant contre le stress oxydant contribue ainsi au développement de la PE.

En effet, l'augmentation du stress oxydatif induit l'augmentation de l'apoptose des cellules trophoblastiques libérant ainsi des fragments de microvillosités du syncytiotrophoblaste. La circulation de ces éléments cellulaires aurait d'une part une activité pro-inflammatoire

induisant la sécrétion de cytokines comme le TNF α et l'IL-6, et d'autre part induirait la libération de sFlt-1 ayant une activité anti-angiogénique. Cette augmentation de l'élimination de débris placentaires est mise en évidence par l'augmentation de leur concentration dans les veines utérines en cas de PE.

Enfin, il a été observé chez les patientes pré-éclamptiques, une augmentation de peroxydes lipidiques et une diminution des agents anti-oxydants tels que la catalase et la superoxyde dismutase (22). La catalase, qui élimine de manière catalytique le peroxynitrite, peut être inactivée par accumulation de NO et par génération unique d'oxygène grâce à l'interaction du peroxynitrite avec H₂O₂ (23). Il est important de noter que l'augmentation des peroxydes lipidiques exerce un effet négatif sur la libération de prostacyclines.

De cette manière la balance prostacycline/thromboxane A₂ est déséquilibrée favorisant la vasoconstriction et l'agrégation utérines (24,25).

Ainsi, le stress oxydant contribue à l'établissement ainsi qu'au maintien de la pathologie.

2.4 Déséquilibre des facteurs angiogéniques

Au cours d'une grossesse normale, le *Placenta Growth Factor* (ou PlGF) renforce l'action du facteur A de croissance endothéliale vasculaire (*Vascular Endothelial Growth Factor A* ou VEGF-A), essentiel au développement vasculaire placentaire permettant ainsi le maintien du tonus vasculaire, de la filtration glomérulaire, de la barrière hémato-encéphalique et du niveau des anticoagulants (26).

Le dysfonctionnement de l'endothélium maternel lié à la mauvaise placentation et à diverses substances libérées par le placenta dans la circulation maternelle semblent conduire aux signes cliniques et biologiques de la maladie (27). En effet, certains facteurs proangiogéniques et antiangiogéniques, tels que le facteur de croissance placentaire (PlGF) et la forme soluble du récepteur tyrosine kinase-1 de type fms (*soluble Fms related receptor tyrosine kinase* ou sFlt-1), respectivement, qui circulent dans le système sanguin maternel, sont altérés dans la PE (28).

En cas de PE, une perturbation de l'équilibre angiogénique est détectable environ 5 semaines avant l'apparition de la maladie : la concentration de sFlt-1 augmente alors que celle du PlGF diminue drastiquement (29,30). Ainsi, le sFlt-1 libéré lie la forme circulante de PlGF qui ne pourra plus se fixer à son récepteur membranaire et exercer son activité biologique (*Figure 2*).

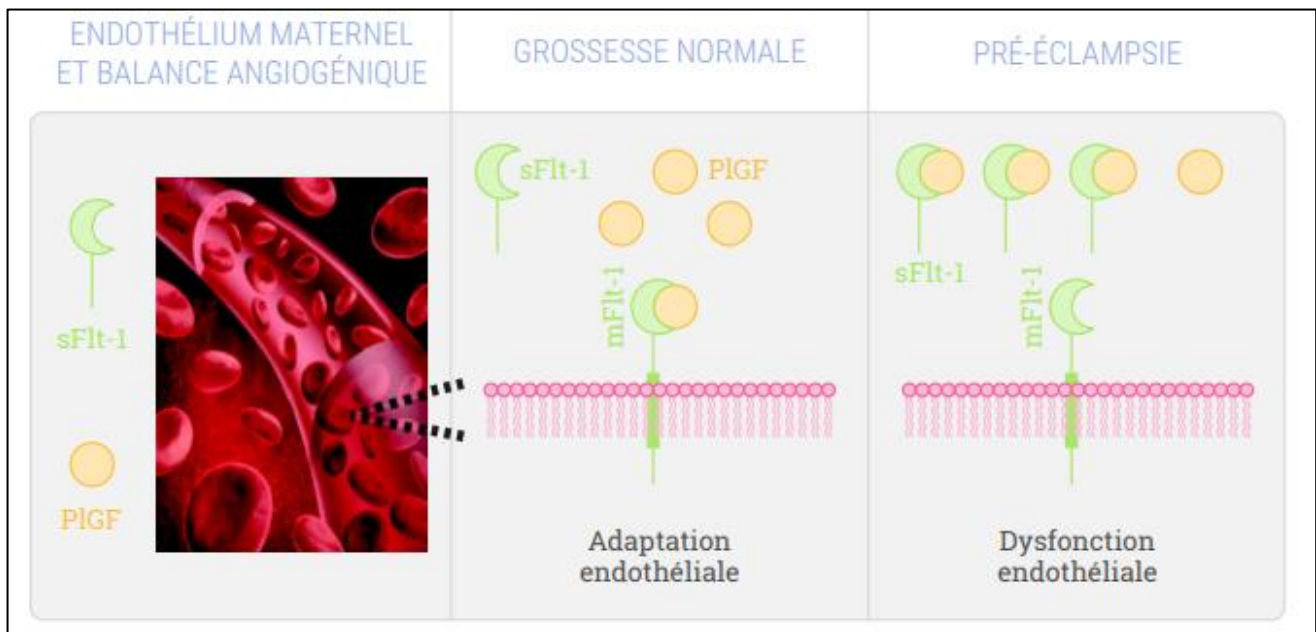


Figure 2: Représentation simplifiée du mécanisme d'action des facteurs angiogéniques placentaire sur l'endothélium vasculaire maternel au cours d'une grossesse normale et pré-éclamptique (d'après V.Tsatsaris 2016)

La pathogénèse de la PE reste ainsi complexe et ses étiologies multiples (*Figure 3*). Les mécanismes immunologiques, inflammatoires et vasculaires mis en jeu au cours de la PE sembleraient être, par conséquent, le cœur de cible des traitements thérapeutiques.

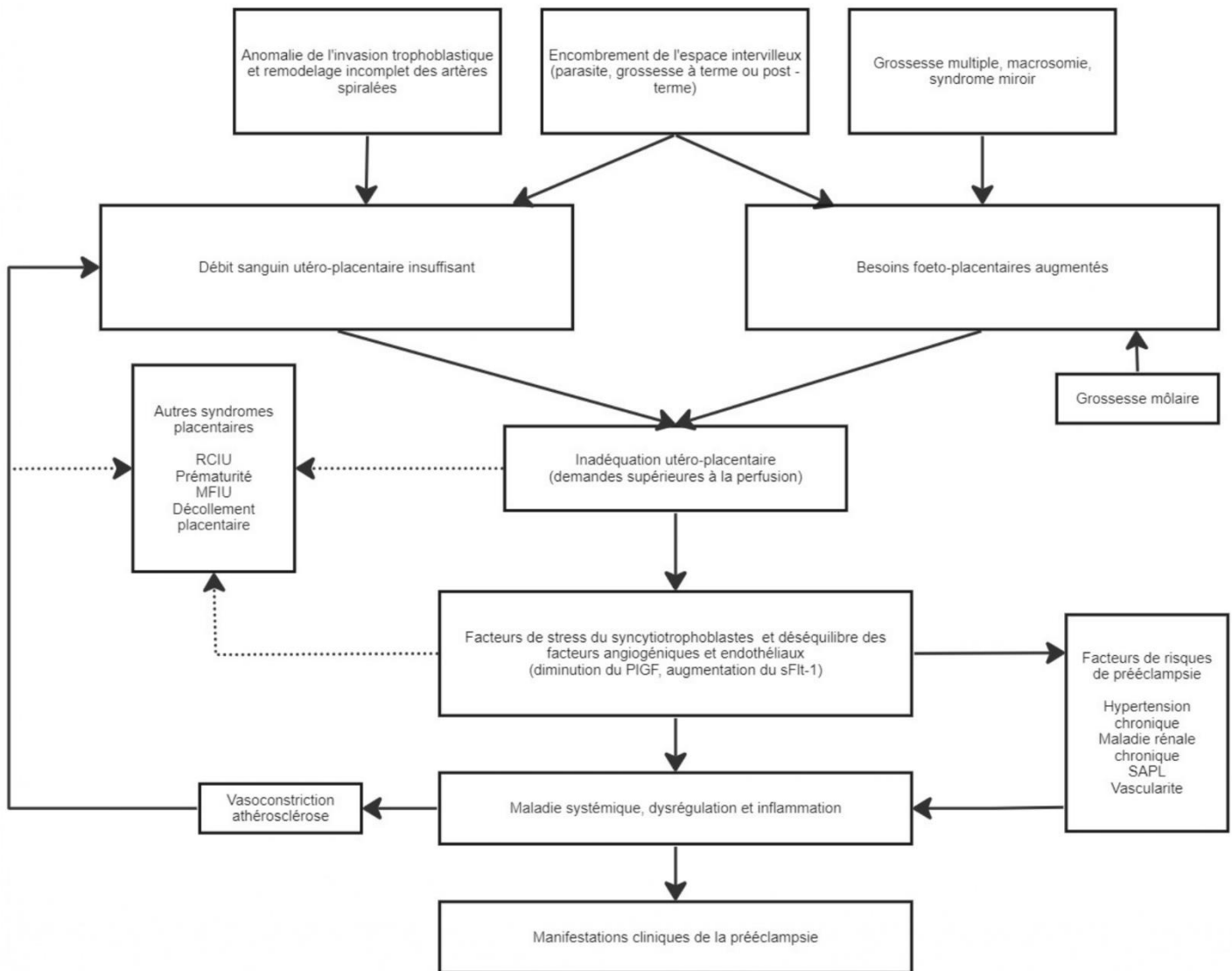


Figure 3 : Résumé de la pathogénèse de la prééclampsie (d'après Magee et al. 2022)

3. Signes cliniques et biologiques

Historiquement, la PE est définie par la survenue d'une HTA (PAS $\geq$ 140 mmHg et/ou PAD $\geq$ 90 mmHg) et une hyperprotéinurie ($\geq$ 0,3g/24h ou rapport protéinurie/créatininurie $>$ 0,3g/24h) après 20 SA. Toutefois, elle peut également induire les signes cliniques et biologiques suivants chez la mère (31) :

- Céphalées sévères
- Troubles visuels
- Confusion
- Hyperréflexie
- Douleurs abdominales épigastriques ou de l'hypochondre droit (reflétant une ischémie ou une distension capsulaire hépatique)
- Nausées et/ou vomissements
- Dyspnée
- Oligurie $\leq$ 500 mL/24h ou $\leq$ 25 mL/h

En l'absence de protéinurie, la PE est également diagnostiquée avec l'apparition de l'un des signes suivants chez les femmes enceintes présentant une HTA (32):

- Thrombopénie (plaquettes $<$ 100 000/ mm³)
- Insuffisance rénale (créatininémie $\geq$ 90 μ mol/L)
- Atteinte neurologique (éclampsie, altération de l'état mental, cécité, accident vasculaire cérébral, clonus, maux de tête sévères et scotomes visuels persistants)
- Dysfonction utéroplacentaire (anomalie du doppler ombilical, retard de croissance *in utero* (RCIU) ou mort fœtale *in utero* (MFIU)).

4. Facteurs de risque

Les sociétés savantes (*American College of Obstreticians and Gynecologists* ou ACOG, *Society for Maternal Fetal Medecine* ou SMFM, *National Institue of Clinical Excellence* ou NICE) et les multiples études épidémiologiques menées à ce sujet permettent de s'accorder sur les différents facteurs de risques suivants (33):

- Antécédents de PE, en particulier lorsqu'ils sont accompagnés d'une issue défavorable
- Gestation multi-fœtale
- HTA chronique
- Diabète pré gestationnel de type 1 ou 2
- Maladie du rein
- Maladie auto-immune (lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides)
- Nulliparité
- Obésité (indice de masse corporelle > 30)
- Antécédents familiaux de PE (mère ou sœur)
- Race noire
- 35 ans ou plus
- Facteurs liés aux antécédents personnels (faible poids à la naissance ou petite taille pour l'âge gestationnel, issue défavorable de la grossesse précédente, intervalle de grossesse > 10 ans)
- La fécondation in vitro

Ces facteurs de risques, seuls ou associés, constituent une source de données dans l'algorithme utilisé pour le dépistage de PE et permettent ainsi d'affiner le résultat de celui-ci.

5. Pronostic et complications

Une fois les premiers symptômes apparus, la PE peut évoluer vers des complications graves chez la mère (34,35). La principale complication maternelle connue est l'éclampsie qui se manifeste par la survenue en fin de grossesse de crises convulsives chez la mère (36).

Vient ensuite l'hématome rétro placentaire qui se forme au niveau de la fixation du placenta entraînant ainsi le décollement de ce dernier. Les manifestations comprennent des douleurs dans le bas ventre, des pertes sanguines noirâtres et des anomalies des contractions utérines et du rythme cardiaque du fœtus. Cette complication nécessite en général une césarienne en urgence de manière à éviter la mise en jeu de la vie de la mère et de l'enfant (37).

La PE peut aussi se compliquer avec l'apparition du HELLP syndrome (*Hemolysis, Elevated levels of Liver enzymes, Low Platelet count*). Bien que cette complication soit rarissime, elle n'en est pas moins anodine puisqu'elle associe une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³, une cytolysé hépatique et un frottis sanguin anormal (hématies crénelées et/ou schizocytes). Le mécanisme d'action reste inconnu mais certains auteurs s'accordent à dire que le HELLP syndrome correspond à une microangiopathie gravidique disséminée, conséquence d'un défaut d'implantation trophoblastique (38). Les mères ressentent alors une douleur épigastrique en barre, des nausées et vomissements et développent une HTA ainsi qu'une protéinurie (39).

D'autres complications peuvent survenir telles qu'une hémorragie cérébrale maternelle, un œdème aigu du poumon ou une insuffisance rénale.

Enfin, il a été démontré que les femmes pré-éclamptiques sont plus à risque de développer un diabète de type 2, une dysthyroïdie, des dyslipidémies, de l'anxiété ainsi que de l'hypertension chronique (40).

Le fœtus peut, lui aussi, souffrir de complications de la PE (41,42): un retard de croissance, la prématurité et ses conséquences potentielles voire le décès. Le retard de croissance est la complication la plus courante dans les grossesses avec une HTA (7 à 20%). Elle apparaît généralement au 2^{ème} voire 3^{ème} trimestre et aboutit souvent à un accouchement

prématuré. Le décès se présente dans 2 à 5 % des cas soit à cause du manque chronique d'oxygène et de nutriments, soit à la suite d'une complication aiguë (35).

Il a été démontré dans une cohorte de 125 patientes ayant présenté une PE avant 27 SA et suivies pendant une durée de 5 ans, que la PE récidivait dans 65% des 169 grossesses ultérieures. Ce risque serait par ailleurs plus élevé lorsque la PE survient précocement. La mortalité fœtale périnatale s'élevait quant à elle à 16% (43).

Le risque de récurrence semble d'autant plus important lorsque la PE se complique par un HELLP syndrome avec une récurrence dans 75% des cas (44).

Ainsi, le risque de récurrence doit être particulièrement évalué et surveillé de manière à optimiser la prise en charge de la femme enceinte.

Partie 2: DEPISTAGE COMBINE AU PREMIER TRIMESTRE

Le dépistage de la PE est généralement réalisé lors du dépistage de trisomie 21 par dosage de marqueurs sériques maternels, permettant ainsi un dépistage précoce entre 11 et 14 SA. Il consiste en un calcul de risque combinant des informations recueillies par l'interrogatoire et l'examen clinique, ainsi que des mesures échographiques et des dosages biologiques.

L'intérêt du dépistage précoce réside dans la possibilité d'instaurer un traitement préventif par aspirine chez la femme à risque et donc de diminuer significativement la survenue de PE avant 37 SA.

1. Renseignements cliniques

Lors de sa venue au centre de dépistage, plusieurs informations personnelles sont demandées à la femme enceinte (45):

- Age
- IMC
- Origine géographique
- Parité : nulliparité ou multiparité
- Antécédents personnels ou familiaux de PE
- Consommation de tabac

Ces informations essentielles au calcul de risque de la PE se basent sur les facteurs de risque vus précédemment puisqu'ils permettent, pour rappel, d'ajuster au mieux le résultat de celui-ci. Par définition, une femme accumulant plusieurs facteurs de risques est plus à risque de faire une PE. Ainsi son résultat du calcul de risque de PE sera plus élevé qu'une femme n'ayant pas de facteur de risque (à condition que les données biophysiques et biologiques soient comparables).

