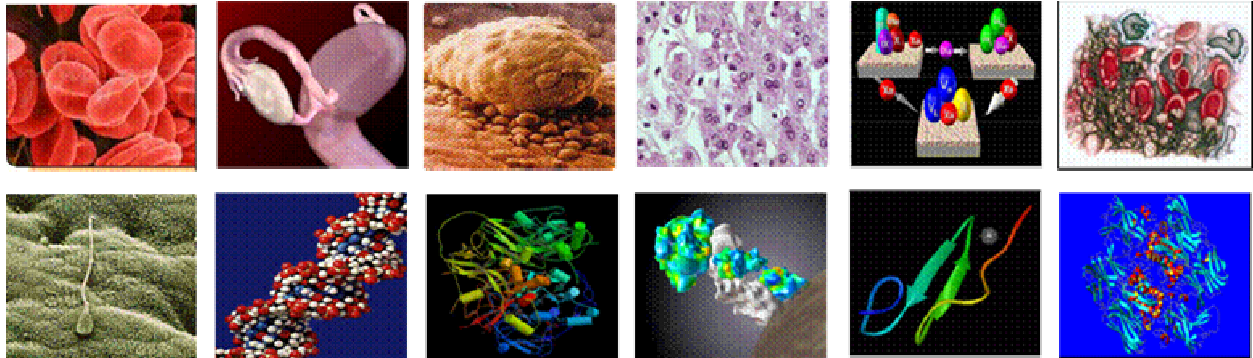
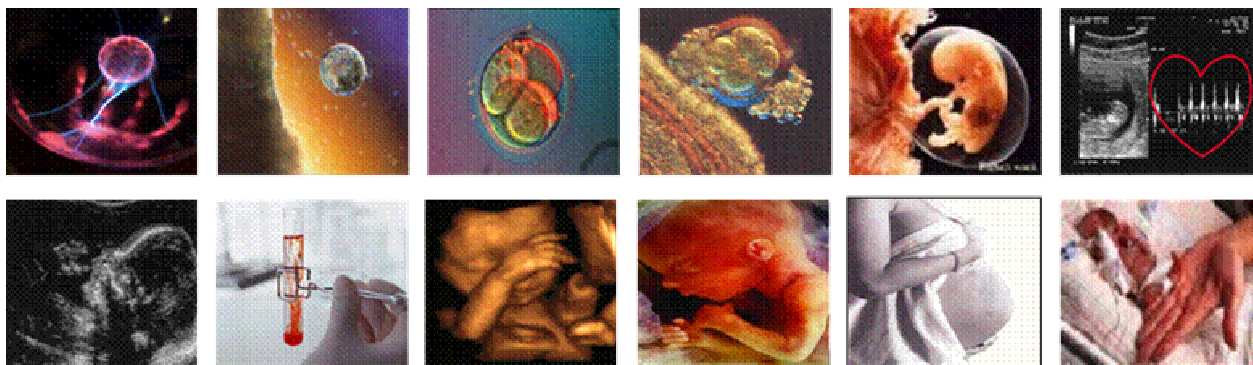


Université de Liège
Faculté de médecine
Département de Gynécologie-Obstétrique
Professeur J.M. FOIDART

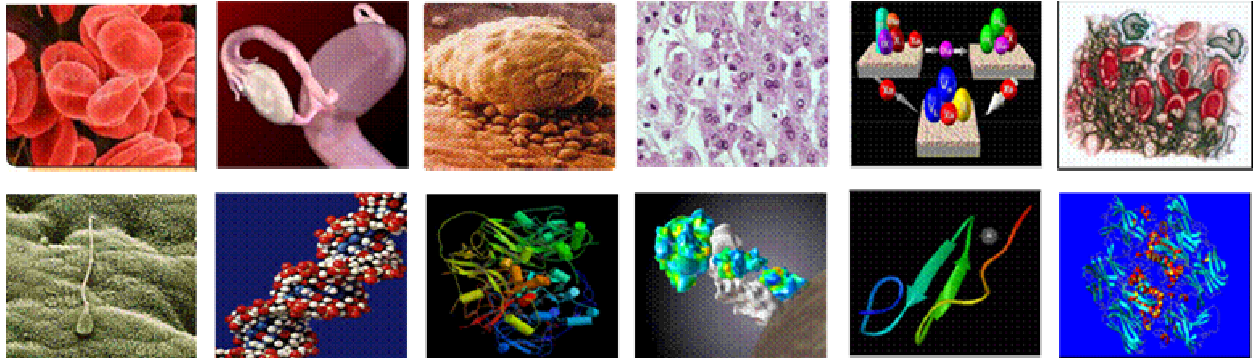


PREDISPOSITION MATERNELLE A LA PREECLAMPSIE

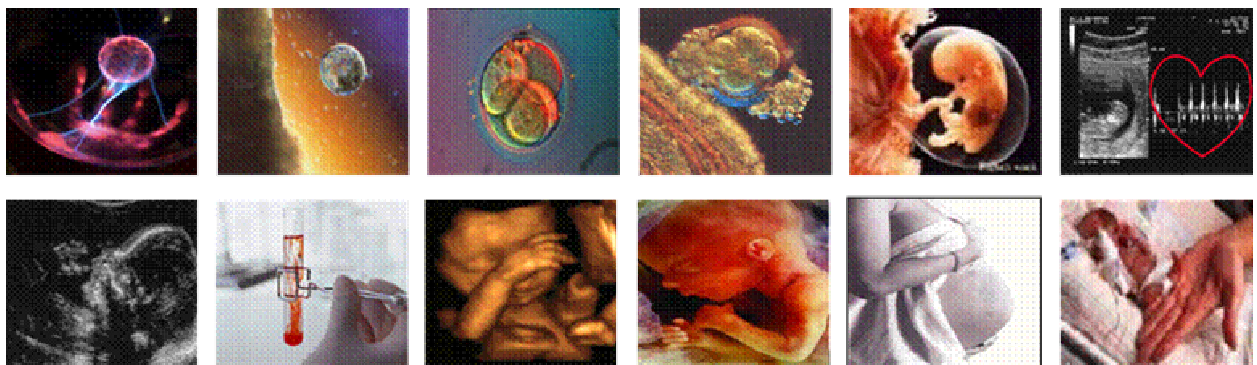


Thèse de Doctorat en Sciences Médicales
Docteur Patrick EMONTS
Maternité Universitaire de Liège
Année académique 2007-2008

Université de Liège
Faculté de médecine
Département de Gynécologie-Obstétrique
Professeur J.M. FOIDART



PREDISPOSITION MATERNELLE A LA PREECLAMPSIE



Thèse de Doctorat en Sciences Médicales
Docteur Patrick EMONTS
Maternité Universitaire de Liège
Année académique 2007-2008

Dédicace

Cette thèse est dédiée à ma femme et mes enfants, qui m'ont toujours encouragé, acceptant tout ce temps soustrait à ma présence auprès d'eux.