Aussi, lors de cet entretien, la mesure de la pression artérielle maternelle est réalisée puisque, rappelons-le, la dysfonction endothéliale décrite comme un des éléments physiopathologiques de la PE se manifeste par une hypertension chez la mère.

L'hypertension se définit par une élévation de la pression sanguine dans les artères. La pression artérielle systolique devient supérieure ou égale à 140mmHg et la pressions artérielle diastolique supérieure ou égale à 90mmHg (46). En France, une femme enceinte sur 10 est touchée par l'hypertension artérielle qui est à l'origine de multiples complications (décollement placentaire, PE, éclampsie...) (47).

La prise de mesure nécessite plusieurs impératifs techniques: la patiente doit d'abord être assise au repos, le sphygmotensiomètre est placé au même niveau que le cœur et plusieurs mesures espacées dans le temps sont nécessaires (48).

Il est, pour les sociétés savantes, encore difficile de définir si l'HTA est une cause ou une conséquence de la PE, néanmoins, la perfusion placentaire reste inadaptée et l'apparition d'HTA pendant la grossesse justifie une surveillance rapprochée de la mère et de son enfant (49).

2. Signes échographiques

Lors d'une grossesse pré-éclamptique, le remodelage des artères spiralées est insuffisant, entraînant une augmentation de la résistance des artères utérines et une diminution de la perfusion placentaire. Ainsi, la mesure l'index de pulsatilité (IP) des artères utérines au Doppler (DAU) apparait cohérente dans le calcul de risque de PE au 1^{er} trimestre (50).

En effet, une pulsatilité élevée reflète un écoulement minimal tandis qu'une pulsatilité faible reflète un écoulement continu et donc un débit optimal (51). Il a par ailleurs été démontré dans une méta-analyse, qu'un IP au-dessus du 90^{ème} percentile était associé à une spécificité de 92,1% et une sensibilité de 47,8% pour dépister une PE (52).

La mesure s'effectue par voie abdominale ou endovaginale au niveau des artères utérines droites et gauches. Afin de distinguer celles-ci des autres artères, la vitesse systolique doit être supérieure à 60 cm/s (*Figure 4*). La moyenne des IP des deux artères est ensuite calculée (53).

Cependant, l'IP mesuré par voie endovaginale semble supérieur à celui mesuré par voie abdominale. C'est pourquoi, il est nécessaire de préciser comment s'est faite la mesure de l'IP car la voie utilisée influe de manière non négligeable le calcul de risque (54).

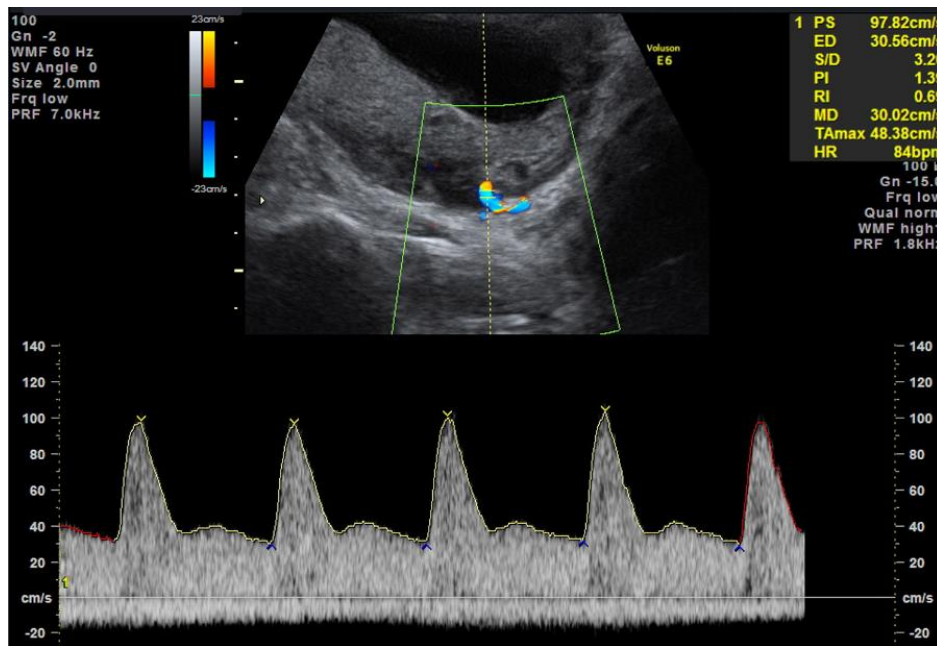


Figure 4: Doppler utérin abdominal au premier trimestre (d'après Sotiriadis et al. 2019)

Les indices représentant la résistance des artères utérines sont présentés en haut à droite de l'image

L'écho-doppler est ainsi un examen non invasif qui constitue un élément supplémentaire permettant d'aiguiller la prise en charge de la femme enceinte dans le but de diminuer la morbidité fœtale et néonatale (55).

2. Evaluation des marqueurs sériques

3.1 Placenta Growth Factor ou PIGF

Le PIGF fait partie des principaux facteurs pro-angiogéniques sécrétés par le syncytiotrophoblaste. Il joue un rôle majeur dans le développement vasculaire du placenta humain mais de faibles concentrations de PIGF ont également été retrouvées au niveau de nombreux autres tissus, notamment dans les poumons, le cœur, la thyroïde, les muscles squelettiques et les os.

En effet, le PIGF est impliqué dans le recrutement des monocytes et macrophages nécessaires à l'angiogenèse (56). Aussi, il améliore l'activité du VEGF en se liant de manière compétitive au récepteur VEGFR-1 (ou Flt-1), permettant au VEGF de se lier ensuite au VEGFR-2 (ou KDR) qui a une activité tyrosine kinase plus forte (57).

En revanche, dans le cas d'une PE, une baisse significative des concentrations circulantes de PIGF ont été mise en évidence par des équipes de chercheurs (Figure 5). Cette baisse serait précoce autour de 13-16 semaines de gestation (58).

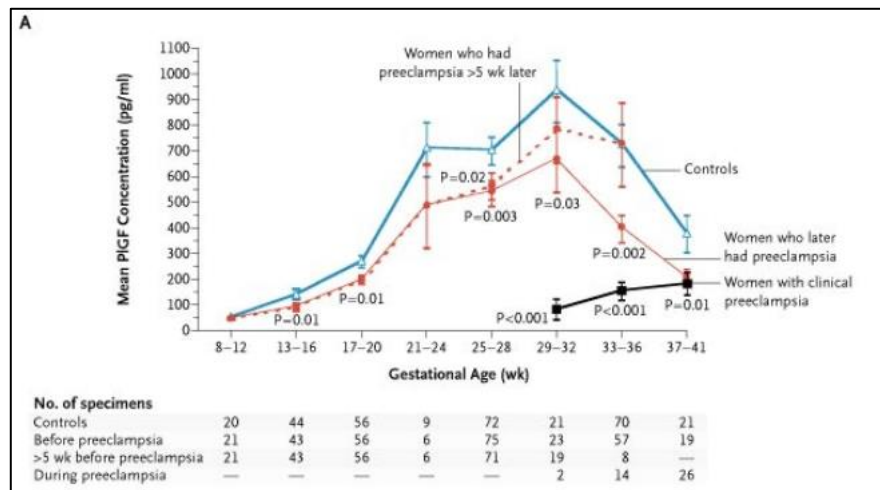


Figure 5: Evolution des concentrations de PIGF pendant la grossesse (d'après Levine et al. 2004)

De même, une hausse importante de sFlt-1 au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse a été rapportée expliquant en grande partie la baisse du PIGF (59) (Figure 6). Cependant, le sFlt-1 n'est pas augmenté précocement ne permettant pas son interprétation dans le calcul de risque au 1^{er} trimestre de grossesse (60).

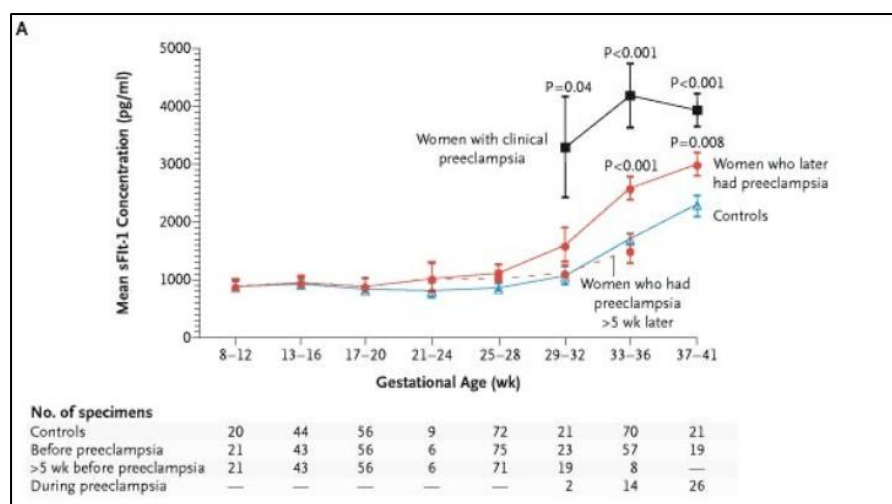


Figure 6 : Evolution des concentrations de sFlt-1 au cours de la grossesse (d'après Levine et al. 2004)

3.1 Pregnancy-associated plasma protein A ou PAPP-A

La PAPP-A en circulation est principalement excrétée par le syncytiotrophoblaste et des preuves solides suggèrent que la PAPP-A est un régulateur clé de la *biodisponibilité* du facteur de croissance à l'insuline (*insuline growth factor* IGF) essentiel à la formation du placenta et à la régulation de la croissance du fœtus (61). Les taux de PAPP-A s'élèvent rapidement durant l'implantation et deviennent maximal en fin de grossesse (62). Depuis plusieurs années, de nombreuses études se sont intéressées au dosage de la PAPP-A et à son rôle dans les complications gestationnelles. Les chercheurs s'accordent à dire que des concentrations diminuées de PAPP-A sont associées à des anomalies de placentation et à plusieurs types de complications (63). En effet, une étude menée par Yaron et al. en 2002 sur 1 622 patientes a démontré qu'une diminution de la PAPP-A en dessous de 0,25 MoM était associée à une augmentation de PE, de RCIU et de fausses couches (64).

Au regard de la mise en évidence de la baisse de ces deux marqueurs chez des patientes ayant présenté une PE, les intégrer dans le calcul de dépistage semblait évident. Toutefois, il existe une influence des caractères maternels, nécessitant ainsi de rendre les dosages en multiple de la médiane (MoM) (65). Le MoM étant obtenu en divisant la concentration mesurée (en UI/L) par une concentration médiane correspondant au même terme de grossesse. Ainsi, 1 MoM correspond à la valeur médiane idéale (66).

Un étude européenne portant sur 7797 grossesses comprenant 157 PE, a mis en évidence une baisse de la PAPP-A de l'ordre de 0,53 MoM et une baisse du PIGF de l'ordre de 0,61 MoM en cas de PE précoce (les baisses étant moindres lors d'une PE tardive) (67).

Ainsi, l'analyse concomitante des paramètres biologique, échographiques et cliniques permet d'explorer de manière globale le retentissement de la dysfonction endothéliale et par conséquent d'établir un résultat de dépistage permettant une prise en charge de la patiente et de son enfant la plus optimale possible.

Aujourd'hui, le CHRU interprète de manière concomitante les données biologiques (PAPP-A et PIGF), échographiques (index de pulsatilité) et cliniques (âge, IMC, origine géographique, antécédents médicaux et obstétricaux personnels et familiaux, parité, consommation de tabac et tension artérielle) permettant ainsi de rendre un résultat de dépistage de PE dans les 24 heures qui suivent la consultation.

3. Etude des profils des femmes enceintes dépistées au CHRU de Tours

Les profils des femmes pré-éclamptiques sont tous différents; cependant, certaines similitudes entre ces dernières ont permis de définir plusieurs facteurs de risques et ainsi établir un algorithme de dépistage fiable.

Aussi, le dépistage de la PE ayant été l'élément central de mon externat au CHU de Tours, il me semblait intéressant de faire une photographie instantanée des profils dépistés au centre de dépistage Pregnant See du CHRU de Tours afin d'étudier cette frontière entre similitudes et différences à l'échelle départementale.

4.1 Méthodes

Le recueil des données s'est effectué via le logiciel « SsdwLab6 » dans lequel ont été sélectionné 249 patientes enceintes dont les critères d'inclusion sont les suivants :

- Entre 18 et 41 ans (inclus)
- Une longueur cranio-caudale (LCC) mesurée à l'échographie T1 entre 45 et 85mm correspondant à un terme compris entre 11 et 14SA.
- Ayant réalisé le dépistage de la PE à Pregnant See au CHRU de Tours entre le 24/09/2021 et le 23/12/2021
- Grossesse de déroulement normal
- Fœtus sans anomalie : ni chromosomique ni morphologique
- Ayant accouché de l'enfant vivant à la maternité de Bretonneau – CHRU de Tours

Toutes femmes mineures ou grossesses pathologiques (hors PE) ainsi que les morts fœtales *in utero* ont été exclues de l'étude.

Concernant les données recueillies, elles sont de l'ordre personnel et sont les suivantes:

- Age
- Poids
- Ethnie
- Antécédent personnel
- Pression artérielle
- Consommation de tabac

- Données échographiques du 1^{er} trimestre
- Valeurs biologiques de PIGF et PAPP-A au 1^{er} trimestre
- Résultats de dépistage et stratégie thérapeutiques mise en place
- Issue de grossesse

Ces données seront conservées et accessibles sur une durée de 2 ans.

4.2 Analyse des données

Parmi les 249 patientes étudiées, l'âge moyen était de 30 ans et la plupart ne fumait pas (205 non fumeuses contre 44 fumeuses). Pour certaines femmes il s'agissait de leur 1^{ère} grossesse (n=82) tandis que pour une autre, il s'agissait de la 9^{ème}. En moyenne, il s'agissait de leur 2^{ème} grossesse (*Tableau 1*). De plus, 20 des femmes étudiées (8%) présentaient un IP supérieur au 90^{ème} percentile (> 2,30).

Variable	Obs.	Min	Max	Moyenne	Ecart-type
Âge	249	18	41	29,960	5,149
Poids (kg)	249	42	208	69,863	18,750
Nombre de grossesse	249	1	9	2,269	1,387
IP moyen	249	0,54	3,38	1,613	0,483
Systole (G et D en mmHg)	249	87	155	112,943	9,828
Diastole (G et D en mmHg)	249	48	101	68,656	8,440
PAPP-A (MoM)	249	0,13	3,86	1,174	0,614
PIGF (MoM)	249	0,21	2,31	1,054	0,392

Tableau 1 : Statistiques descriptives des données récoltées en fonction de différentes variables

Seul 3% des patientes (n=8) présentaient un antécédent de PE et uniquement une d'entre elles a présenté une nouvelle PE pour cette grossesse.

Notons également que les répartitions des valeurs de PAPP-A et de PLGF semblent similaires dans l'ensemble de la population étudiée et sont centrées sur 1 (MoM) (*Figure 7*).

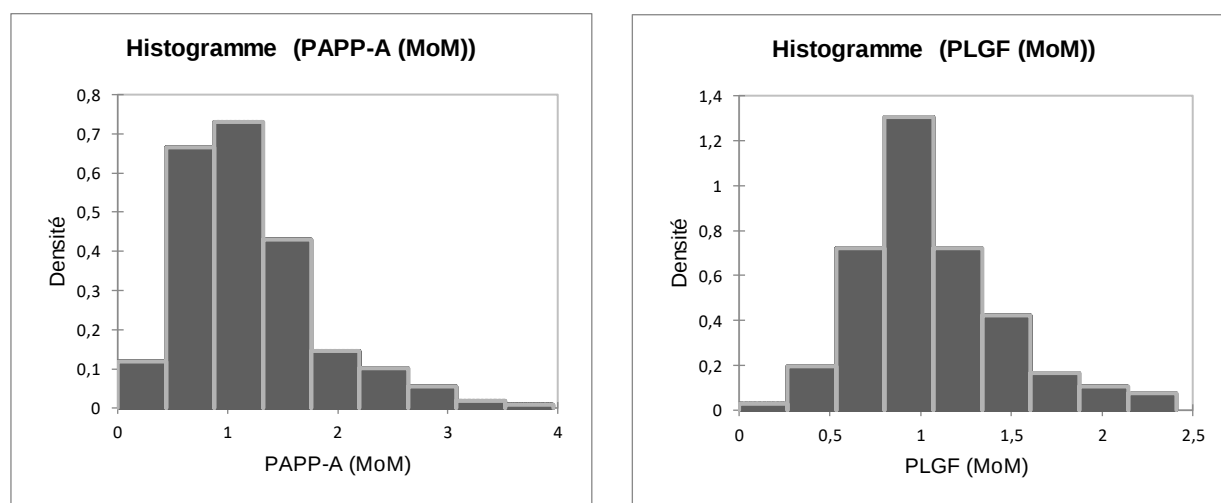


Figure 7 : Répartitions des valeurs de PAPP-A et PLGF dans la population étudiée

Il est considéré que toute valeur supérieure à 2,5MoM est trop élevée et que toutes celles inférieures à 0,5 MoM sont trop faibles. Pour rappel, dans le cas de la PE, la PAPP-A et la PLGF sont diminuées.

Concernant la PAPP-A, la moyenne était de 1,74 MoM avec une écart-type de 0,614 MoM. La valeur minimale était de 0,130 MoM contre 3,860 MoM pour la maximale. Parmi les 249 patientes étudiées, 23 d'entre elles avaient une PAPP-A <0,5 MoM et 2 de ces dernières ont présenté une PE lors de leur grossesse.

La PLGF, était en moyenne de 1,054 MoM avec une écart-type de 0,392 MoM et 13 femmes présentaient une PLGF faible. Parmi elles, 8 femmes ont été considérées à risque de PE et seulement une a réellement fait une PE au cours de cette grossesse.

Ainsi, 22 femmes (8,8%) ont reçu un résultat positif indiquant un risque élevé d'apparition de la PE, bien que seulement 3 d'entre-elles ont de nouveau déclaré une PE au cours de leur

grossesse. Aussi parmi les 227 femmes restantes dépistées « non à risque de faire une PE » (91,2%), 5 ont présenté une PE (*Tableau 2*).

Enfin, bien que le diagnostic de PE n'ait pas été posé, une femme sur les 249 étudiées a manifesté de l'HTA et 3 nouveau-nés ont présenté un retard de croissance *in utero*.

Au total, sur les 249 patientes étudiées, 8 femmes ont présenté une PE (3,2%).

	PE+	PE-	
Risque élevé	3	19	22
Risque faible	5	222	227
TOTAL	8	241	249

Tableau 2: Tableau de contingence (Résultat de dépistage / Survenue de PE)

De ce fait, la spécificité et la sensibilité du test de dépistage ont pu être évaluées.

- Sensibilité : $P(R+)PE+ = \frac{3}{3+5} = 0,375$
- Spécificité : $P(R-)PE- = \frac{222}{222+19} = 0,921$

De même :

- $VPP = \frac{3}{3+19} = 0,136$
- $VPN = \frac{222}{222+5} = 0,978$

Ainsi, seulement 37.5 % des patientes ayant réellement fait une PE ont bien été dépistées à risque et 92,1% des patientes n'ayant pas présenté de PE ont bien été dépistées à faible risque. Aussi, la probabilité que la maladie soit absente lorsque le test est négatif est de 97,8% (VPN), alors que la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif est de 13,6% (VPP).

Les performances actuelles retrouvées dans la bibliographie sont de 48,5 % pour la sensibilité ; de 2,27% pour la VPP et de 99,98% pour la VPN (68).

Il est important de noter que ces résultats semblent biaisés par la prise d'aspirine chez les femmes estimées à haut risque de PE puisqu'en effet, la prise de ce traitement permet de

limiter l'apparition de PE. Cependant, une étude sans ce facteur n'aurait pu se faire à l'échelle utilisée.

En effet, l'observation des données s'étant faite de manière rétrospective sur un faible échantillon de population, l'autorisation d'un tel protocole n'aurait pu être accordé.

Nous avons ensuite analysé les profils des femmes ayant présenté une PE (*Tableau 3*). Sur les 8 femmes ayant fait une PE, 3 d'entre elles sont d'origine africaine. Il s'agissait pour la plupart de leur 1^{ère} grossesse et l'âge des patientes était de 29,5 ans en moyenne. Aucune des femmes pré-éclampsiques ne présentaient de diabète au moment du dépistage. Notons également que sur les 3 femmes ayant eu des grossesses antérieures, seule une d'entre elle a fait part d'un antécédent de PE et dont le diagnostic a de nouveau été posé pour la grossesse étudiée.

Aussi, deux d'entre elle présentaient un IP supérieur au 90^{ème} percentile et une présentait des valeurs biologiques très faible des marqueurs PAPP-A et PIGF très faibles (PAPP-A= 0,25 MoM et PIGF= 0,24 MoM).

Âge	Origine	Fumeuse	Poids (kg)	Diabète	ATCD PE	Nb de grossesse	IP moyen	systole (G et D en mmHg)	diastole (G et D en mmHg)	HTA	PAPP-A (MoM)	PLGF (MoM)	Conclusion dépistage	Kardégic	Terme	PE	poids enfant (g)
28	CAUC	Non	56	Non	Non	1	1,43	107	64	norme	3,86	1,63	Risque faible	Non	40SA	Oui	3090
25	CAUC	Non	93	Non	Non	2	2,28	115	68	norme	0,59	0,56	Risque élevé	Oui	40SA	Oui	3030
37	AFRQ	Non	67	Non	Non	1	1,43	138	85	norme	0,25	0,24	Risque élevé	Oui	35SA	Oui	2200
26	CAUC	Non	85	Non	Non	1	2	130	81	norme	1,92	1,24	Risque faible	Non	29SA	Oui	890
29	CAUC	Non	69	Non	Non	2	1,87	124	65	norme	0,49	0,6	Risque faible	Non	38SA	Oui	2475
32	CAUC	Non	84	Non	Non	1	1,75	103	62	norme	0,71	0,82	Risque faible	Non	39SA	Oui	2905
21	CAUC	Oui	90	Non	Non	1	2,09	144	101	HTA	1,15	0,63	Risque élevé	Oui	37SA	Oui	2550
38	CAUC	Non	90	Non	Non	4	2,68	105	69	norme	0,9	1,13	Risque faible	Non	39SA	Oui	3545

Tableau 3 : Profils des 8 femmes pré-éclamptiques parmi les 249 patientes étudiées au centre de dépistage Pregnant See entre septembre et décembre 2021

Ainsi, grâce aux nombreuses données récoltées ; un test de corrélation de type Pearson a pu être réalisé (*Tableau 4*).

Rappelons qu'un coefficient de Pearson qui présente finalement la covariance standardisée, varie entre -1 et 1 . Un coefficient égal à 1 indique une corrélation linéaire positive entre 2 variables tandis qu'un coefficient égal à -1 indique une liaison linéaire négative : c'est-à-dire que lorsqu'une variable x augmente la variable y augmente (corrélation positive) ou diminue (corrélation négative) dans les mêmes proportions. De plus, un coefficient de 0 suggère qu'aucune relation n'existe entre ces 2 variables (69).

Ainsi, de faibles corrélations existent entre la systole et la diastole avec le risque calculé de PE ($r= 0.353$ et $r=0.353$ respectivement). Autrement dit, plus la systole et la diastole augmente, plus le risque de PE est important donc la présence d'une hypertension augmente le calcul de risque de PE.

De la même manière, il existe un lien linéaire positif entre l'index de pulsatilité et le risque calculé de PE ($r=0.231$). A l'inverse, une diminution de la PIGF entraîne une augmentation du risque de PE ($r=-0.362$). Concernant la PAPP-A, le coefficient de Pearson révèle qu'une diminution du marqueur sérique entraîne une légère augmentation du risque calculé de PE cependant, de façon non significative ($r= -0,100$).

Finalement, bien que l'échantillon étudié soit faible, il est intéressant de constater que les liens existants entre les variables vont dans le sens de la littérature et justifient l'analyse des aspects cliniques échographique et biologiques dans le calcul du dépistage de PE.

Variables	Âge	Fumeuse	Poids (kg)	ATCD PE	Nombre de grossesse	IP moyen	Systole	Diastole	PAPP-A	PLGF	Risque calculé de PE	PE réelle
Âge	1	0,041	0,069	0,030	0,227	-0,172	0,094	0,116	0,077	0,109	-0,009	-0,015
Fumeuse	0,041	1	0,022	-0,025	0,216	0,012	0,032	-0,033	-0,104	-0,001	-0,028	-0,025
Poids (kg)	0,069	0,022	1	-0,051	0,084	0,093	0,396	0,226	-0,020	-0,021	0,181	0,097
ATCD PE	0,030	-0,025	-0,051	1	0,034	-0,105	-0,060	-0,099	0,029	-0,088	0,107	-0,034
Nombre de grossesse	0,227	0,216	0,084	0,034	1	0,098	-0,058	-0,042	-0,008	0,130	-0,120	-0,084
IP moyen	-0,172	0,012	0,093	-0,105	0,098	1	0,000	-0,030	-0,182	-0,216	0,231	0,125
Systole	0,094	0,032	0,396	-0,060	-0,058	0,000	1	0,703	-0,028	-0,132	0,353	0,147
Diastole	0,116	-0,033	0,226	-0,099	-0,042	-0,030	0,703	1	0,012	-0,100	0,353	0,125
PAPP-A (MoM)	0,077	-0,104	-0,020	0,029	-0,008	-0,182	-0,028	0,012	1	0,345	-0,100	0,019
PLGF (MoM)	0,109	-0,001	-0,021	-0,088	0,130	-0,216	-0,132	-0,100	0,345	1	-0,362	-0,094
Risque calculé de PE	-0,009	-0,028	0,181	0,107	-0,120	0,231	0,353	0,353	-0,100	-0,362	1	0,189
PE réelle	-0,015	-0,025	0,097	-0,034	-0,084	0,125	0,147	0,125	0,019	-0,094	0,189	1

Tableau 4 : Résultat des tests de corrélation Pearson sur la population étudiée (les valeurs en gras étant différentes de 0 à un niveau de signification $\alpha=0,05$)

Partie 3: STRATEGIES THERAPEUTIQUES

1. Résultats du test de dépistage et stratégie thérapeutiques envisagées

Dès la fin du 1^{er} trimestre (entre 11 et 14 SA), le risque de développer une PE à une phase ultérieure de la grossesse peut être évalué. Plusieurs modèles de prédiction de PE basés sur les caractéristiques maternelles et les marqueurs biochimiques ont été développés (70). Aujourd'hui, une organisation britannique rend accessible un algorithme sur le site de la *Fetal medicine foundation* (FMF) et permet d'identifier les femmes à haut risque de PE et de les distinguer des femmes à bas risque (71). Plusieurs sociétés commercialisant le dosage du PIGF proposent également leur propre algorithme. Parmi celles-ci, la société Roche® avec les plateformes COBAS® (Système Elecsys®), qui sont utilisées au sein du CHRU de TOURS, propose l'algorithme développé dans le logiciel SsdwLab6. De plus, les sociétés PerkinElmer® et ThermoFisher® proposent également leur propre algorithme.

Pour rappel, le CHRU intègre dans son algorithme les données suivantes : âge et IMC de la mère, origine ethnique, antécédents médicaux et obstétricaux personnels et familiaux, données sur la parité, consommation de tabac et tension artérielle dosage des marqueurs sériques PAPP-A et PIGF au 1^{er} trimestre et l'index de pulsatilité.

Ainsi, un risque supérieur à 1/100, est considéré comme seuil positif d'un haut risque de développer une PE. Les recommandations actuelles de prévention consistent à administrer, chez les femmes dépistées à haut risque, de l'aspirine 160 mg, une fois par jour (72). En effet, d'après l'étude ASPRE, il a été conclu que le traitement par de faibles doses d'aspirine chez les femmes présentant un risque élevé de PE réduit considérablement l'incidence de cette maladie (73). Aussi, un suivi échographique rapproché est recommandé, notamment à 22-27-32-36 SA, ainsi qu'une consultation avec une sage-femme vers 22SA et après 26SA. En revanche, les patientes évaluées à bas risque auront un suivi standard (*Figure 8*).

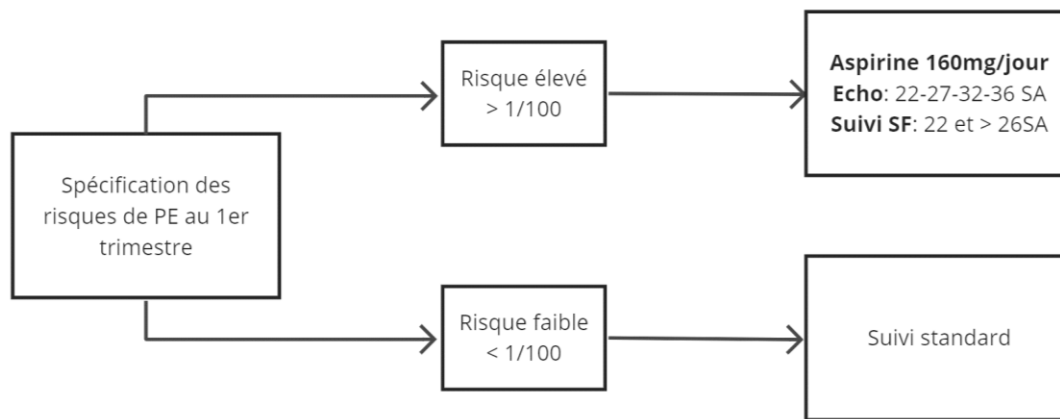


Figure 8: Résumé des stratégies thérapeutiques mises en place suite au dépistage de la PE (selon Roche® 2020)

2. D'un point de vue curatif

A ce jour, lorsqu'une PE se déclare, aucun traitement curatif n'est donné en France, seul le déclenchement de l'accouchement reste préconisé. La prise en charge de la PE est pluridisciplinaire et la surveillance materno-fœtale en hospitalisation est primordiale. Des traitements anti-hypertenseurs tels que la nicardipine (*Loxen®*) ou le labétalol (*Trandate®*) peuvent être prescrits afin d'éviter la survenue de complications liées à une pression artérielle trop élevée. Cependant, la tension artérielle de la mère doit être régulièrement contrôlée car le risque de sur-traiter est d'entraîner une hypoperfusion placentaire avec répercussion sur la croissance fœtale. Aussi, l'administration de sulfate de magnésium pour éviter la survenue d'éclampsie devant l'apparition de symptômes neurologiques et une corticothérapie permettant l'accélération de la maturation fœtale peuvent être envisagés (74).

2.1 Une nouvelle perspective thérapeutique: la tétrahydrobioptérine

En 2022, des chercheurs de l'Inserm, de l'institut Pasteur et du CNRS proposent une nouvelle thérapie, la tétrahydrobioptérine (BH4), testée sur deux modèles de rongeurs (rat et souris). L'administration de BH4 chez les modèles pré-éclampsiques a permis de corriger au niveau maternel la pression artérielle ainsi que l'excès de protéines dans les urines, de corriger le défaut identifié dans les cellules placentaires et le poids fœtal (75).

En effet, des gènes de susceptibilité ont été identifiés comme acteurs du dysfonctionnement des trophoblastes. Parmi-eux, le gène *STOX1*, dont l'isoforme A exprimé est un important facteur de transcription et dont la liaison au promoteur *CTNNA3* augmente l'expression de l' α T-caténine, composant du complexe d'adhésion cellule-cellule. En d'autres termes, la surexpression du gène *STOX 1* implique une réduction de l'invasion des trophoblastes (76). Une étude plus récente, a démontré que la surexpression du gène *STOX 1* au niveau des cellules foeto-placentaires chez des souris transgéniques entraînait une dérégulation des gènes impliqués dans la coagulation, l'hypoxie, le stress oxydatifs et les réactions inflammatoires. Cette étude a révélé que la surexpression de *STOX1* était à l'origine d'un déséquilibre nitro-redox et d'une hyperactivation mitochondriale, siège du stress oxydatif (77). De plus, Collinot et al. ont mis en évidence une restriction de la croissance intra-utérine dès 16,5 jours post-coitus chez des souris transgénique sur-exprimant le gène *STOX1* (78).