Je la dédie aussi à ma maman, sans qui je ne serais pas le médecin que je suis, et à mon frère qui a toujours été mon plus fervent supporter et mon training partner.

Enfin, je dédicace ce travail à toutes les femmes du monde qui pourraient bénéficier de ces informations pour mener à bien leur grossesse.

REMERCIEMENTS

Il n'est point de route de vie toute tracée d'avance. La rencontre de compagnons de voyage, de maîtres de céans, de personnalités tout autant exceptionnelles que vénérables, de gens dont la gentillesse n'a égale que leur dévouement, en magnifie l'itinéraire pour en faire un trajet riche en émotions.

Qu'il me soit permis ici de remercier toutes ces personnes qui ont laissé leur empreinte sur ma ligne de vie et, en particulier :

le Professeur René LAMBOTTE, qui m'a offert la possibilité de faire ce merveilleux métier qu'est la Gynécologie-Obstétrique, qui m'a enseigné, avec force et sagesse, tous les préceptes de ce dur labeur, qui m'en a fait découvrir toutes les facettes humaines et dont le soutien intemporel m'a été d'une aide inestimable;

le Professeur Henri THOUMSIN, véritable seigneur de l'Obstétrique, qui m'a transmis son bon sens clinique et le respect inconditionnel des petites gens;

le Professeur Ulysse GASPARD, qui, le premier, m'a fait confiance et m'a intégré dans ses projets de recherche alors que je n'étais qu'un jeune stagiaire et qui m'a renouvelé sa confiance à de maintes reprises;

le Professeur Michel DUBOIS, pour son excellence opératoire et sa disponibilité, qui a optimisé ma pratique chirurgicale;

le Professeur Jean-Michel FOIDART, maître exceptionnel de la recherche scientifique, qui m'a convaincu de réaliser ce travail de thèse, m'en a fourni les outils indispensables à sa réalisation et m'a prodigué des conseils judicieux dans le décours de cette longue route;

le Professeur Jean-Marie KRZESINSKI, précieux président du comité de thèse, qui m'a méthodiquement guidé et épaulé avec patience et rigueur lors du cheminement de mes recherches et de la rédaction de la thèse;

le Professeur Adelin ALBERT, par son indéfectible aide tout au long de ce travail, sa formidable étude statistique menée en compagnie de Laurence SEIDEL, ses critiques constructives, ses encouragements, ses multiples relectures et corrections, son extrême gentillesse et sa disponibilité, un grand monsieur sans qui cette thèse n'aurait pu aboutir;

le Professeur Jean-François BRICHANT, pour ses suggestions pertinentes et ses notifications en matière de thérapeutique;

le Professeur Jean-Pierre SCHAAPS, pour sa collaboration dans l'imagerie de la prééclampsie et des maladies placentaires en général;

le Docteur Christa RETZ, par son approche du métier, tout en douceur et en respect, dont l'humilité n'a d'égale que sa compétence professionnelle;

le Docteur Elisabeth RONGE-COLLARD, pour son apport dans ma connaissance des méandres de la coagulation et de la thrombophilie;

le Docteur Alain-Benoît LOOS, qui a guidé mes premiers pas en gynécologie et a balisé avec pertinence le chemin qui devait me conduire vers une médecine de qualité;

le Docteur Jacques BECO, qui m'a fait découvrir la recherche clinique prospective et la rigueur scientifique;

le Docteur Philippe PETIT, qui, au cours de ces années, m'a épaulé pour la prise en charge des patientes du cabinet et m'a toujours soutenu dans ma démarche scientifique;

le Docteur Véronique MASSON, pour sa chaleureuse collaboration dans la gestion du MIC et du bloc d'accouchement;

le Docteur Sonteara SEAK-SAN, pour son aide dans le recrutement des patientes de cette étude;

Dominique GILISSEN, pour la qualité de son travail dactylographique, l'excellence de son français, sa disponibilité et sa générosité;

Barbara DENEUMOSTIER, pour les soirées entières passées à copier, couper, coller, tabuler, paginer, modifier, reconstruire, mille et une fois de suite. Dix mille mercis;

Manuella CATOT, pour avoir pris de ses nuits pour relire en détails la thèse et avoir souligné les dernières imperfections;

Philippe KAESMACHER, Jean-Luc BURLION, Jean-Claude GENON, Jacques-Michel DEFAUX, Marcelle WILMS, Angelo ABATI et Hélène DENGIS, Eric KRZESINSKI, Jean DOYEN, Christian REMACLE, ces amis et amies qui m'ont porté jusqu'au terme de ce travail.

Je tiens enfin à remercier tous les membres du jury de thèse pour le temps qu'ils ont consacré à l'évaluation de ce travail.

THESE

PREDISPOSITION MATERNELLE A LA PREECLAMPSIE

L'objectif de ce travail est de démontrer que la maladie pré-éclampsique se déclenche sur un terrain maternel prédisposé et qu'il est possible, par le biais de différentes approches, anamnestique, biologique et fonctionnelle, de définir les personnes à risque. Par voie de conséquence, cette identification des patientes à risque offre la possibilité d'envisager une attitude thérapeutique prophylactique.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	14
CHAPITRE I: PARTIE THEORIQUE ET CADRE DE REFLEXION	16
1) Etiopathogénie de la maladie placentaire vasculaire.....	16
2) Définition des différentes formes cliniques de la maladie placentaire vasculaire.....	23
a) L'hypertension artérielle de grossesse (HTAG/PIH), la prééclampsie (PE) et l'éclampsie(E)	23
b) Le «Hellp» syndrome.....	34
c) L'hématome retro-placentaire	36
d) Le retard de croissance intra-utérin sévère.....	38
e) La mort fœtale in utero d'origine placentaire.....	43
f) Les fausses couches tardives répétitives inexplicées	45
g) Cadre de réflexion.....	49
3) Définition d'un terrain maternel prédisposé.....	51
a) Epidémiologie de la prééclampsie.....	51
● Incidence	51
● Facteurs de risque	51
*Facteurs génétiques	52
*Facteurs immunologiques	54
*Facteurs physiologiques.....	55
*Facteurs associés à la grossesse	56
*Facteurs environnementaux.....	57
*Pathologies maternelles	60
➤ Versant cardiovasculaire.....	60
➤ Versant rénal	65
➤ Versant métabolique : diabète et thyroïde	67

➤ Versant de la coagulation	70
b) Que dit la littérature quant à un terrain maternel prédisposé ?	84
4) Hypothèses de travail	88
CHAPITRE II: MATERIEL ET METHODE	89
<u>1^{ère} étape: Détermination de la population cible</u>	
<u>Recrutement des patientes avec antécédent de maladie placentaire vasculaire</u>	
(« patientes pathologiques »)	89
1) Lieu et période de recrutement.....	89
2) Sélection des « patientes pathologiques »	89
3) Description des trois volets de l'étude clinique	90
a) Anamnèse détaillée	91
b) Biologie sanguine	93
c) Etude morphologique et fonctionnelle cœur / rein	95
4) Echantillon final.....	95
<u>2^{ème} étape :</u>	
<u>Recrutement des patientes sans antécédent de maladie placentaire vasculaire</u>	
(« patientes témoins »)	98
1) Lieu et période de recrutement.....	99
2) Sélection des « patientes témoins »	99