Enfin, les isoformes *STOX1* semblent affecter fortement la réponse induite par le marqueur d'hypoxie HIF1 α , ce qui impacte la voie du L-malate liée au fumarase dans le cycle de Krebs induisant la forme inductible de la *monoxyde d'azote synthase* (iNOS), modifiant ainsi les niveaux de NO et entraînant donc un déséquilibre nitro-rédox, une dérégulation de la défense antioxydante et enfin des symptômes de PE. Une activité fumarase insuffisante augmentant les taux de ROS a en effet été observée lors de la surexpression de *STOX1B* (79).

Fort de ce constat, une équipe de l'Institut Pasteur a décidé de poursuivre les investigations à la fois sur des trophoblastes surexprimant *STOX1*, ainsi que sur deux modèles rongeurs de PE, l'un mimant les formes précoces via la surexpression placentaire de *STOX1*, et l'autre mimant les formes tardives de PE par occlusion partielle de l'aorte abdominale basse (79). Les trophoblastes de choriocarcinomes JEG-3 surexprimant *STOX1* ont été transfectés de manière stable, soit avec le vecteur pCMX vide contenant le promoteur CMV (*lignée cellulaire BD3*) considérée comme contrôle négatif, soit avec le vecteur pCMX-STOX1A qui surexprime *STOX1A* (*lignée cellulaire AA6*) ou encore le vecteur pCMX-STOX1B qui surexprime *STOX1B* (*lignée cellulaire B10*).

L'intérêt de cette étude réside ici dans l'implication de la BH4 dans la régulation des effets de *STOX1*. Les résultats de cette étude sont présentés dans le paragraphe suivant.

2.2 Effets de la BH4

2.1.1 La BH4 contrôle les effets de *STOX1* grâce à la régulation iNOS

La surexpression de *STOX1* semble être l'une des origines de la dérégulation de la forme inductible de la *monoxyde d'azote synthase* (iNOS) (79). Il est important de noter que l'iNOS couplée à ses cofacteurs produit seulement du NO, puissant agent vasodilateur, tandis que les NOS non couplées produisent du NO ainsi que des anions superoxydes (O_2^-) suffisants pour former des peroxynitrites et déclencher une réaction inflammatoire (80). Le couplage de celle-ci avec la BH4 afin de contrecarrer ce dysfonctionnement apparaît donc comme l'une des stratégies thérapeutiques privilégiée par les équipes chercheuses. Le mode d'action *in vitro* de la BH4 en tant qu'agent de couplage de la NOS a déjà, par ailleurs, été bien décrit par des chercheurs de l'université de Budapest il y a un vingtaine d'années (81). Ces travaux ont été par la suite repris, notamment par une équipe du centre de recherche d'Oxford (82). Pour évaluer l'intérêt du couplage BH4-iNOS, les chercheurs ont en parallèle réalisé le couplage L-NAME-i NOS. En effet, la *L-NG-nitroarginine* (L-NAME) présente une certaine sélectivité pour l'inhibition de la NOS (83).

Les résultats sont les suivants: les deux traitements (BH4 et L-NAME) ont réduit l'iNOS dans les cellules *STOX1A* (AA6) et *STOX1B* (B10), et ont réduit les ROS mitochondriales initialement élevées dans les cellules *STOX1B* (B10). Cependant, une contradiction est apparue parmi ces résultats. En effet, l'activité antioxydante a également été évaluée. L'activité de la catalase, puissant anti-oxydant, historiquement diminuée dans la PE, s'est montrée ici initialement élevée dans les cellules *STOX1* et a été largement diminuée en particulier par le traitement BH4 (*Figure 9*).

En effet, bien que les niveaux de catalase, testés par immunofluorescence n'aient pas été affectés par la surexpression de *STOX1*, leur activité a cependant augmenté de 11 fois et de 9,6 fois en normoxie dans les cellules *STOX1A* et *STOX1B*, respectivement, par rapport aux cellules témoins. Cette suractivation semble liée aux altérations de l'iNOS et peut s'expliquer par l'approche génétique utilisée par les chercheurs ne permettant pas de mimer complètement les conditions réelles de PE.

Cependant, une diminution de l'activité de catalase a été observé dans cette même étude en conditions d'hypoxie chez les modèles surexprimant *STOX1A*, liant davantage ce facteur à une réponse altérée en cas d'hypoxie.

En revanche, aucune justification n'a été donnée par les chercheurs quant à la diminution de l'activité anti-oxydante à la suite de l'administration de BH4 et de L-NAME. Il aurait donc été préférable de comparer les activités de catalase en condition d'hypoxie (mimant de meilleures conditions de PE), permettant ainsi une meilleure comparaison. De plus, l'équilibre nitro-redox ayant été corrigé par l'administration de BH4, il apparait légitime de se demander si la diminution de l'activité des catalases ne serait finalement pas liée à la diminution des besoins en activité anti-oxydante.

Enfin, notons qu'une diminution du peroxy-nitrite a également été observée dans les cellules *STOX1A* et témoins traitées par BH4.

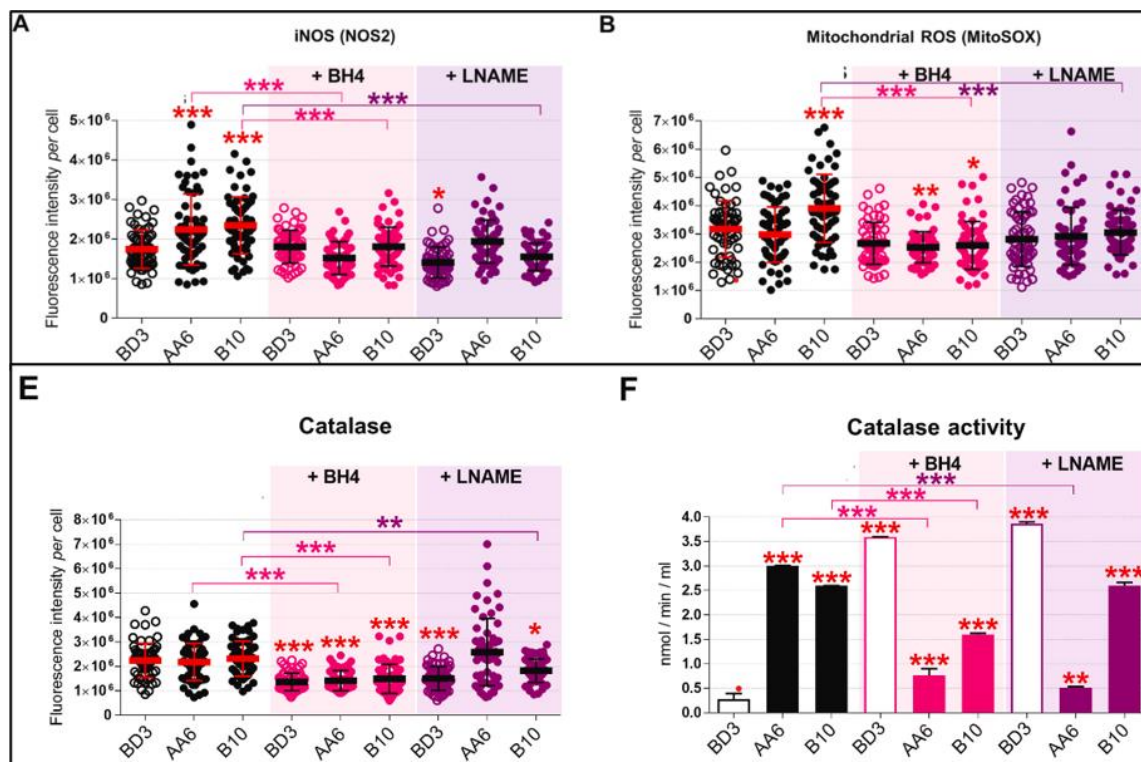


Figure 9: (A) Quantification de l'intensité de fluorescence iNOS/NOS2 reflétant l'iNOS par cellule (B) Quantification de l'intensité de fluorescence de la sonde mitoSOX reflétant les ROS mitochondriales par cellule (E) Quantification de l'intensité de fluorescence de la catalase par cellule. (F) Activité catalase exprimée en nmol/min/ml (d'après Chatre et al. 2022)

2.1.2 La BH4 rétablit l'expression des gènes placentaires dérégulés par *STOX1* *in vivo*

Le déséquilibre *STOX1A/STOX1B* semble affecter l'expression d'un grand nombre de gènes endothéliaux, pouvant conduire à des anomalies placentaires et à une PE associée (84). Ainsi, afin d'évaluer l'impact de la BH4 sur l'expression génique dérégulée par *STOX1* dans le placenta, des souris femelles de type sauvage (*WT*) ont été croisées avec des souris transgéniques mâles sur-exprimant le gène *STOX1A* (*TgSTOX42*). Cette conception génétique conduit ainsi à un phénotype pré-éclampsiques chez les mères formant le premier groupe (*STOX1*). Le deuxième groupe étant constitué par les souris femelles témoins (*Ctrl*). Les placentas de souris ont ensuite été analysés au niveau du transcriptome.

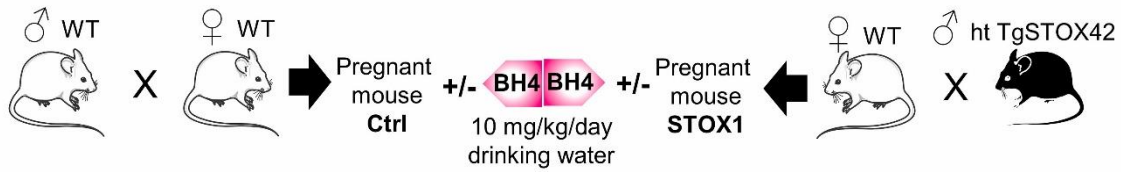
Une forte proportion de gènes impactés par la surexpression *STOX1* a été identifiés. Au total 565 gènes ont été dérégulés (négativement ou positivement) plus de 2 fois entre les placentas contrôles et *STOX1* et l'administration de BH4 a permis pour 84 d'entre eux, de corriger leurs niveaux d'expression à hauteur de 30% de leur expression chez les souris contrôles (*Figure 10*).

Notons que ces gènes jouent un rôle important dans la régulation de la NOS et l'inflammation et semblent également impliqués dans la phosphorylation oxydative et l'activation plaquettaire.

Enfin, à partir de l'analyse de ces gènes, les chercheurs ont également pu mettre en évidence une augmentation de la proportion de cellules trophoblastiques chez les mères traitées par BH4, pouvant ainsi contribuer à une amélioration globale de la fonction placentaire chez les mères traitées par BH4.

A

in vivo model of pre-eclampsia & preclinical trial



BH4-correction of placental STOX1-upregulated genes

BH4-correction of placental STOX1-downregulated genes

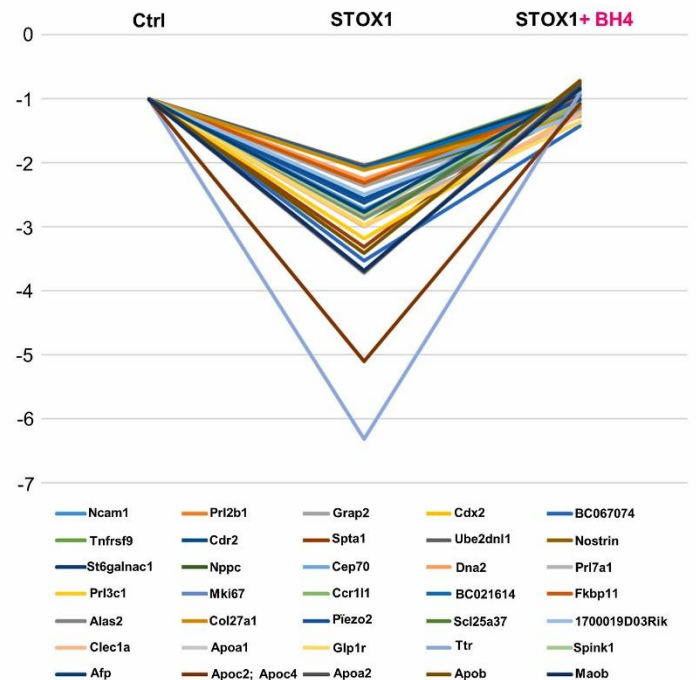
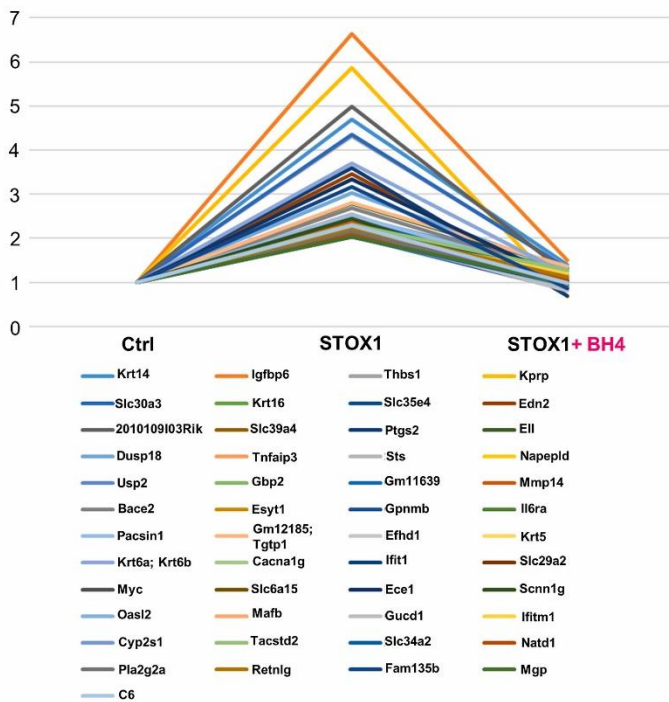


Figure 10: Modèle in vivo de PE et essai préclinique utilisant une supplémentation en BH4 chez des souris enceintes saines et pré éclamptiques. BH4 corrige l'expression des gènes placentaires impliqués dans la physiopathologie de la PE et dérégulés positivement et négativement par STOX1. (d'après Chatre et al. 2022)

2.1.3 La BH4 corrige les symptômes de prééclampsie chez la souris in vivo

En 2019, Miralles et al. s'étaient questionnés sur le mécanisme responsable des conséquences cardiovasculaires indésirables de la PE. Ils ont ainsi accouplé des souris femelles sauvages avec des souris mâles surexprimant *STOX1A* afin d'imiter une PE sévère. L'étude a révélé que les souris pré-éclamptiques présentaient une hypertrophie ventriculaire gauche associée à une fibrose. Les chercheurs ont ensuite procédé à une analyse transcriptomique des cellules endothéliales et ont observé une dérégulation de 165 gènes

impliqués dans l'hypertrophie cardiaque. Les gènes régulés positivement dans les cellules endothéliales étaient associés à l'inflammation et au stress des cellules. Les souris exprimant *STOX1A* semblaient également avoir une pression artérielle élevée et présentaient une protéinurie, une fibrose rénale et une hypertrophie endothéliale (85). Les chercheurs de l'Inserm, de l'institut pasteur et du CNRS se sont à leur tour demandé si le traitement par BH4 *per os* serait bénéfique contre l'hypertension gestationnelle, la protéinurie et l'hypertrophie cardiaque ; trois symptômes majeurs de la PE.

L'hypertension gestationnelle, développée dès 5,5 jours après le début de la gestation chez les souris pré-éclamptiques, a été contrôlée par le traitement de BH4 qui, par ailleurs, n'a pas modifié la PA chez les souris sauvages (*Figure 11A*). Concernant la protéinurie, la BH4 a permis de prévenir la protéinurie en diminuant le rapport albumine/créatinine dans les urines chez les souris pré-éclamptique sans affecter ce rapport chez les souris sauvages (*Figure 11B*). De plus, l'hypertrophie cardiaque (évaluée comme le rapport entre le poids du cœur et la longueur du tibia) a fortement augmenté chez les souris pré-éclamptiques (n=4), cependant le traitement par BH4 a permis de diminuer ce rapport chez les souris exprimant *STOX1* (n=6) et ainsi de prévenir l'hypertrophie (*Figure 11C*). Au-delà de la diminution du poids du cœur, l'étude a mis en évidence une réduction de l'épaisseur du septum interventriculaire. D'autres paramètres ont également été corrigés par la BH4 : augmentation des performances myocardiques, augmentation du débit ventriculaire droit et diminution de la vitesse moyenne des artères rénales (*Figure 11D*). Enfin, à terme, les placentas ont été pesés et ont révélé une diminution du poids placentaire chez les souris *STOX1*, ce qui a pu être corrigée par le traitement à la BH4 (*Figure 11E*).

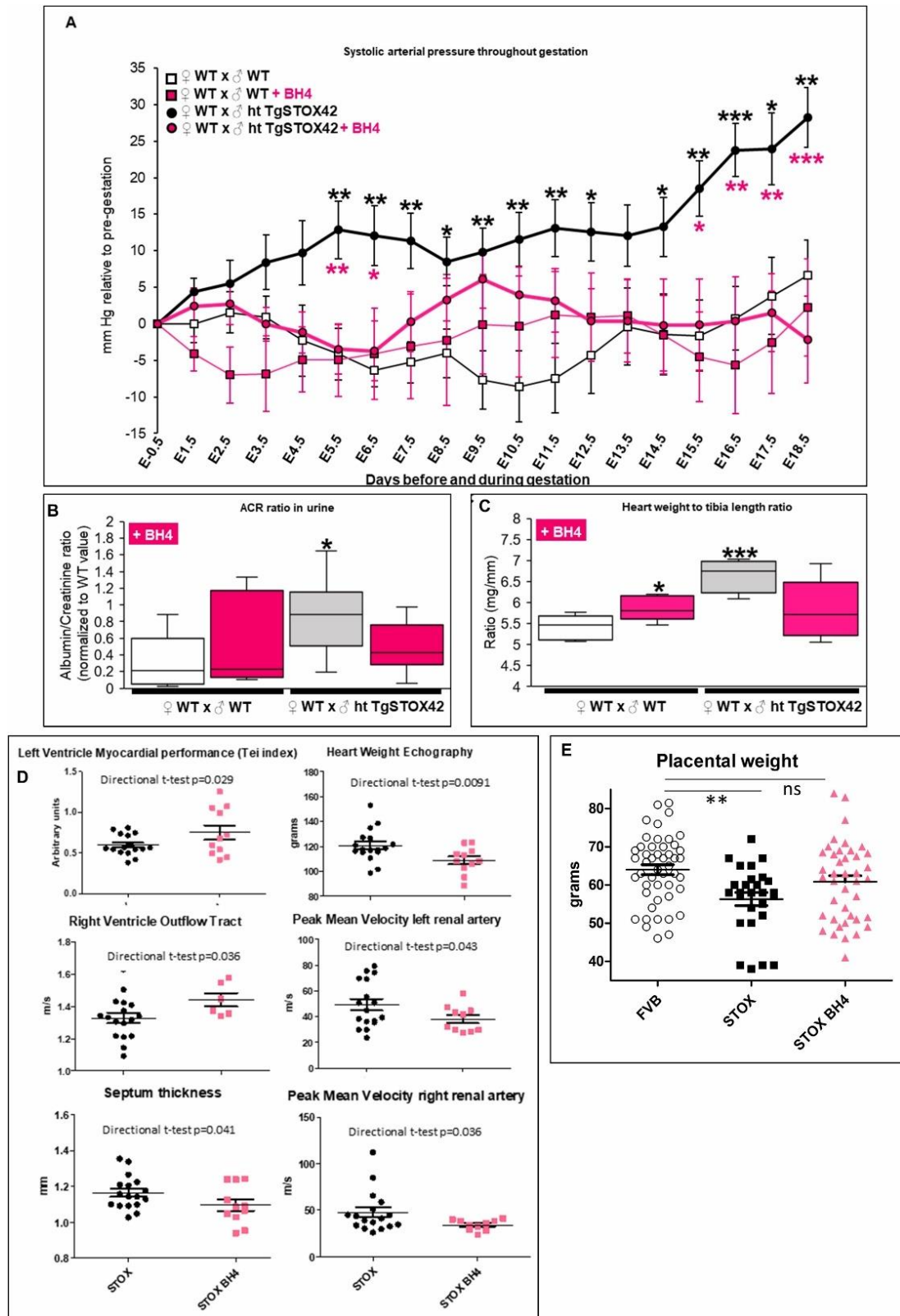


Figure 11 : (A) Pression artérielle systolique tout au long de la gestation exprimée en mm Hg par rapport à la pré-gestation (B) Rapport albumine/créatinine en fin de gestation (C) Rapport poids du cœur (mg)/longueur du tibia (mm) (D) Paramètres échographiques des souris comparant les souris STOX1 et les souris STOX1 traitées avec BH4 (E) Poids placentaire chez des souris porteuses de fœtus transgéniques traités ou non par BH4 (d'après Chatre et al. 2022)

2.1.4 La BH4 prévient le RCIU chez le rat *in vivo*

Dans le but de vérifier le rôle de la BH4 dans l'apparition de RCIU, les chercheurs ont travaillé sur un modèle de perfusion placentaire réduite mimant une PE tardive (*RUPP*) et un groupe contrôle (*Sham*). La BH4 a ensuite été administré aux modèles *RUPP* du 13^{ème} au 18^{ème} jour de gestation. Le nombre total de rats était de 13 pour le groupe contrôle, de 15 pour le groupe *RUPP*, de 6 pour le groupe *RUPP* + BH4 3,5 mg/kg/jour et de 3 pour *RUPP* + BH4 7 mg/kg/jour. (79). Une diminution du poids fœtal de $2,34 \pm 0,29\text{g}$ (*contrôle*) à $2,22 \pm 0,25\text{g}$ a été observée chez le modèle mimant une PE tardive (*RUPP*) et le traitement de 3,5mg/kg/jour de BH4 a permis de compenser largement cette perte de poids voire même de gagner du poids (poids moyen de $2,54 \pm 0,3\text{ g}$ après). En revanche, l'administration de BH4 à une dose plus élevée (7mg/kg/jour) est apparue délétère (*Figure 12C*). Ces observations étaient cohérentes avec le poids placentaire qui a été partiellement corrigé avec BH4 (3,5mg/kg/jour), mais aucune différence n'a été trouvée en ce qui concerne l'efficacité placentaire (*Figure 12D*).

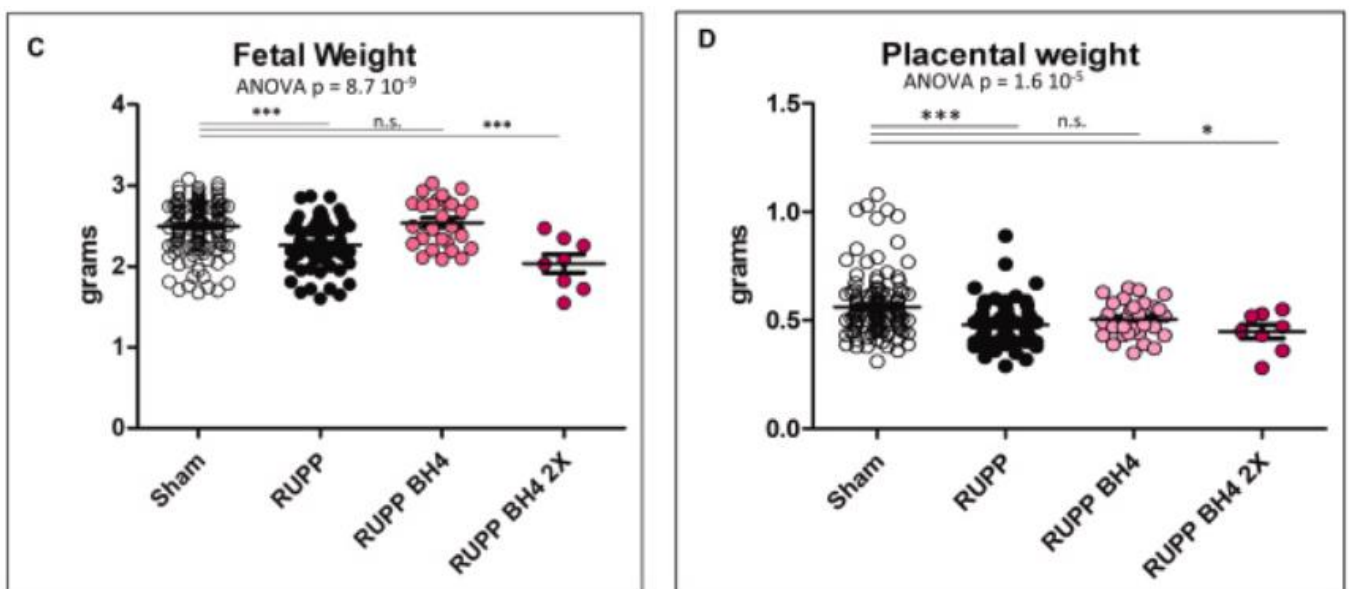


Figure 12 : (C) Poids fœtaux analysé chez les rats *RUPP* avant et après administration de BH4 (D) Poids placentaires analysé avant et après administration de BH4 (d'après Chatre et al. 2022)

En conclusion, le traitement par BH4 augmente le couplage de l'iNOS, inversant ainsi cette voie en plusieurs étapes dépendante de *STOX1A in vitro*, restaurant ainsi l'expression génique dérégulée par *STOX1* dans le placenta et traitant les principaux symptômes de la PE *in vivo*. Dans le modèle animal expérimental indépendant de *STOX1 (RUPP)*, le traitement s'est également montré efficace pour corriger les effets de RCIU. Ces découvertes suggèrent ainsi que la BH4 ou la combinaison de la BH4 à l'aspirine pourraient être à l'avenir l'une des stratégies thérapeutiques les plus efficaces vers une protection complète contre les symptômes de la PE (79).

Cependant, bien que certaines études aient déjà démontré qu'une déficience de BH4 entraînait des caractéristiques de la PE, ces résultats n'en sont qu'au stade de recherche et n'ont encore jamais été testés sur une population humaine(86). Alors que la PE reste un enjeu de santé publique majeur dans la prise en charge de la grossesse, il est légitime de se demander si le passage du préventif vers le curatif est à notre portée en 2024.

3. D'un point de vue préventif

Pour rappel, la PE se caractérise, entre autres, par le déséquilibre de la balance prostacycline/thromboxane A2 favorisant la vasoconstriction. En effet, en plus de ses propriétés pro-adhésives et pro-agrégantes, le thromboxane A2 produit par les plaquettes est responsable d'une vasoconstriction et d'une induction du remodelage vasculaire (87). Cependant, l'usage de l'aspirine (*acide acétylsalicylique*) à faible dose semble inhiber la sécrétion de thromboxane A2 sans modifier la sécrétion de prostacyclines endothéliale, favorisant ainsi une vasodilatation (88).

L'aspirine est donc à ce jour l'antiagrégant plaquettaire préconisé par les sociétés savantes (NICE et ACOG) dans la prévention de la PE.

3.1 L'acide acétylsalicylique 160mg

Les prescriptions d'aspirine en pratique obstétricale se multiplient dès la fin des années 90 et de nombreuses études au sujet de son rôle dans la prévention de la PE sont menées. Les premières constatations de l'efficacité de cet anti-agrégant plaquettaire assimilé à la classe des anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) ont été publiées par Beaufils et ses collaborateurs en 1985. Dans cette étude, il est montré que la prévalence de la PE était significativement réduite dans le groupe recevant 150mg d'aspirine et 300mg de dipyridamole (un autre anti-agrégant plaquettaire) par jour (n=0/48) par rapport au groupe témoin non traité (n=6/45) (89).

En 2017, l'étude ASPRE (*Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention*), menée au Royaume-Uni, en Espagne, Belgique et Italie, a évalué la réduction de l'incidence de la PE en cas de traitement prophylactique par d'aspirine 150mg/jour au 1^{er} trimestre de grossesse chez les patientes à risque élevé de PE. L'étude prospective portant sur plus de 25000 grossesses a opposé un premier groupe, composé de femmes enceintes évaluées à risque élevé de PE et recevant 150mg/jour d'aspirine, à un deuxième groupe composé de femmes témoins également à risque élevé de PE, recevant un placebo. Cette étude a été menée en double aveugle avec un début de traitement entre 11 à 14 SG et un arrêt à 36 SG. Une diminution de 62% de l'incidence de la PE a été observée dans le groupe aspirine (90).

Askie et al. avaient déjà mis évidence en 2007, à travers une méta-analyses incluant 37 000 patientes, un bénéfice plus marqué en cas de traitement par aspirine avant 20 SA et lorsque la posologie était supérieure ou égale à 75mg/jour (91). Aujourd'hui, il est clairement démontré que les bénéfices de l'aspirine initiée avant 16 SG sont supérieurs aux bénéfices modestes ou absents de l'aspirine instauré après 16SG (92).

Ainsi, en France, en 2023, la prévention de la PE par aspirine 160mg/jour est indiqué chez les patientes présentant un risque élevé de PE et doit être institué entre 12 et 14 SA (avant 20SA) et ce jusqu'à 35SA (93).

3.1.1 Mécanisme d'action

L'acide acétylsalicylique est connu pour ses propriétés inhibitrices de la chaîne inflammatoire. Le thromboxane A₂ est synthétisé à partir de l'acide arachidonique et libéré par les phospholipides membranaires, après action successive des cyclooxygénases (COX1 et COX2) et de la thromboxane A₂ synthase. La COX possède deux sites catalytiques : le premier a une activité cyclo-oxygénase, qui transforme l'arachidonate en prostaglandine G₂ et le second a une activité peroxydase, qui transforme la prostaglandine G₂ en prostaglandine H₂. La prostaglandine H₂ est ensuite transformée en thromboxane A₂ par le thromboxane A₂ synthase (94).

L'acide acétylsalicylique est quant à lui métabolisé en acide salicylique qui induit l'acétylation d'une sérine au cœur de la COX empêchant sa liaison à l'acide arachidonique. Le site actif de liaison à l'acide arachidonique étant bloqué par l'acide salicylique, la production en chaîne de thromboxane A₂ devient impossible (*Figure 13*). Notons que l'aspirine est un inhibiteur préférentiel de la COX1 pour laquelle elle a une affinité 150 fois supérieure à celle pour la COX2 et que sa durée d'action est égale à 7 jours, durée de vie d'une plaquette (95).

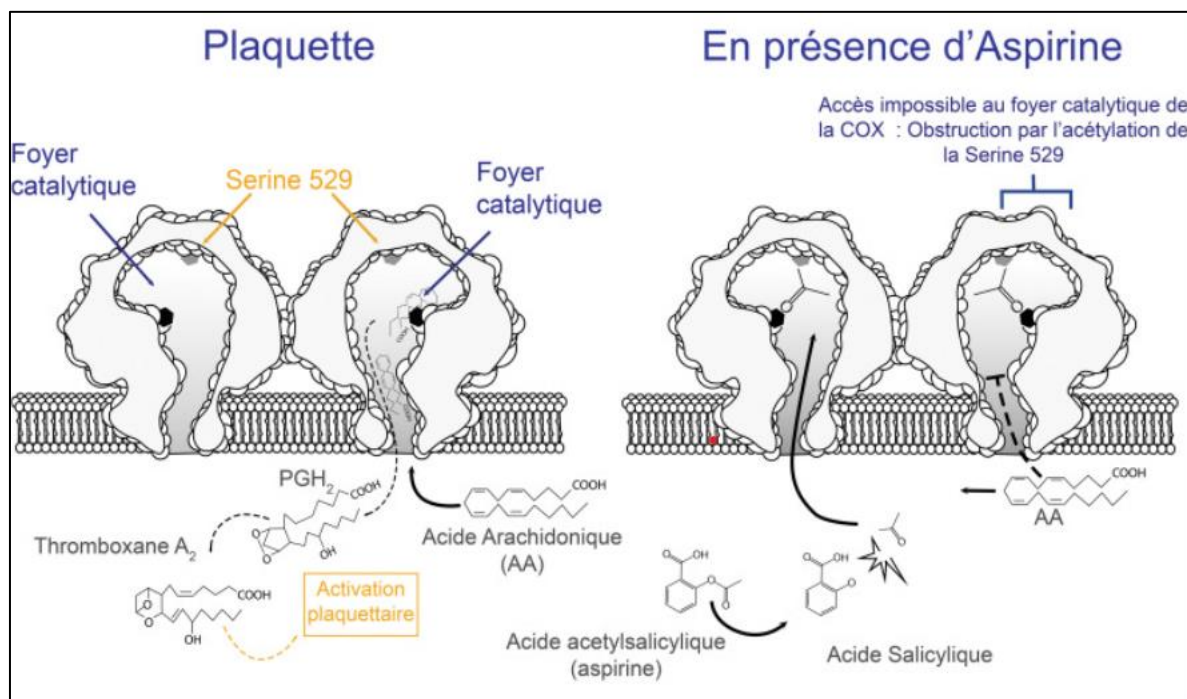


Figure 13: mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique (d'après Atallah et al. 2019)

Sibai et al. ont révélé que des doses d'aspirine allant de 60mg/jour à 80mg/jour diminuaient la production de thromboxane A2 dans plus de 90% des cas après quelques jours de traitement (96). Une autre équipe a démontré que l'administration d'aspirine 60mg/jour limitait les accouchements prématurés et était associé à un poids de naissance plus important par rapport au groupe témoin (97). Son utilisation permettrait de réduire de 15% le risque de PE chez les patientes à haut risque; de 8% le risque d'accouchement prématuré et de 14% le risque de décès fœtal ou néonatal (98). Cependant ces bénéfices semblent être particulièrement vrai chez les patientes présentant un faible antécédant obstétrical lors de grossesse antérieure (99).