3) Description des trois volets de l'étude clinique	100
4) Echantillon final.....	100
CHAPITRE III : RESULTATS et ANALYSES STATISTIQUES.....	101
1) Définition des variables	101
2) Matrice statistique	102
3) Présentation des résultats	102
a) Tableaux recensés	102
• Données anamnestiques et cliniques.....	103
• Données biologiques	107
• Evaluation morpho-fonctionnelle cœur / reins	108
b) Approche graphique	109
• Analyse graphique des données d'anamnèse.....	110
• Analyse graphique des données biologiques	113
• Représentations graphiques des épreuves fonctionnelles	119
c) Régression logistique.....	122
CHAPITRE IV: DISCUSSION	125
1) Les différentes formes cliniques de la maladie placentaire vasculaire.....	125
2) Détermination de notre population cible.....	126
3) Choix des paramètres du terrain maternel	127

4) Analyse approfondie des résultats et discussion	134
a) Résultats anamnestiques	134
b) Analyse des résultats biologiques	136
c) Analyse de l'étude morpho-fonctionnelle cœur/reins	138
d) Analyse globale	140
5) De l'hypothèse à la thèse	141
6) Réponses aux questions posées dans l'introduction.....	142
CHAPITRE V: PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES.....	143
Prévention primaire.....	143
1) Possibilités thérapeutiques.....	144
2) Choix du traitement préventif.....	149
3) Résultats préliminaires de l'attitude thérapeutique	150
CHAPITRE VI: CADRE DES NOUVELLES ETUDES	154
CONCLUSION	155
BIBLIOGRAPHIE	157
ANNEXES	168
1) Etiopathogénie de la prééclampsie : aperçu de sa complexité	A1: 1-8
2) Fiche d'information sur les antécédents obstétricaux	A2: 1-1
3) Fiche d'information sur les données anamnestiques et cliniques	A3: 1-1
4) Procédure du test à la Méthionine.....	A4: 1-1
5) Fiches patientes du groupe pathologique.....	A5: 1-4

6) Fiches patientes du groupe témoin	A6: 1-3
7) Variables étudiées	A7: 1-4
8) Matrice statistique	A8: 1-15
9) Représentations graphiques des données	A9: 1-13
10) Etude statistique complète	A10: 1-29
 Abréviations utilisées dans la thèse	 248
 ARTICLES	 250

INTRODUCTION

La prééclampsie représente une des causes principales de morbidité et de mortalité tant fœtales que maternelles (Sibai,1993). Elle représente une cause majeure de naissance prématurée (Lopez-Jaramillo, 2001).

Il s'agit d'une maladie dont l'étiologie exacte est encore à ce jour incertaine, même si certains auteurs, tel M.Lindheimer, pionnier dans l'étude de l'hypertension artérielle gravidique, n'hésite pas à affirmer que le temps de la « maladie des hypothèses » est révolu, et que c'est la construction physiopathologique décisive qui se met en place (Beaufils, 2006).

La seule certitude actuelle est toutefois que cette maladie repose sur une anomalie de la placentation qui entraîne une ischémie utéro-placentaire et secondairement des lésions endothéliales à distance du placenta, lésions responsables des différentes expressions cliniques de la maladie.

La placentation repose sur l'interface mère-enfant. Toute anomalie de la placentation peut donc avoir pour origine soit le versant embryonnaire soit le versant maternel.

Ce travail a pour objectif de démontrer qu'un *terrain maternel particulier* existe chez les patientes ayant développé au cours de leur grossesse une prééclampsie ou une maladie placentaire vasculaire apparentée.

L'intérêt de ce travail est de répondre aux questions suivantes :

- Existe-t-il, **en dehors de la grossesse**, un terrain maternel différent entre les patientes ayant présenté une maladie placentaire vasculaire lors de leur grossesse et celles qui ont vécu une grossesse normale ?
- Est-il possible, au travers d'une approche anamnestique, clinique, biologique et à l'aide d'explorations fonctionnelles de déterminer les variables qui différencient les patientes à antécédent prééclampsique des autres ?

- Peut-on construire un index prédictif afin d'identifier les patientes à risque ?
- Peut-on envisager, à partir de cet index, une prévention primaire ?
- Quelle sera l'incidence de cette prévention sur une récurrence de la maladie lors d'une nouvelle grossesse ?

En résumé, l'intérêt de ce travail est de poser les bases de la construction d'un outil prédictif de la maladie placentaire vasculaire dont la prééclampsie est la forme la plus représentative afin de réaliser une prévention primaire de cette affection lourde en terme de morbidité et de mortalité tant fœtale que maternelle.

Pour y parvenir, ce travail comprendra une définition précise des différentes formes cliniques de la maladie placentaire vasculaire, une définition du terrain maternel prédisposé, le recrutement des patientes pathologiques et l'appariement avec des patientes témoins, l'étude statistique avec son analyse approfondie, une discussion permettant de voir si nous avons atteint nos objectifs, le fondement d'une attitude prophylactique et, enfin, les voies nouvelles à suivre pour affûter cet outil prédictif.

CHAPITRE I

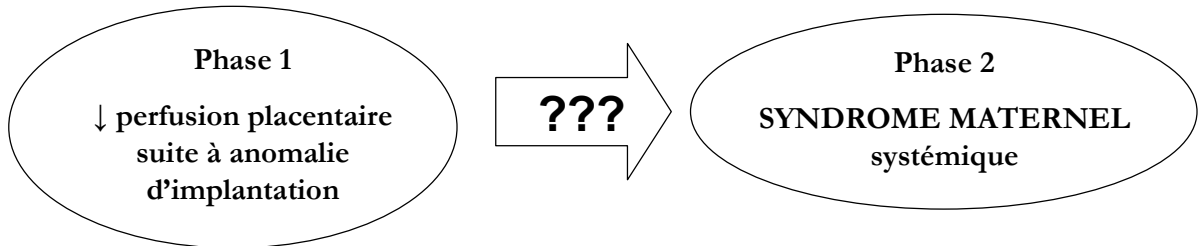
PARTIE THEORIQUE ET CADRE DE REFLEXION

1) Etiopathogénie de la maladie placentaire vasculaire

La maladie placentaire vasculaire est une pathologie maternelle qui est spécifique à la grossesse et qui n'est retrouvée que dans l'espèce humaine. C'est une pathologie des deuxième et troisième trimestres mais dont la genèse se produit au cours du premier trimestre, lors de l'implantation placentaire. Cette origine placentaire est confirmée par, non seulement, le caractère spécifique à la grossesse, mais aussi l'existence de la maladie en l'absence de fœtus (grossesse molaire), en l'absence d'utérus (grossesse abdominale) mais pas en l'absence de placenta (disparition dès l'ablation du placenta).