Des chercheurs français se sont également intéressés au rôle de l'aspirine sur les symptômes de PE induits par l'expression foeto-placentaire de *STOX1*. Comme vu précédemment, *STOX1* est à l'origine d'un déséquilibre nitro-rédox et d'une dérégulation de la défense antioxydante entraînant les symptômes de PE. Pour cela, des souris femelles de type sauvage croisées avec des males surexprimant le gène *STOX1* ont été traitées avec de l'aspirine à faible dose *per os* pendant toute la gestation, au même titre que les femelles de contrôle ne surexprimant pas *STOX1*.

L'étude a démontré que l'aspirine permet de limiter l'apparition d'hypertension et de normaliser le rapport albumine/créatinine au milieu et en fin de gestation (100).

De plus, des connaissances plus récentes ont évalué l'effet de l'aspirine sur la sécrétion des facteurs angiogéniques et ont démontré qu'en conditions d'hypoxie, l'aspirine inhibait l'expression de sFlt-1 dans le trophoblaste humain, rétablissant ainsi une activité pro-angiogénique *in vitro*. Bien que le mécanisme d'action soit encore incompris, la réponse de sFlt-1 à l'aspirine semble être patient et dose-dépendant (101).

Il est ainsi défini que l'aspirine permet la prévention secondaire de la PE chez les patientes à haut risque, notamment celles présentant un antécédent de PE. Il est donc compréhensible que la stratégie basée sur le dépistage combiné de la PE au 1^{er} trimestre associée à l'administration d'aspirine à faible dose ait été celle adoptée pour les raisons d'efficacité et de faisabilité évoquées.

3.2 Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la pré-éclampsie

3.2.1 Délivrance de l'aspirine

L'aspirine étant assimilée à un anti-inflammatoire non stéroïdien, le rôle du pharmacien se définit par contrôler sa délivrance et ses différentes interactions médicamenteuses, surveiller et signaler les effets indésirables et veiller à son bon usage. Le pharmacien d'officine est un réel acteur de santé puisqu'il participe à la bonne prise en charge du patient. Son expertise conduit à la sécurisation de la délivrance du Kardégic®. En effet, le pharmacien doit s'assurer que le bon médicament sera administré au bon patient, à la bonne dose, au bon moment et par la bonne voie. Enfin, par sa disponibilité, le pharmacien est un praticien de proximité lui permettant de fournir à ses patients une écoute attentive, faisant de lui le maillon clé du système de santé.

Aujourd'hui, en France, l'utilisation d'aspirine 160mg dans la prévention de la PE est hors AMM (*Autorisation de Mise sur le Marché*). En effet, les indications du Kardégic® 160mg sont les suivantes : prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmé, réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire et prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une fibrillation auriculaire pour lesquels le traitement par antivitamine K est contre-indiqué ou non indiqué, après examen du rapport bénéfice/risque (102).

Bien que l'indication soit hors AMM, il n'en reste pas moins que la prise d'aspirine 160mg expose le fœtus à différents événements indésirables. Cependant, les données concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour sont à l'heure actuelle insuffisantes. En conséquence, les recommandations qui s'appliquent à ces doses sont celles préconisées par les RPC pour les doses supérieures à 500 mg. En effet, au 1er trimestre, le risque absolu de malformation cardiovasculaire est passé de moins de 1 % dans la population générale à approximativement 1,5 % chez les personnes exposées aux AINS (103). Des associations entre la prise d'aspirine et l'augmentation d'anencéphalie, microphthalmie, syndrome de la bande amniotique et fente palatine ont également été observées (104). Cependant, ces résultats restent controversés puisqu'une étude prospective portant sur 50 000 grossesses n'a pas révélé de malformations associées à la

prise d'aspirine (105). Enfin, une étude cas-témoins sur le gastroschisis a révélé que les grossesses affectées étaient davantage exposées à l'aspirine ou à l'ibuprofène (106).

De plus, des oligoamnios ont été signalés in utero dès la 12^{ème} SA lors de traitement par aspirine. Effectivement, le volume de liquide amniotique qui fournit un coussin protecteur et aide au développement des poumons, du système digestif et des muscles du bébé est trop faible. La FDA (*Food and drug administration*) décrit un risque d'anomalies rénales entraînant un faible niveau du liquide amniotique avec la prise régulière d'aspirine pendant la grossesse. Parmi les 35 cas de faibles niveaux de liquide amniotique ou de problèmes rénaux signalés à la FDA jusqu'en 2017, tous étaient graves. Deux nouveau-nés décédés souffraient d'une insuffisance rénale et ont présenté un faible niveau de liquide amniotique lorsque leurs mères prenaient des AINS pendant leur grossesse, trois autres souffraient d'insuffisance rénale sans que le liquide amniotique soit bas. Les faibles niveaux de liquide amniotique ont commencé dès la 20^e semaine de grossesse. Dans 11 cas où de faibles niveaux de liquide amniotique ont été détectés pendant la grossesse, le volume de liquide est revenu à la normale après l'arrêt du traitement par AINS (107).

Enfin, l'utilisation d'inhibiteur de prostaglandines synthase à l'approche du terme, pourrait provoquer une fermeture ou une constriction du canal artériel fœtal, entraînant une hypertension pulmonaire ainsi qu'une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero* (108,109). En conséquence, la RCP contre-indique l'utilisation de l'aspirine à partir de 24SA. Cependant, il est crucial de garder en tête que la prévention de PE, qui s'effectue avec un dosage bien inférieur au dosage cité dans les études ci-dessus, présente des bénéfices attendus supérieurs aux risques encourus puisque l'absence de traitement préventif exposerait la mère et son enfant à des complications souvent bien plus sévères qu'en présence de traitement.

D'un point de vue pharmacocinétique, il est important de noter que les changements physiologiques qui surviennent pendant la grossesse chez la mère peuvent entraîner des altérations de la réponse aux médicaments chez la mère. En effet, les paramètres pharmacocinétiques se trouvent modifiés: l'absorption est marquée par la diminution de la motilité intestinale entraînant un temps de vidange gastrique et intestinal beaucoup plus

long, ainsi qu'une augmentation du pH gastrique, entraînant ainsi une diminution d'absorption des acides faibles. De la même manière, le volume plasmatique augmente d'environ 50 %, entraînant une dilution des médicaments.

À l'inverse, l'albumine est diminuée pendant la grossesse, permettant l'augmentation de la fraction libre et donc de la biodisponibilité. La métabolisation est quant à elle très impactée par la grossesse, certains cytochromes voient leur activité diminuer (c'est le cas du CYP1A2 et CYP3A4), tandis que d'autres ont leur activité augmentée (comme le CYP2C9). Enfin l'augmentation du débit rénal et du débit de filtration glomérulaire pendant la grossesse, entraîne une augmentation de l'excrétion de la fraction libre des médicaments éliminés par cette voie (110).

Lors d'une administration orale d'aspirine, le médicament est massivement résorbé au niveau de l'estomac et du duodénum (80 à 100 %) puis hydrolysé partiellement au niveau de la muqueuse intestinale. Le pic plasmatique est atteint en 20 minutes à 2 heures pour les formes solubles. L'aspirine a un volume de distribution de 0,115 à 0,2 L/kg et diffuse dans la majorité des tissus et des fluides corporels. Toutefois, le Kardegic® se lie peu aux protéines plasmatiques (33 % pour des taux sériques de 120 pg/mL) traduisant une bonne biodisponibilité. Le caractère saturable de la glucuroconjugaison sur la fonction acide de l'acide salicylique, et la glucuroconjugaison sur la fonction phénol, est responsable d'une cinétique d'accumulation dont il y a lieu de tenir compte lors de traitements prolongés à posologies élevées. Enfin, l'ensemble des métabolites, dont les demi-vie d'élimination sont courtes (2 à 3 heures), sont éliminés par voie rénale (111).

En 2003, une équipe espagnole a réalisé une étude randomisée en double aveugle auprès de 341 femmes enceintes (dont 181 primipares) réparties au hasard dans 1 des 6 groupes possibles selon le traitement (soit placebo, soit aspirine, 100 mg/jour, à partir de 12 à 16 semaines de gestation). L'heure du traitement variait selon les groupes : au réveil, 8 heures après le réveil ou avant le coucher. La tension artérielle a été automatiquement surveillée pendant 48 heures consécutives toutes les 4 semaines à partir du jour du recrutement jusqu'à l'accouchement, ainsi qu'à la puerpéralité. Une réduction de la pression artérielle était statistiquement significative lorsque l'aspirine était administrée 8h après le lever et

dans une plus grande mesure au coucher (112). Ces résultats ont été ensuite repris et confirmé de nouveau par Bonten et al. en 2015 (113,114).

Ainsi, le rôle du pharmacien est de recommander la prise du Kardégic® 160mg le soir et de conseiller sa prise dans un grand verre d'eau. Le pharmacien a également obligation d'informer la patiente du risque de saignement et d'encourager sa surveillance. Au vu de ses effets indésirables au niveau de la sphère digestive, il est conseillé de prendre le sachet pendant le repas. Dans le cas où le patient oublie une prise, *l'Observatoire des Médicaments, des médicaux et des Innovations Thérapeutiques* ou Omedit conseille de ne pas reprendre une dose pour compenser (115).

L'aspirine ne doit pas être utilisée dans les situations suivantes (116) :

- En cas d'antécédent d'allergie aux médicaments de la même famille ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- En cas d'ulcère de l'estomac ou du duodénum
- En cas de risque hémorragique (règles, prédisposition aux saignements...)
- En cas d'insuffisance hépatique sévère
- En cas d'insuffisance rénale sévère (DFG< 30 mL/min)
- En cas d'insuffisance cardiaque non contrôlée par un traitement

Le pharmacien se doit également de sensibiliser la patiente aux différentes interactions possibles avec d'autres anti-inflammatoires en prise ponctuelle (normalement déconseillés avant 24 SA et contre-indiqués après 24SA). En effet, une augmentation du risque hémorragique peut-être attendue. Enfin, les topiques gastro-intestinaux (Maalox®, Topaal®..) interfèrent avec l'effet du Kardégic® et en diminue son activité, il est donc conseillé de les prendre à distance de toute prise de médicaments (à savoir 2 heures) (115).

3.2.2 Conseils associés

Sur la base de la compréhension du rôle physiopathologique du stress oxydatif dans la PE, des études portant sur la stratégie d'intervention combinée de supplémentation en vitamine E et en vitamine C pour prévenir la PE ont été menées (117). En 1999, des essais concernant l'apport d'antioxydants durant la grossesse chez les femmes à risque de PE ont rapporté une réduction de 21% de la PE (118). Cependant, en 2006, Rumbold et al. ont publié un essai randomisé sur 1877 patientes concernant l'apport de vitamines C et E versus placebo chez des patientes primipares. Ils ont montré que la consommation de vitamines C et E dès le 1er trimestre ne permettait pas de diminuer le risque de PE (RR = 1,20 [IC 95 % 0,82 à 1,75]) (119). Ces antioxydants, utilisés seuls selon les méthodologies évaluées par cet essai, n'auraient donc pas d'efficacité en cours de grossesse pour diminuer le risque de PE.

La vitamine D, au-delà de sa fonction classique dans l'homéostasie du calcium, a suscité un intérêt considérable ces dernières années. En effet, la contribution la plus importante de la vitamine D pendant la grossesse est d'augmenter l'absorption du calcium et le transport placentaire du calcium. Toutefois, la vitamine D régule également le système immunitaire et inhibe l'inflammation en limitant les cytokines inflammatoires. Des études ont relevé une diminution de vitamine D chez les patientes présentant une PE (120). En 2009, une étude norvégienne sur 23 423 primipares a montré une réduction de 27 % du risque de PE chez les patientes recevant 400 à 600 UI/j de vitamine D en comparaison aux patientes non supplémentées (121). Bien qu'il n'y ait pas officiellement de recommandation sur la supplémentation de la vitamine D, il pourrait être intéressant de suggérer une première dose de vitamine D dès le 1er trimestre en plus de la recommandation actuelle de donner 100 000 UI au 6e mois, notamment chez les patientes à risque de PE (122,123).

Récemment, la revue Cochrane publiée sur les études sur la supplémentation en vitamine D a rapporté que les femmes recevant une supplémentation en vitamine D présentaient un risque plus faible de PE, mais avec une significativité limite (RR=0,52 [IC 95% 0,25 à 1,05]), alors qu'une supplémentation combinée en vitamine D et en calcium réduisait considérablement le risque de PE (RR= 0,51 [IC 95% 0,32 à 0,8]) (124).

Sur le plan physiopathologique, il a été démontré qu'un faible apport de calcium était responsable d'une stimulation de la sécrétion d'hormones parathyroïdiennes et de rénine. Ainsi, une carence en calcium entraîne une augmentation du calcium intracellulaire au niveau des cellules musculaires lisses et conduit à une vasoconstriction observée aussi au niveau des artères utérines (125). Des études portant sur 13 essais et 15 730 femmes ont montré que la supplémentation en calcium à dose supérieure ou égale à 1g par jour en cours de grossesse permettait de diminuer le risque d'hypertension gravidique ($RR = 0,65$ [IC 95 % 0,53–0,81]) et le risque de PE ($RR = 0,45$ [IC 95 % 0,31–0,65]). Les effets bénéfiques les plus notables du calcium en cours de grossesse étaient lorsque les apports calciques de base des patientes étaient faibles et lorsque les patientes étaient à haut risque de PE (126). Toutefois, il convient de rester prudent sur la supplémentation en calcium puisque l'excès de calcium (1,5 g/j) pourrait être nocif pour la santé (déminéralisation osseuse postnatale, risque d'infarctus du myocarde, de HELLP syndrome...) (127,128).

Ainsi, de nombreuses études sur la prévention de la PE ont été menées. Il est important de retenir que les antioxydants ne doivent pas être nécessairement prescrits et que la vitamine D n'est pour le moment pas recommandée. D'autres études doivent cependant être menées car sa supplémentation pourrait avoir une efficacité. Quant au calcium, il est recommandé de supplémenter les populations à risque de PE dont les apports en calcium sont faibles (129).

DISCUSSION

1. Etude RansPRE

Il existe aujourd'hui plusieurs algorithmes de dépistage, cependant l'enjeu de demain est de dépister tout le monde de la même manière. L'évaluation de la rentabilité d'un tel dépistage nécessite ainsi une étude médicoéconomique, au risque d'augmenter injustement le taux de faux positifs à traiter et d'exacerber la consommation de soins, de consultations et d'hospitalisations.

Cette étude menée par le professeur Tsatsaris et ses équipes regroupe 21 maternités réparties dans 17 villes de France dont celle de Tours (CHRU Hôpitaux de Tours : Hôpital Bretonneau).

Récemment, l'étude ASPRE a évalué l'impact de l'aspirine chez des patientes identifiées à haut risque de PE sur la base du test FMF (algorithme permettant d'identifier les femmes à haut risque de PE et de les distinguer des femmes à bas risque) mais n'a cependant pas démontré l'intérêt d'un dépistage systématique de PE et de la prise d'aspirine dans la population générale. En effet, la mise en œuvre d'un tel programme national de dépistage chez les femmes enceintes peut induire de l'anxiété supplémentaire ainsi que des événements indésirables, notamment plus d'hospitalisations, plus d'échographies, plus de consultations. Ce programme de dépistage est également associé à une augmentation des coûts de santé directs et indirects (130).

L'étude RANSPRE est donc le premier essai à tester l'impact du dépistage de la PE au 1er trimestre associé au traitement à l'aspirine des femmes enceintes dépistées à risque sur les résultats de santé périnatale et maternelle.

Les équipes de chercheurs se sont ainsi accordés sur un critère de jugement principal défini par un critère composite comprenant au moins l'un des éléments suivants : mortalité périnatale (mort-naissances après 20SA ou décès néonatal dans les 7 jours suivant la vie), prématurité (< 34 SA) ou poids de naissance inférieur au 3ème percentile pour l'âge gestationnel.

Bien que l'objectif premier de cette étude est d'analyser l'impact du dépistage sur l'incidence de la morbidité périnatale sévère, il en ressort tout de même quelques objectifs secondaires (131) :

- Évaluation de l'impact du dépistage de la PE au 1er trimestre sur l'incidence de la PE, l'incidence des composantes de la morbidité maternelle modérée et sévère et l'incidence des composantes de la morbidité périnatale modérée et sévère
- Evaluation de l'impact du dépistage de la PE au 1er trimestre sur les événements indésirables potentiels (iatrogénie, surmédicalisation, état de satisfaction et d'anxiété des femmes)
- Évaluation de l'impact économique du dépistage de la PE sur les coûts

L'étude prévoit d'inclure 14 500 femmes sur une durée d'inclusion de 24 mois. Toute femme enceinte au 1er trimestre de la grossesse est éligible si sa grossesse est mono-fœtale et évolutive (entre 11 et 14 SA) si elle est majeure et si elle possède une couverture assurance maladie (y compris l'AME). Un antécédent de PE lors d'une précédente grossesse et une contre-indication à l'aspirine sont des critères de non-inclusion. Pour les patientes acceptant de participer à cette étude, la durée de participation est définie à 7 mois (traitement + suivi). Après la signature du consentement, un tirage au sort sera réalisé permettant de déterminer le groupe dans lequel elle sera prise en charge. Les patientes du groupe A bénéficieront d'un prélèvement sanguin pour le dosage des marqueurs biologiques nécessaires au calcul de risque de PE, tandis que les patientes du groupe B ne bénéficieront pas du dépistage mais d'une prise en charge habituelle. En cas de dépistage combiné positif (risque de PE avant 37 SA $> 1/100$), un traitement par aspirine à faibles doses (160 mg/j) sera prescrit jusqu'à 36 semaines et le suivi de grossesse sera réalisé à la maternité. Si le test de dépistage est négatif (risque de PE avant 37 SA $\leq 1/100$) la grossesse sera suivie selon les recommandations habituelles (*Figure 14*). Deux auto-questionnaires évaluant la satisfaction et l'état psychologique seront proposés à 20 SA et après l'accouchement, soit lors d'une consultation de suivi à la maternité soit par courrier (132).

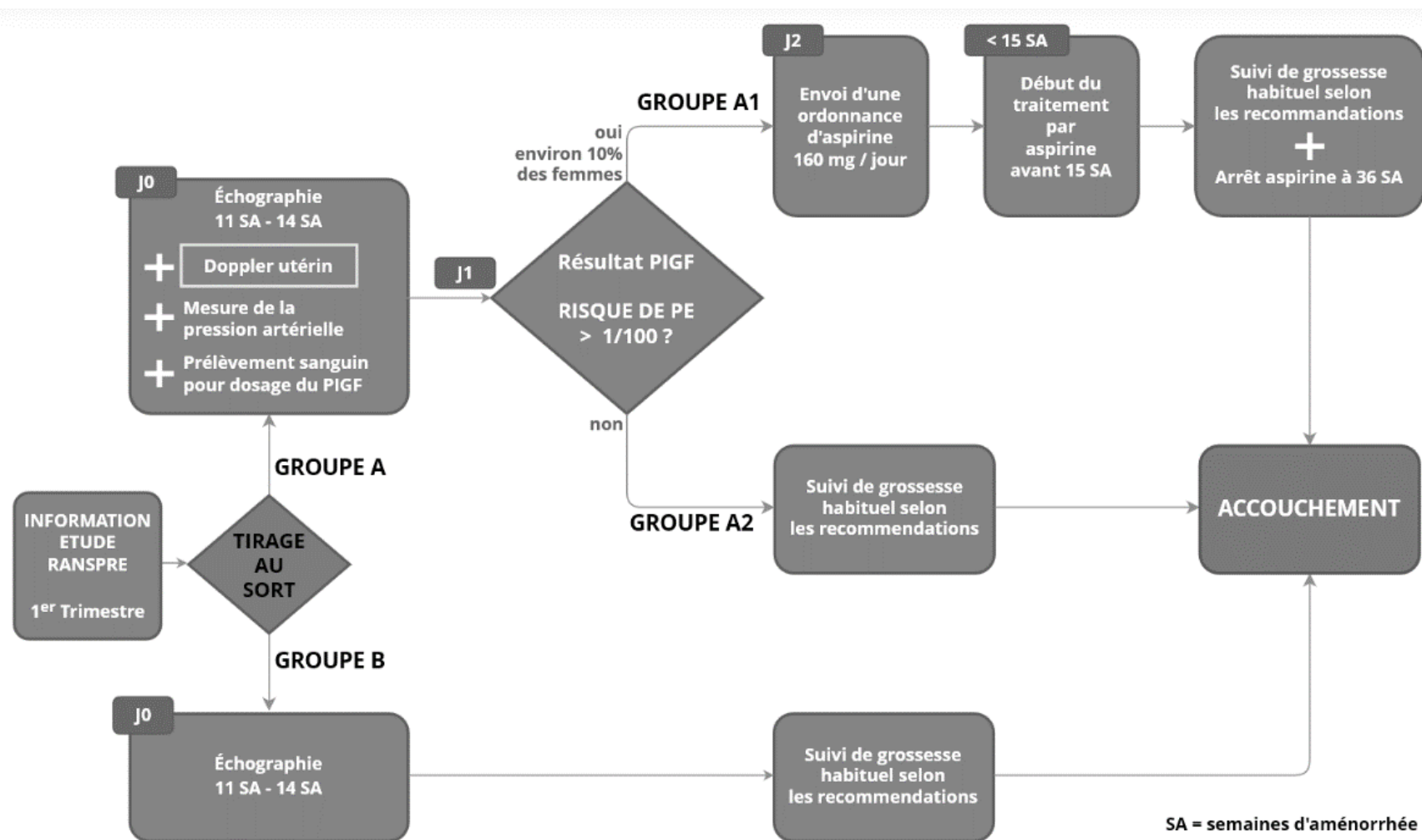


Figure 14: Schéma expérimental de l'étude RANSPre (d'après Tsatsaris et al. 2023)

L'étude a démarré le 6 mars 2023 et au 25 juillet, 10 centres étaient actifs avec 756 patientes incluses dans l'étude. Les résultats sont encore méconnus, mais si le bénéfice sur la santé du dépistage de la PE est démontré, la mise en place de cette stratégie de dépistage réduira les complications périnatales liées à la PE, notamment la prématurité, et leurs coûts associés. A l'inverse, la démonstration de l'absence de bénéfice sur la santé de cette stratégie de dépistage constituera un argument de poids contre le déploiement de cette stratégie, évitant ainsi d'exposer les femmes enceintes aux risques iatrogènes potentiels du dépistage et du traitement et permettra également d'éviter les coûts des composants du test de dépistage.

CONCLUSION

La prééclampsie, qui est aujourd'hui la 2^{ème} cause de décès maternel en France, sollicite de nombreux acteurs de santé et justifie le déploiement d'un programme de dépistage national. Ce dépistage réalisé entre 11 et 14 SA permet d'explorer de manière globale le retentissement de la dysfonction endothéliale et d'établir un résultat de dépistage permettant une prise en charge de la patiente et son enfant la plus optimale possible. En effet, un résultat positif de ce dépistage occasionnerait la prescription d'aspirine 160mg jusqu'à 35SA ainsi qu'un suivi de grossesse plus adapté qu'une grossesse non pathologique. A ce jour, lorsqu'une prééclampsie se déclare, une surveillance materno-fœtale en hospitalisation est primordiale puisque seul l'accouchement est préconisé. Pour autant, plusieurs équipes de chercheurs s'interrogent depuis quelques années sur les stratégies thérapeutiques mises en place à la suite du dépistage de prééclampsie. En effet, une nouvelle thérapeutique curative a été évoquée en 2022 par des chercheurs français avec l'administration de tetrahydrobiopterine (BH4) chez les modèles murins pré-éclamptiques. Parmi les observations constatées, une correction de la pression artérielle maternelle ainsi que l'excès de protéines dans les urines ont été rapportées. Cependant, la perspective de l'arrivée d'un traitement curatif sur le marché français d'ici peu semble encore prématurée puisque le développement des phases cliniques n'a encore pu être étudié. Ainsi, seul l'aspect préventif semble aujourd'hui exploité dans les stratégies thérapeutiques médicamenteuses. Toutefois, en 2023, d'autres équipes de recherches françaises se sont intéressées à l'impact du dépistage de la prééclampsie ainsi qu'à l'impact du traitement par aspirine sur les résultats de santé périnatale et maternelle. La mise en place d'un tel programme de dépistage semble à l'origine de stress supplémentaire chez les femmes enceintes dépistées à risque de prééclampsie ainsi que d'une augmentation d'hospitalisations, d'échographies et de consultations. Cette étude, qui prévoit d'inclure 14 500 patientes sur 2 ans, permettrait également d'évaluer l'impact économique du dépistage de la prééclampsie. Bien qu'aucun résultat n'ait encore été divulgué, les conclusions de cette étude pourraient représenter un argument de poids quant au maintien ou non d'un tel programme de dépistage.

En effet, si les résultats venaient à démontrer une absence de bénéfice du dépistage sur la santé des femmes enceintes et de leur enfant ; l'intérêt de la mise en œuvre d'une telle stratégie de dépistage pourrait alors être discuté afin d'éviter l'exposition des femmes enceintes aux risques iatrogènes potentiels du dépistage et du traitement préventif ainsi que d'éviter les coûts des composants du test de dépistage. En revanche, si des bénéfices sur la santé du dépistage de la prééclampsie sont démontrés, une réduction des complications périnatales liées à la prééclampsie, notamment la prématurité et leurs coûts associés pourraient être observés.

Finalement, la prééclampsie qui voit ses stratégies thérapeutiques réévaluées depuis plusieurs décennies, semble être, aujourd'hui encore, au cœur des enjeux de santé publiques.

Bibliographie

1. Inserm [Internet]. [cité 18 mars 2023]. Pré-éclampsie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/pre-eclampsie/>
2. Bonnet MP, Garnier M, Keita H, Compère V, Arthuis C, Raia-Barjat T, et al. Guidelines for the management of women with severe pre-eclampsia. *Anaesth Crit Care Pain Med*. oct 2021;40(5):100901.
3. CNRS. Une nouvelle perspective thérapeutique de la prééclampsie | CNRS [Internet]. 2022 [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.cnrs.fr/fr/une-nouvelle-perspective-therapeutique-de-la-preeclampsie>
4. Gérard A, Joseph A, Benoît B, Frank B, Christophe B, Michel C, et al. LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE.
5. Morel O. Etude de la vascularisation utéro-placentaire par angiographie Doppler énergie tridimensionnelle: évaluations fondamentales de la technique sur modèles expérimentaux de brebis et lapines gestantes, et évaluations cliniques préliminaires chez la femme enceinte.
6. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Physiopathologie de la pré-éclampsie. *Presse Médicale*. 1 juill 2016;45(7, Part 1):631-7.
7. Ferré F. Régulation de la circulation fœtale placentaire. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 juill 2001;29(7):512-7.
8. Pepper M. Angiogenèse et morphogenèse de l'arbre vasculaire : de la biologie cellulaire à la clinique. *médecine/sciences*. 2000;16(12):1378.
9. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):747-55.
10. Pre-Eclampsie.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/9780/1/Pre-Eclampsie.pdf>
11. document.pdf [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01464945/document>
12. Juch H, Blaschitz A, Dohr G, Hutter H. HLA class I expression in the human placenta. *Wien Med Wochenschr* 1946. mai 2012;162(9-10):196-200.
13. Cartwright JE, James-Allan L, Buckley RJ, Wallace AE. The role of decidual NK cells in pregnancies with impaired vascular remodelling. *J Reprod Immunol*. févr 2017;119:81-4.
14. Sharkey AM, Xiong S, Kennedy PR, Gardner L, Farrell LE, Chazara O, et al. Tissue-Specific Education of Decidual NK Cells. *J Immunol Author Choice*. 1 oct 2015;195(7):3026-32.
15. Moffett A, Shreeve N. Local immune recognition of trophoblast in early human pregnancy: controversies and questions. *Nat Rev Immunol*. avr 2023;23(4):222-35.
16. Gadde R, CD D, Sheela S. Placental protein 13. *J Circ Biomark*. 15 juill 2018;7:1849454418786159.

17. Oravecz O, Romero R, Tóth E, Kapitány J, Posta M, Gallo DM, et al. Placental galectins regulate innate and adaptive immune responses in pregnancy. *Front Immunol.* 2022;13:1088024.
18. Immunology of pre-eclampsia - PubMed [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20331588/>
19. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution - PMC [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1876942/>
20. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol.* avr 2021;40:101861.
21. Jauniaux E, Burton GJ. Le rôle du stress oxydant dans les pathologies placentaires de la grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 oct 2016;45(8):775-85.
22. Kumar CA, Das UN. Lipid peroxides, anti-oxidants and nitric oxide in patients with pre-eclampsia and essential hypertension. *Med Sci Monit.* 1 sept 2000;6(5):901-7.
23. Gebicka L, Didik J. Catalytic scavenging of peroxynitrite by catalase. *J Inorg Biochem.* 1 oct 2009;103(10):1375-9.
24. Guerby P, Vidal F, Garoby-Salom S, Vayssiere C, Salvayre R, Parant O, et al. Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la pré-éclampsie : mise au point. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 nov 2015;43(11):751-6.
25. Khalil RA, Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* juill 2002;283(1):R29-45.
26. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la prééclampsie. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* févr 2008;37(1):16-23.
27. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Physiopathologie de la pré-éclampsie. *Presse Médicale.* 1 juill 2016;45(7, Part 1):631-7.
28. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(2):168-80.
29. Pré-éclampsie : Ratio sFlt-1/PlGF [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 16 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/biomnis-live/lumière-sur/pre-eclampsie-ratio-sflt-1-plgf/>
30. JAMA-français -- Résumé: FACTEUR DE CROISSANCE PLACENTAIRE URINAIRE ET RISQUE DE PRE-ECLAMPISIE, Février 2005, Levine et al. 293 (2): a7 [Internet]. [cité 16 juill 2023]. Disponible sur: <http://triggered.stanford.clockss.org/ServeContent?url=http://jamafr.ama-assn.org%2Fcgi%2Fcontent%2Fabstract%2F293%2F2%2Fa7>
31. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 24 juill 2023]. Pré-éclampsie et éclampsie - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/pr%C3%A9-%C3%A9clampsie-et-%C3%A9clampsie>

32. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* juill 2018;13:291-310.
33. Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality [Internet]. [cité 24 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/12/low-dose-aspirin-use-for-the-prevention-of-preeclampsia-and-related-morbidity-and-mortality>
34. Norwitz ER, Hsu CD, Repke JT. Acute Complications of Preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* juin 2002;45(2):308.
35. Pré-éclampsie : diagnostic et évolution [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/themes/preeclampsie/diagnostic-evolution>
36. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet.* sept 2017;39(9):496-512.
37. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Décollement placentaire (hématome rétroplacentaire) - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/d%C3%A9collement-placentaire-h%C3%A9matome-r%C3%A9troplacentaire>
38. Collinet P, Jourdain M. Le HELLP syndrome. *Réanimation.* sept 2007;16(5):386-92.
39. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* oct 1993;169(4):1000-6.
40. Williams D. Long-Term Complications of Preeclampsia. *Semin Nephrol.* janv 2011;31(1):111-22.
41. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol.* 1 juill 2017;37(4):386-97.
42. VIDAL [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Les symptômes et les complications de la prééclampsie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/preeclampsie/symptomes-complications.html>
43. Pronostic obstétrical, rénal et vasculaire à long terme dans les suites de la prééclampsie. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 mai 2010;29(5):e155-60.
44. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* janv 1995;172(1 Pt 1):125-9.
45. Dépistage de la pré-éclampsie au 1er trimestre de la grossesse [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/biomnis-live/lumière-sur/depistage-de-la-pre-eclampsie-au-1er-trimestre-de-la-grossesse/>

46. Hypertension artérielle gravidique : définition et risques [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/themes/hypertension-arterielle-grossesse/definition>
47. VIDAL [Internet]. [cité 13 août 2023]. Grossesse et hypertension artérielle. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hypertension-arterielle/grossesse.html>
48. Berkane N. Définitions et conséquences des hypertensions artérielles de la grossesse. *Ann Fr Anesth Réanimation*. mars 2010;29(3):e1-6.
49. ITEM 339 - HTA-PREECLAMPSIE_V3_CORR.pdf [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: https://s-editions.fr/CODEX/ITEM%20339%20-%20HTA-PREECLAMPSIE_V3_CORR.pdf
50. DS18-Pre-eclampsie.pdf [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/renseignements/DS18-Pre-eclampsie.pdf>
51. Johann DC. Index de Pulsatilité de Gosling.
52. Doppler de l'artère utérine au premier trimestre et issues défavorables de la grossesse : une méta-analyse impliquant 55 974 femmes - Velauthar - 2014 - Ultrasound in Obstetrics & Gynecology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.13275>
53. Tremolieres L. Étude des dopplers utérins au premier trimestre de la grossesse: comparaison de deux voies d'abord.
54. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(5):742-9.
55. Coulm B. L'échographie Doppler en obstétrique. *Sages-Femmes*. 1 nov 2021;20(6):24-8.
56. LeGallo R. Placental Vasculogenesis/Angiogenesis. In: McManus LM, Mitchell RN, éditeurs. *Pathobiology of Human Disease* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2014 [cité 12 sept 2023]. p. 2342-51. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123864567050036>
57. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. déc 2017;31(12):782-6.
58. 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*. 12 févr 2004;350(7):672-83.
59. Vrachnis N, Kalampokas E, Sifakis S, Vitoratos N, Kalampokas T, Botsis D, et al. Placental growth factor (PlGF): a key to optimizing fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. juill 2013;26(10):995-1002.
60. Doppler de l'artère utérine au premier trimestre, sFlt-1 et PlGF pour prédire la prééclampsie dans une population à haut risque - PubMed [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27151901/>
61. Kalousová M, Muravská A, Zima T. Chapter Five - Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and Preeclampsia. In: Makowski GS, éditeur. *Advances in Clinical Chemistry* [Internet].