Longtemps considérée comme « la maladie des hypothèses », la prééclampsie apparaît donc aujourd'hui comme la conséquence d'une maladie maternelle endothéliale liée à la présence du placenta ou, plus précisément, liée à une altération de l'invasion trophoblastique au niveau des artères spiralées. Il y a plusieurs années, Chris Redman formalisa le concept que la prééclampsie pouvait être mieux perçue en tant que maladie en deux phases (« a two-stage disorder ») (Redman, 1991). La première phase est une *placentation défectueuse*, en tout début de grossesse, qui conduit à une ischémie placentaire, et la seconde phase est le *syndrome maternel*, qui est fondamentalement une dysfonction endothéliale généralisée.

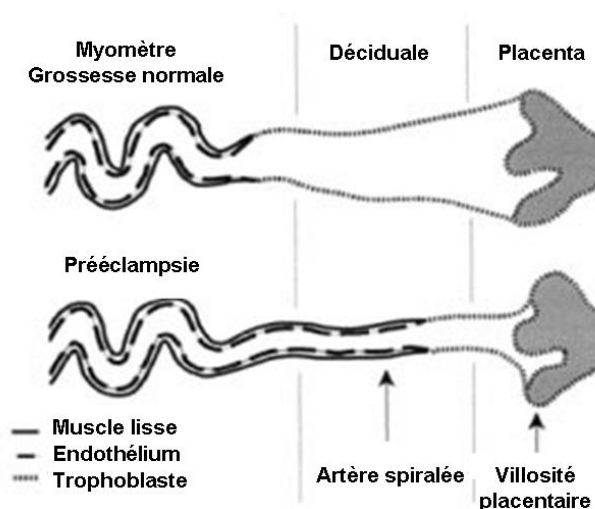
Modèle à deux phases de la prééclampsie



Les données récentes de l'étiopathogénie de la prééclampsie sont reprises dans *l'annexe 1*.

De manière succincte, le mécanisme décrit est le suivant : l'invasion trophoblastique est particulière à la placentation humaine. Elle est limitée en profondeur, s'arrêtant au tiers interne du myomètre, et orientée vers les artères spiralées. Cette invasion a lieu de façon progressive et continue dès la huitième semaine de grossesse.

Défaut d'invasion trophoblastique



La migration trophoblastique au sein de la caduque est soumise à un strict contrôle spatio-temporel. En effet, le trophoblaste se conduit comme un tissu « pseudo-tumoral » envahissant l'endomètre, ce dernier « luttant » contre cette invasion (Merviel, 2001). On parle d'*invasion contrôlée du trophoblaste*.

Par rapport à l'invasion tumorale ou à la réaction inflammatoire, l'implantation est donc une invasion contrôlée dans le temps et dans l'espace et tout déséquilibre entre les facteurs favorisant et limitant cette invasion est source d'un état pathologique gravidique.

La dérégulation des mécanismes de contrôle peut engendrer des placentations anormales qui seront à l'origine de maladies placentaires vasculaires comme la prééclampsie, caractérisée par une sous-invasion des trophoblastes endovasculaires, ou des insertions anormalement profondes du placenta comme le placenta accreta, caractérisé par une invasion trophoblastique excessive. Les données récentes indiquent que la régulation de l'infiltration trophoblastique *repose sur l'établissement d'un dialogue complexe entre les cellules trophoblastiques et les tissus maternels infiltrés* (Evain-Brion, 2001).

Au cours de la prééclampsie, les cellules trophoblastiques sont incapables de mimer l'aspect des cellules endothéliales vasculaires et de migrer au sein des vaisseaux sanguins, créant ainsi ce qu'il est usuel d'appeler un *déficit de l'invasion trophoblastique*. Les mécanismes initiateurs ou déficitaires de ces modifications anormales demeurent inconnus, leur identification constituant un défi à l'étude de l'implantation, mais aussi de la carcinogenèse et de l'angiogenèse.

Quelles qu'en soient les modalités, le déficit d'invasion trophoblastique entraîne une ischémie utéro-placentaire et, secondairement, diverses angiopathies.

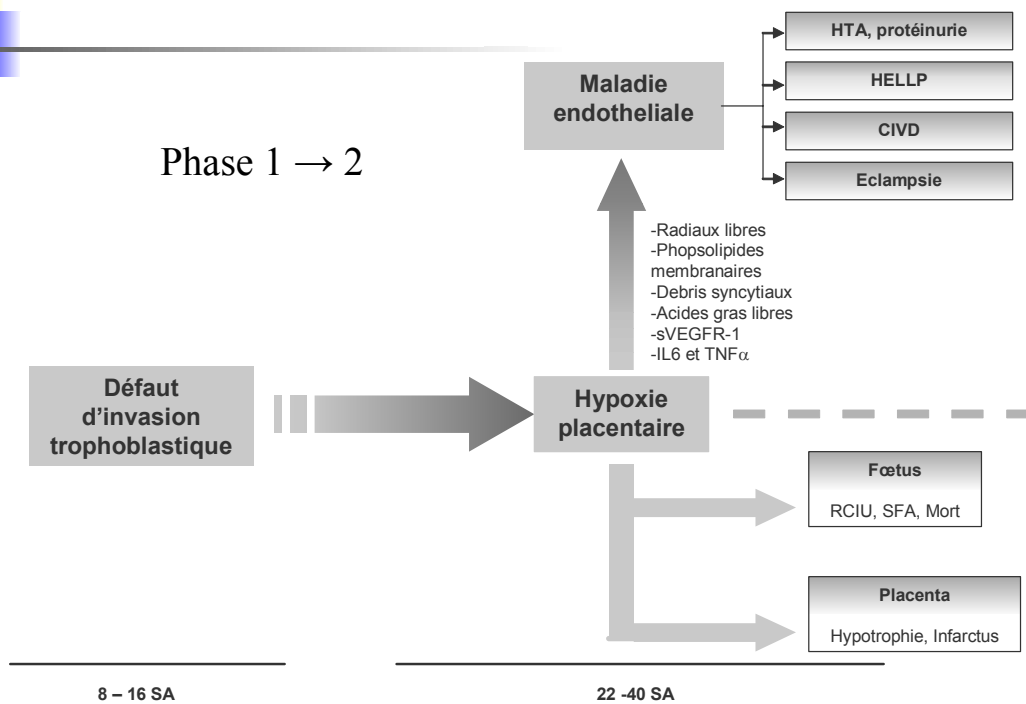
La pathologie placentaire est donc ici essentiellement de type vasculaire, secondaire à une anomalie des artères utéro-placentaires, entraînant une hypoperfusion de la chambre intervillieuse avec hypotrophie placentaire, infarctus, hématome décidual basal et signes histologiques d'*hypoxie-ischémie villositaire*. En effet, le déficit d'invasion trophoblastique permet aux artères spiralées de garder une

vasoconstriction réactionnelle aux hormones vasopressives et entraîne une insuffisance d'adaptation du débit sanguin avec, comme conséquence, une *ischémie placentaire*. L'insuffisance placentaire débute dès la fin du premier trimestre de la grossesse, les lésions vasculaires placentaires se constituant dès la seizième semaine et précédant largement l'ensemble des expressions cliniques de la maladie qui n'apparaissent le plus souvent qu'au début du troisième trimestre de la gestation. En d'autres termes, si la prééclampsie a pour origine une *insuffisance d'invasion trophoblastique des artères spiralées du lit placentaire*, les manifestations cliniques maternelles sont la conséquence d'une souffrance vasculaire endothéliale qui se généralise et de microangiopathies de différents organes cibles. En fonction des territoires altérés, ces manifestations pourront être myocardiques, hépatiques (HELLP syndrome), rétroplacentaires (HRP), neurologiques (amaurose, éclampsie), rénales (prééclampsie), pulmonaires (oedème aigu du poumon) pour ce qui est du versant maternel; tandis qu'au niveau fœtal l'hypoxie placentaire pourra être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU), d'une mort foetale in utero (MFIU) ou d'une fausse couche tardive (FC tardive).

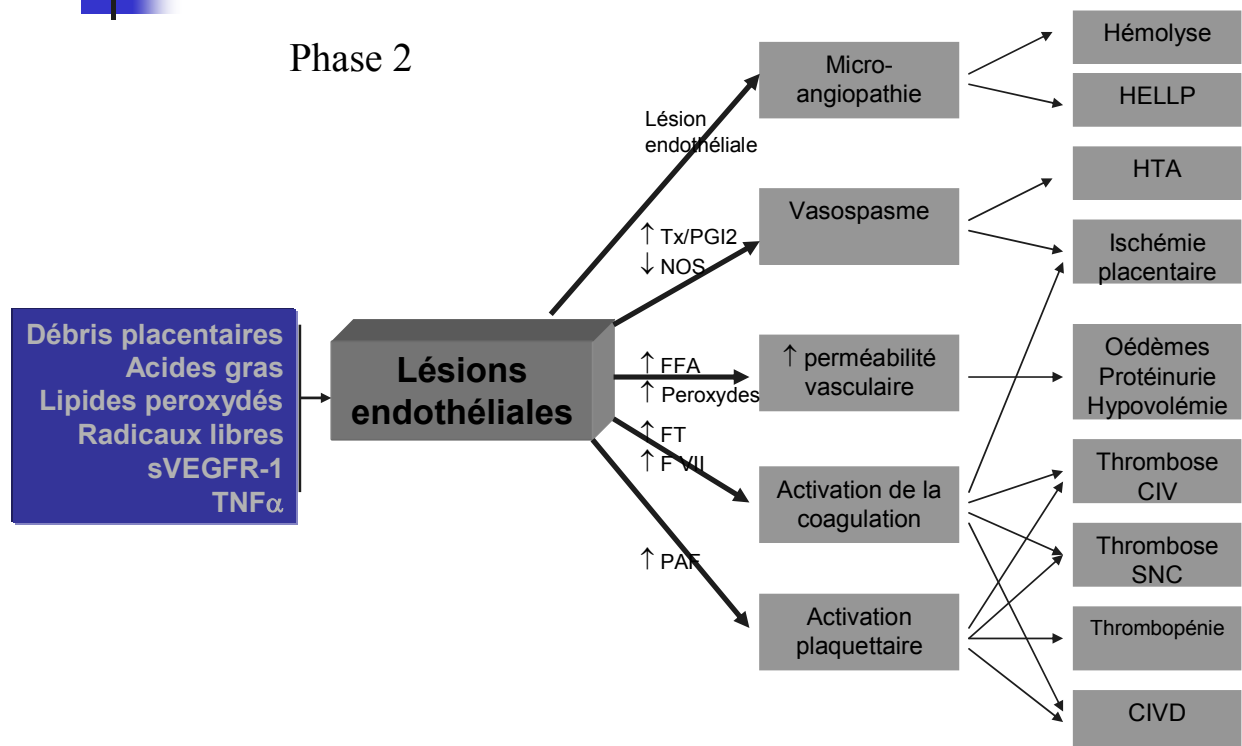
Le lien entre l'ischémie utéro-placentaire et la lésion endothéliale demeure hypothétique. Le point de départ est la libération dans la circulation maternelle de toute une série de substances qui vont altérer l'endothélium. Il existe différentes théories pour expliquer cette « dysendothéliose » ou dysfonction endothéliale : théories inflammatoire, vasculaire, de stress oxydant, de facteurs angiogéniques,... En réalité, il est plus que probable qu'elles coexistent. (cfr détails dans *l'annexe 1*)

Toutes ces théories convergent en effet vers une activation et une dysfonction endothéliales ainsi qu'une augmentation globale de la réponse inflammatoire avec pour conséquence une vasoconstriction et une réduction du flux sanguin maternel systémique, y compris au niveau utérin, ce qui accentue la réduction de la perfusion placentaire, et par voie de conséquence, amplifie le phénomène. Et cela corrobore notre connaissance naturelle de la maladie, c-à-d une spirale à évolution rapide. « Preeclampsia, once manifest, never abates » (Roberts, 2007).