- Elsevier; 2014 [cité 12 sept 2023]. p. 169-209. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128000946000054>
62. Kirkegaard I, Uldbjerg N, Oxvig C. Biology of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to prenatal diagnostics: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(9):1118-25.
 63. Dossena L. Pré éclampsie: apport prédictif des marqueurs sériques du premier trimestre de grossesse. 2017;
 64. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2002;22(9):778-82.
 65. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Preeclampsia (PE): A Pragmatic Guide for First Trimester Screening and Prevention. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* mai 2019;145(Suppl 1):1-33.
 66. [ecyjwykmymx1w3s3634p20cpdk9lah-org.pdf](https://www.reseau-naissance.fr/data/mediashare/p9/ecyjwykmymx1w3s3634p20cpdk9lah-org.pdf) [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur:
<https://www.reseau-naissance.fr/data/mediashare/p9/ecyjwykmymx1w3s3634p20cpdk9lah-org.pdf>
 67. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mai 2009;53(5):812-8.
 68. Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, Meler E, Nolla M, Sabrià E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2020;222(6):608.e1-608.e18.
 69. Corrélation | [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur:
<https://spss.espaceweb.usherbrooke.ca/correlation/>
 70. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):8-15.
 71. La Fondation de médecine fœtale [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur:
<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>
 72. [57_franz_Risikospezifizierung_Praeeklampsie.pdf](https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/PDF/57_franz_Risikospezifizierung_Praeeklampsie.pdf) [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur:
https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/PDF/57_franz_Risikospezifizierung_Praeeklampsie.pdf
 73. Prevention of preeclampsia | Randomized trials | Research | Welcome to the Fetal Medicine Foundation [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur:
<https://fetalmedicine.org/research/randomized-trials/prevention-preeclampsia>
 74. [PEC_pre_eclampsie.pdf](http://www.cegorif.fr/protocoles/Versailles/PEC_pre_eclampsie.pdf) [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur:
http://www.cegorif.fr/protocoles/Versailles/PEC_pre_eclampsie.pdf
 75. Institut Pasteur [Internet]. 2022 [cité 30 mai 2023]. Une nouvelle perspective thérapeutique de la prééclampsie. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/nouvelle-perspective-therapeutique-preeclampsie>

76. van Dijk M, Oudejans CBM. STOX1: Key Player in Trophoblast Dysfunction Underlying Early Onset Preeclampsia with Growth Retardation. *J Pregnancy*. 15 déc 2010;2011:e521826.
77. Vaiman D, Miralles F. Targeting STOX1 in the therapy of preeclampsia. *Expert Opin Ther Targets*. déc 2016;20(12):1433-43.
78. Collinot H, Marchiol C, Lagoutte I, Lager F, Siauve N, Autret G, et al. Preeclampsia induced by STOX1 overexpression in mice induces intrauterine growth restriction, abnormal ultrasonography and BOLD MRI signatures. *J Hypertens*. juin 2018;36(6):1399-406.
79. Chatre L, Ducat A, Spradley FT, Palei AC, Chéreau C, Couderc B, et al. Increased NOS coupling by the metabolite tetrahydrobiopterin (BH4) reduces preeclampsia/IUGR consequences. *Redox Biol*. 1 sept 2022;55:102406.
80. Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. Inducible Nitric Oxide Synthase: Regulation, Structure, and Inhibition. *Med Res Rev*. janv 2020;40(1):158-89.
81. Kukor Z, Valent S, Tóth M. Regulation of Nitric Oxide Synthase Activity by Tetrahydrobiopterin in Human Placentae from Normal and Pre-eclamptic Pregnancies. *Placenta*. nov 2000;21(8):763-72.
82. Bailey J, Shaw A, Fischer R, Ryan BJ, Kessler BM, McCullagh J, et al. A novel role for endothelial tetrahydrobiopterin in mitochondrial redox balance. *Free Radic Biol Med*. mars 2017;104:214-25.
83. Cotter G, Kaluski E, Milo O, Blatt A, Salah A, Hendler A, et al. LINCIS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) In the treatment of refractory Cardiogenic Shock: A prospective randomized study. *Eur Heart J*. 1 juill 2003;24(14):1287-95.
84. Endothelial cell dysfunction and cardiac hypertrophy in the STOX1 model of preeclampsia | *Scientific Reports* [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/srep19196>
85. Miralles F, Collinot H, Boumerdassi Y, Ducat A, Duché A, Renault G, et al. Long-term cardiovascular disorders in the STOX1 mouse model of preeclampsia. *Sci Rep*. 15 août 2019;9(1):11918.
86. Endothelial GTPCH (GTP Cyclohydrolase 1) and Tetrahydrobiopterin Regulate Gestational Blood Pressure, Uteroplacental Remodeling, and Fetal Growth | *Hypertension* [Internet]. [cité 1 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.17646>
87. Smith WL. The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochem J*. 15 avr 1989;259(2):315-24.
88. Aspirine et prééclampsie. *Presse Médicale*. 1 janv 2019;48(1):34-45.
89. Beaufils et al. - 1985 - PREVENTION OF PRE-ECLAMPSIA BY EARLY ANTIPLATELET .pdf [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://pdf.sciencedirectassets.com>
90. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. oct 2017;50(4):492-5.

91. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. 2007;369.
92. Roberge S, Demers S, Bujold E. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1 juin 2017;216(6):620-1.
93. Traitement de la pré-éclampsie [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/themes/preeclampsie/traitement-pre-eclampsie>
94. Tanasescu S, Lévesque H, Thuillez C. Pharmacologie de l'aspirine. *Rev Médecine Interne*. mars 2000;21:S18-26.
95. Aspirine et prééclampsie. *Presse Médicale*. 1 janv 2019;48(1):34-45.
96. Sibai BM, Mirro R, Chesney CM, Leffler C. Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstet Gynecol*. oct 1989;74(4):551-7.
97. Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonico A, et al. Effect of Low-Dose Aspirin on Fetal and Maternal Generation of Thromboxane by Platelets in Women at Risk for Ppregnancy-Induced Hypertension. *N Engl J Med*. 10 août 1989;321(6):357-62.
98. Aperçu Scopus - Scopus - Détails du document - Médicaments antiplaquettaires pour la prévention de la pré-éclampsie et de ses conséquences : Revue systématique [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0035835423&origin=inward&txGid=9cc8212df71b4ce651cb44bae4862482>
99. Dekker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: Rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol*. janv 1993;168(1):214-27.
100. Doridot L, Passet B, Méhats C, Rigourd V, Barbaux S, Ducat A, et al. Preeclampsia-Like Symptoms Induced in Mice by Fetoplacental Expression of STOX1 Are Reversed by Aspirin Treatment. *Hypertension*. mars 2013;61(3):662-8.
101. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta*. 1 avr 2015;36(4):446-53.
102. Résumé des caractéristiques du produit - KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: <http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61348441&typedoc=R#RcpIndicTherap>
103. VIDAL [Internet]. [cité 18 déc 2023]. KARDEGIC 160 mg pdre p sol buv en sachet. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kardegic-160-mg-pdre-p-sol-buv-en-sachet-9637.html>
104. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M, National Birth Defects Prevention Study. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. mars 2012;206(3):228.e1-8.
105. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Aspirin and congenital malformations. *Lancet Lond Engl*. 26 juin 1976;1(7974):1373-5.

106. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology*. août 1996;54(2):84-92.
107. Research C for DE and. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. FDA [Internet]. 27 janv 2023 [cité 19 déc 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic>
108. Moise KJ, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 11 août 1988;319(6):327-31.
109. Levin DL, Fixler DE, Morriss FC, Tyson J. Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. *J Pediatr*. mars 1978;92(3):478-83.
110. Impact de la grossesse sur la pharmacocinétique des médicaments : quelles répercussions en pratique ? - ScienceDirect [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468718922001234>
111. Tanasescu S, Lévesque H, Thuillez C. Pharmacologie de l'aspirine. *Rev Médecine Interne*. 1 mars 2000;21:S18-26.
112. Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women - PubMed [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12623974/>
113. Decoin R, Butruille L, Ducastel S, Staels B, Montaigne D. Chronobiologie et implications en pathologie cardiovasculaire. *Presse Médicale Form*. 1 déc 2022;3(6):499-506.
114. Bonten TN, Snoep JD, Assendelft WJJ, Zwaginga JJ, Eikenboom J, Huisman MV, et al. Time-dependent effects of aspirin on blood pressure and morning platelet reactivity: a randomized cross-over trial. *Hypertens Dallas Tex* 1979. avr 2015;65(4):743-50.
115. OMEDIT [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Page d'Accueil - Site de l'OMEDIT Pays de la Loire. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/>
116. VIDAL [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Bien utiliser l'aspirine. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/aspirine.html>
117. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 14 juill 2005;3:28.
118. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 4 sept 1999;354(9181):810-6.
119. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS, ACTS Study Group. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med*. 27 avr 2006;354(17):1796-806.

120. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2010;203(4):366.e1-6.
121. Supplémentation en vitamine D et réduction du risque de prééclampsie chez les femmes nullipares - PubMed [Internet]. [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451820/>
122. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2003;88(1):157-61.
123. Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 3 mars 2018;58(5):755.
124. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 janv 2016;(1):CD008873.
125. Belizán JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med.* 14 nov 1991;325(20):1399-405.
126. Ghesquière L, Clouqueur E, Garabedian C, Tsatsaris V, Houfflin-Debarge V. Peut-on prévenir la pré-éclampsie ? *Presse Médicale.* avr 2016;45(4):403-13.
127. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart Br Card Soc.* juin 2012;98(12):920-5.
128. Effets sur le fœtus de l'ingestion régulière de salicylate pendant la grossesse - PubMed [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51143/>
129. Prause M, Schulz H -J, Wagler D. Rechnergestützte Führung von Fermentationsprozessen, Teil 2. *Acta Biotechnol.* janv 1984;4(2):143-51.
130. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Impact of First-trimester Preeclampsia Screening on Perinatal and Maternal Morbidity : a Multicenter Randomized Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 mai [cité 1 janv 2023]. Report No.: NCT05521776. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05521776>
131. Étude RANSPre [Internet]. [cité 27 déc 2023]. Étude RANSPre. Disponible sur: <https://ranspre.org/>
132. Protocole RANSPRE : [Internet]. FHU PREMA. [cité 27 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.fhu-prema.org/recherche/les-projets-en-cours/impact-du-depistage-de-la-preeclampsie-au-premier-trimestre-sur-la-morbidite-perinatale-et-maternelle-un-essai-randomise-multicentrique/>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) JOLI Marine

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21803369**

N° Thèse : **17**

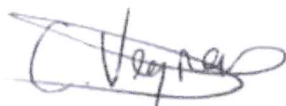
Nom et Prénom : **JOLI Marine**

Sujet : **Etats des lieux des stratégies thérapeutiques mises en place suite au dépistage de la prééclampsie:**
du préventif au curatif ?

Tours, le : **25/04/2024**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

Charlotte Veyrat-Durebex



Vu et Transmis :
Le Doyen



NOM, PRENOM de l'étudiant : JOLI Marine	N° : 17
TITRE DE LA THESE Etat des lieux des stratégies thérapeutiques mises en place suite au dépistage de la prééclampsie : du préventif vers le curatif ?	
RESUME La prééclampsie représente aujourd'hui 5% des grossesses en France par an et occasionne environ un tiers des naissances de grands prématurés. Cette complication exclusive et progressive de la grossesse est caractérisée par un défaut de placentation et constitue un enjeu de santé public majeur puisque de nombreuses complications, aussi bien maternelles que fœtales, sont notables (éclampsie, HELLP syndrome, souffrance fœtale, décès...). Un programme de dépistage national est à ce jour déployé sur le territoire français et consiste en un calcul de risque établi sur les mesures échographiques, les mesures biologiques et l'examen clinique. Ce test, réalisé entre la 11ème et la 14ème semaine d'aménorrhée, offre la possibilité, lorsque le risque de survenue d'une prééclampsie est réel, d'instaurer un traitement préventif par aspirine chez la femme enceinte jusqu'à 35SA. L'aspirine à faible dosage a démontré depuis plusieurs années son intérêt dans la réduction d'apparition d'hypertension et la normalisation du rapport albumine/créatinine dans les urines au milieu et en fin de gestation. Certains conseils associés peuvent également être donné en parallèle par le pharmacien d'officine puisqu'un apport raisonnable de calcium et vitamine D semble limiter l'apparition d'hypertension gravidique. Toutefois, lorsque les mesures préventives ne suffisent pas et que les premiers symptômes de la prééclampsie apparaissent, seul l'accouchement est préconisé. Aucun traitement curatif n'a encore été développé. Cependant, des chercheurs de l'Inserm, de l'institut Pasteur et du CNRS ont récemment proposé une nouvelle perspective, la tetrahydrobioptérine (BH4), testée sur deux modèles de rongeurs (rat et souris). L'administration de BH4 chez les modèles pré éclamptiques a permis de corriger au niveau maternel la pression artérielle ainsi que l'excès de protéines dans les urines, de corriger le défaut identifié dans les cellules placentaires et le poids fœtal. Bien que ces nouvelles données soient prometteuses, aucune promesse concernant la mise sur le marché d'un traitement médicamenteux curatif n'a encore été faite. Ainsi, à l'heure où seul l'aspect préventif est exploité dans les stratégies thérapeutiques, d'autres équipes françaises se sont intéressées à l'intérêt de réaliser un dépistage systématique de la prééclampsie au 1er trimestre de la grossesse ainsi qu'à l'administration d'aspirine 160mg, sur la santé des mères et des enfants. A ce jour, aucun résultat n'a encore été publié, cependant la démonstration de l'absence de bénéfice sur la santé de cette stratégie de dépistage constituerait un argument de poids contre le déploiement de cette stratégie, évitant ainsi d'exposer les femmes enceintes aux risques iatrogènes potentiels du dépistage et du traitement et permettrait également d'éviter les coûts des composants du test de dépistage.	
MOTS CLEFS : Prééclampsie, dépistage, aspirine, BH4	
<u>JURY</u> PRESIDENT : Pr MAHEO Karine, Pharmacien et professeur des Universités, Tours MEMBRES : Dr VEYRAT-DUREBEX Charlotte, MCU-PH à Tours Dr PIVER Eric, MCU-PH et Responsable d'Unité de biochimie à Tours Dr BENZ-DE-BRETAGNE Isabelle, Praticien Hospitalier à Tours	
Date et lieu de soutenance : Université de TOURS, UFR Pharmacie, le 25/04/2024	