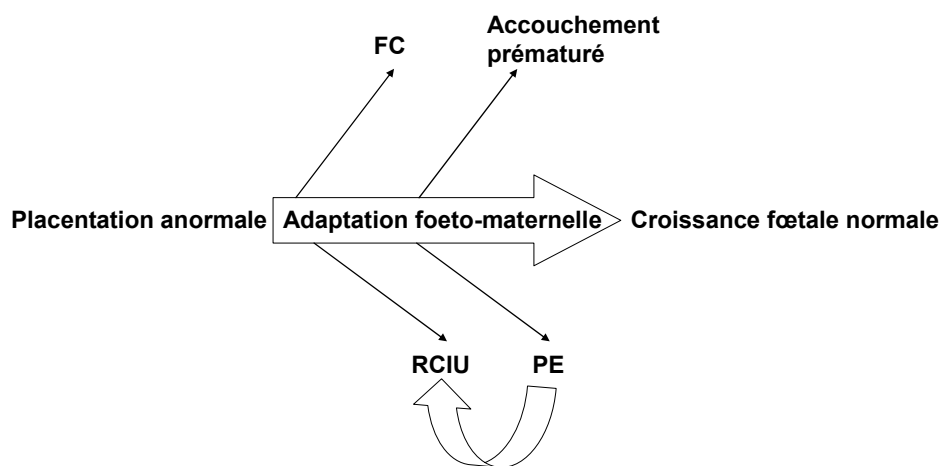
Physiopathologie de la pré-éclampsie



Lésions endothéliales : conséquences



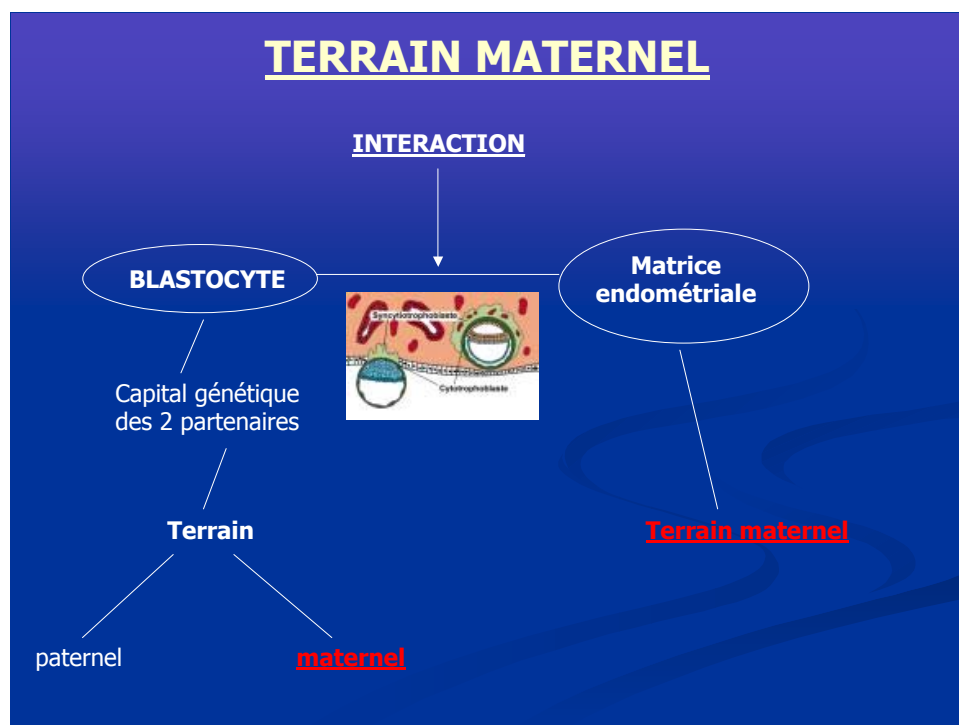
Toutefois, il paraît aussi évident actuellement que la constitution maternelle joue un rôle direct dans la survenue de la maladie. D'une part par l'existence préalable d'éléments rendant les cellules endothéliales plus sensibles à l'agression (diabète, lupus érythémateux, hypertension artérielle, maladie inflammatoire, troubles de la coagulation,...) et d'autre part par la capacité maternelle spécifique d'enclencher des mécanismes protecteurs contre l'agression endothéliale. Ainsi une femme enceinte peut déclencher la maladie devant une réduction très faible de la perfusion placentaire alors qu'une autre conduira sa grossesse à terme sans incident devant une hypoxie placentaire plus sévère.



Tous ces signaux de placentation anormale et d'adaptations foeto-maternelles traduisent l'extrême complexité de la maladie prééclampsique et explique le polymorphisme de son expression clinique.

Comme nous venons de le voir, le terrain maternel est indéniablement lié à la survenue de la maladie. Cette thèse a pour objectif d'explorer cliniquement ce versant maternel et de tenter d'identifier, *en dehors de la grossesse*, à travers une approche anamnétique, biologique et fonctionnelle, les patientes à risque de développer une prééclampsie.

Pour permettre cette étude de recherche clinique, une définition précise des différentes formes de la maladie placentaire vasculaire et du terrain maternel prédisposé est nécessaire; ces définitions sont d'ailleurs indispensables pour tout clinicien devant assurer un suivi de grossesse.



2) Définition des différentes formes cliniques de la maladie placentaire vasculaire

a) L'hypertension artérielle gestationnelle (HTAG/PIH), la prééclampsie (PE) et l'éclampsie (E)

La survenue d'une hypertension artérielle au cours de la grossesse (HTAG) est très fréquente : elle s'observe chez 10 à 15 % des femmes primipares et chez 2 à 5 % des multipares. Aux Etats-Unis, les formes graves sont responsables de deux décès maternels pour 100 000 naissances vivantes (Berg, 1996). Cette HTAG a des répercussions fœtales puisque 9% des enfants de ces mamans mourront in utero, 15% seront hypotrophes et 20% naîtront prématurément. L'HTAG est la troisième cause de décès maternel et la première cause de mortalité périnatale.

Variabilité de définition

Les termes utilisés pour nommer les désordres hypertensifs de la grossesse sont malheureusement très variables :

- **L'hypertension artérielle de novo (PIH/HTAG)**, aussi appelée hypertension artérielle transitoire par le National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEP), ou encore appelée hypertension artérielle gestationnelle par l'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) ou enfin hypertension artérielle induite de la grossesse par l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), désigne une hypertension isolée, sans protéinurie, apparue à partir de la vingtième semaine d'aménorrhée (20SA), en l'absence de tout antécédent d'HTA avant et pendant le début de la grossesse.

- La **prééclampsie (PE)** désigne une HTAG associée à un ou plusieurs symptômes, variables selon les classifications, le plus cité étant la protéinurie. Cette prééclampsie est divisée par l'Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP) en PE modérée et PE sévère.
- L'**éclampsie (E)** est la survenue d'une crise convulsive généralisée chez une patiente prééclampsique en l'absence d'un problème neurologique préexistant susceptible de déclencher des convulsions.
- L'**hypertension artérielle essentielle ou chronique** désigne une hypertension découverte ou apparue très tôt pendant la grossesse, pouvant être antérieure à la grossesse, que la cause soit connue ou non. Cette définition est reconnue dans toutes les classifications.
- La **prééclampsie surajoutée** est l'association d'une hypertension essentielle et d'une protéinurie et/ou d'une hyperuricémie à partir de 20 SA.

Controverses

L'ensemble des définitions exposées fait malheureusement l'objet de très nombreuses controverses.

Les aspects principaux sont exposés ci-dessous.

- L' **hypertension artérielle (HTA)** est, selon les classifications, définie soit par des valeurs seuils de pression artérielle (PA) systolique (PAS), diastolique (PAD) ou moyenne (PAM), soit par des variations à partir d'une valeur seuil ou d'un chiffre initial de début de grossesse, ou par l'association des deux.

Pour le NHBPEP, elle est définie par une PAS supérieure ou égale à 140 mm de mercure

et/ou une PAD supérieure ou égale à 90 mm de mercure. En effet, dans une population standard de femmes enceintes, une PA > 140/90 mmHg représente plus de 2 déviations standards (>2DS) au dessus de la moyenne entre 20 et 34 SA et environ 2DS au dessus de la moyenne de 35 à 41 SA. (Stone,1995).

Pour l'ISSHP, une PAD supérieure ou égale à 90 mm de mercure à deux examens successifs à quatre heures d'intervalle, selon la méthodologie des mesures définies par cette association, est suffisante pour le diagnostic.

Pour ces deux associations, l'hypertension doit survenir après 20 SA..

Pour l'ACOG, une augmentation de 30 mm de mercure pour la PAS et/ou de 15 mm de mercure pour la PAD par rapport aux valeurs avant la grossesse, chez une femme sans antécédent, est le critère retenu.

Si la notion d'HTA repose sur des chiffres bien définis ou des variations de PA, soulignons qu'une méthodologie de mesure incorrecte est utilisée très fréquemment pour le suivi des grossesses et que la précision des mesures varie dans une gamme comprise entre 10 et 15 mm de mercure (Steer, 1999 et Duggan,1998). La difficulté fréquemment rencontrée est la méconnaissance des chiffres tensionnels au début de la grossesse et pendant le premier trimestre. De plus, il est classique, lors des mesures de la PA chez la femme enceinte, d'observer une large séparation entre les 4^{ème} et 5^{ème} bruits de Korotkow rendant encore plus complexe la décision de considérer comme HTA les valeurs prises selon la PAD en 4^{ème} ou 5^{ème} bruit.

La recherche d'une valeur de PA prédictive de PE entre la neuvième et vingtième SA a fait l'objet de nombreuses études revues récemment (Dekker et Sibai, 2001). Pour des PAD supérieures à 80 ou 85 mm de mercure, la valeur prédictive + de PE est respectivement de 32 à 36 % et de 16 à 31 % (Moutquin, 1985). Pour des augmentations de PAS de 30 mm de mercure et de PAD de 15 mm de mercure, la valeur prédictive positive est aussi faible, 20 à 33 % et 32 à 39 % (Villar, 1989), la mesure

sur vingt-quatre heures de la PAM a aussi une valeur prédictive + faible de 12 % (Higgins, 1997). Le seul facteur prédictif négatif de PE était une PAD plus petite ou égale à 70 mm de mercure (valeur prédictive négative = 95 %).

Nous voyons donc la grande difficulté de définir les valeurs seuils lorsque l'on parle d'hypertension artérielle. De plus, selon certains (North, 1999), l'important au cours d'une grossesse est la détermination d'une pression artérielle optimale en relation avec une croissance foetale satisfaisante et une pression de perfusion placentaire adaptée au terme de la grossesse .

- La **protéinurie** est définie par le NHBPEP et l'ISSHP comme une positivité supérieure ou égale à une croix à la bandelette urinaire (+), à l'occasion de deux dosages faits au minimum à quatre heures d'intervalle ou par une positivité supérieure ou égale à deux croix (++) sur un seul échantillon d'urine en l'absence d'infection urinaire ou après sondage en cas de rupture de la poche des eaux. Ces valeurs minimales impliquent un taux important de faux positifs (Brown, 1995 et Bell, 1999).

Un dosage quantitatif sur vingt-quatre heures est nécessaire pour affirmer la protéinurie, à partir d'une valeur de 0,3 g par jour (Halligan, 1995). Une concentration de 3,5 g/j représente une protéinurie sévère, correspondant à une positivité égale à trois croix (+++). A noter qu'un dosage plus précis d'une microalbuminurie ne présente aucun avantage (Rodriguez, 1988). Une manière de court-circuiter le problème de la dilution / concentration des urines est de mesurer le rapport protéinurie / créatininurie. Un ratio supérieur ou égal à 0,3g/24h est pathologique. (Saudan, 1997)

- La **prééclampsie** est définie, pour l'ISSHP, par l'association d'une hypertension artérielle de novo à une protéinurie ; pour le NHBPEP et l'ACOG, comme une hypertension artérielle associée à une protéinurie et/ou à des oedèmes. Pour Redman et Jefferies (1988), elle est uniquement définie sur les valeurs de PA : une PAD plus grande ou égale à 90 mm de mercure

et/ou une augmentation de PAD de 25 mm de mercure à partir d'une valeur connue lors de la première moitié de la grossesse.

Les classifications de l'ISSHP et de Redman et Jefferies ont été comparées sur une population de 692 primipares : l'agrément a été retrouvé pour la normalité tensionnelle, l'hypertension chronique ainsi que pour la prééclampsie (Perry, 1994). Ainsi, l'introduction des critères de Redman et Jefferies dans la classification de l'ISSHP permettrait de définir une PE avec ou sans protéinurie, incluant ainsi un groupe à risque important qui doit être dépisté et suivi. En effet, pour ces auteurs, comme l'évolutivité de la PE n'est connue qu'a posteriori, on peut penser qu'un traitement adapté et précoce d'une hypertension modérée préviendrait une évolution vers une hypertension sévère et réduirait le risque de mort périnatale (Collins, 1994). L'évolution des connaissances sur la grossesse et ses désordres hypertensifs a incité à la prise en compte, dans la définition de la PE, des multiples atteintes viscérales observées au cours de cette pathologie (Dekker, 1998).

Pour l'ASSHP, la PE est définie par une hypertension artérielle après la vingtième SA, en l'absence d'antécédent hypertensif et d'atteinte rénale, avec un retour à la normale en post-partum. Deux niveaux de gravité sont identifiés. La PE est *modérée* en cas d'hypertension artérielle non grave avec ou sans hyperuricémie et la PE est *sévère* si l'hypertension est grave (PAS supérieure ou égale à 160 mm Hg ou PAD supérieure ou égale à 110 mm Hg) ou s'il existe une atteinte organique maternelle :

- . hématologique : hémolyse et/ou thrombopénie (plaquettes inférieures à 150.000/mm³) ;
- . rénale : créatininémie supérieure à 0.9 mg/dl ou protéinurie supérieure à 5 g/j (ou supérieure à ++ à la bandelette urinaire) ; uricémie élevée ;
- . hépatique : transaminases supérieures à 40 UI/l et/ou douleur sévère de la région épigastrique ou de l'hypochondre droit ;
- . neurologique : scotome, céphalées, hyperréflexivité.

La validité de la classification de l'ASSHP a été comparée à celle de la NHBPEP et de la ISSHP dans une cohorte de 1183 femmes adressées pour HTAG (Brown, 1997). La classification de l'ASSHP permettait de trouver 77 % de PE (43 % PE modérée, 27 % PE sévère et 7 % PE surajoutée), 19 % d'HTA essentielle isolée et 4 % d'HTA secondaire (essentiellement à une atteinte rénale). La classification NHBPEP - ISSHP définit 16 % de PE (3 % PE surajoutée), 61 % d'hypertension gestationnelle ou transitoire, 19 % d'HTA essentielle ou transitoire et 4 % d'HTA secondaire. Une concordance existait entre le groupe PE de la NHBPEP - ISSHP et le groupe de PE sévère de l'ASSHP, la protéinurie restant le meilleur marqueur de la gravité. Le groupe des PE modérées de l'ASSHP avait moins de complications que le groupe classé HTA transitoire de NHBPEP - ISSHP (nombre de plaquettes, atteinte neurologique, atteinte hépatique, HTA sévère, poids de naissance). Le risque de la méconnaissance de PE à atteinte multiviscérale mais non protéinurique existait comme précédemment avec la classification de Redman et Jefferies.

La stratification proposée par l'ASSHP en *PE modérée et sévère* permet de mieux quantifier les risques d'une hypertension de novo pendant la grossesse en intégrant les atteintes viscérales : une femme présentant une hypertension à la vingtième SA, avec thrombopénie, sans oedème ni protéinurie, est intégrée dans le groupe PE selon l'ASSHP alors qu'elle serait classée HTA transitoire pour le NHBPEP. A contrario, une femme ayant une HTA modérée et des oedèmes sans protéinurie serait classée PE selon le NHBPEP.

La grande variation observée quant au nombre d'HTA transitoires et à l'hétérogénéité des pathologies qu'elles recouvrent, suivant les classifications utilisées en pratique clinique quotidienne, montre la nécessité d'une classification prenant en compte tous les aspects de la PE. En effet, la PE ne saurait se limiter à une HTA seule, ni à une association HTA et protéinurie et/ou oedème. Des cas sévères, y compris d'éclampsie, sans protéinurie ont été rapportés (Douglas, 1994). En ce sens, la classification

de l'ASSHP, permettant le diagnostic de PE, même en l'absence de protéinurie, oblige à rechercher les autres signes d'une atteinte systémique, qui, en l'absence d'un dépistage systématique, pourraient rester méconnus et conduire à sous-estimer la gravité du tableau. Se basant sur une classification modifiée de l'ASSHP, Brown *et al* (2000) ont proposé une approche plus aboutie du diagnostic différentiel de l'HTAG et de la PE. (cfr *synoptique page 27*)

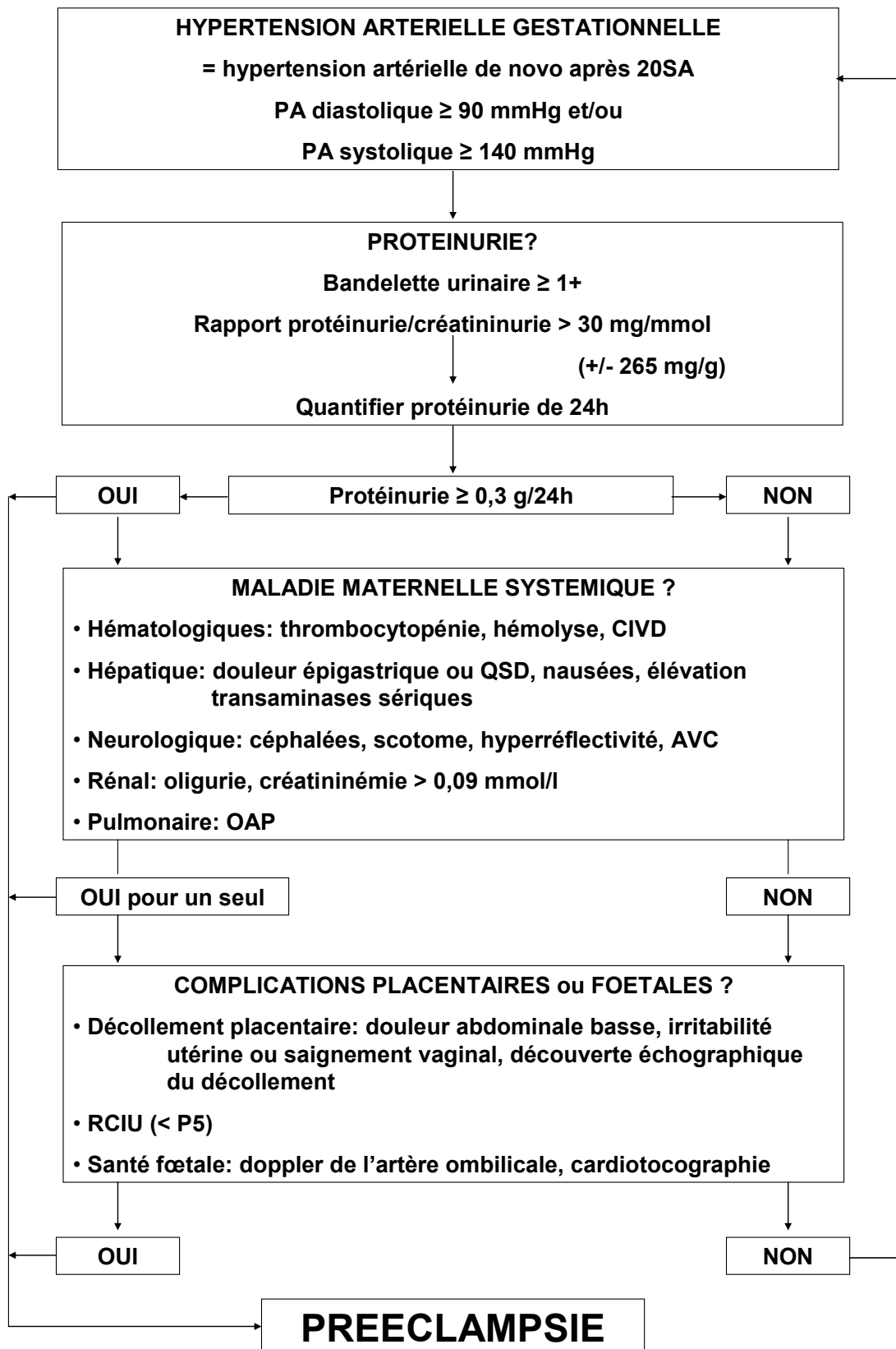
La notion de **sévérité de la PE** est définie selon Sibai (1994) soit par l'association d'une HTA sévère (PAS supérieure ou égale à 160 mm de mercure et/ou PAD supérieure ou égale à 110 mm de mercure) et d'une protéinurie, soit par l'association d'une HTA modérée à l'un des éléments suivants : une protéinurie sévère (supérieure à 5 g/j ou +++), un HELLP syndrome, une éclampsie, une atteinte foetale (retard de croissance intra-utérin (RCIU), oligo-hydramnios).

Les signes cliniques simples peuvent faire redouter une PE sévère : les manifestations neurologiques ou visuelles, les signes digestifs, l'oligurie, la protéinurie importante et les signes respiratoires. Les nausées et vomissements ainsi que la douleur (épigastrique ou de l'hypochondre droit) ont une relation significative avec une atteinte hépatique, rénale et de l'hémostase. Par contre, la PA à l'entrée ainsi que les céphalées ne sont pas associées à la morbidité maternelle. (Martin,1999)

L'apparition de tels signes impose la pratique d'un bilan biologique de confirmation. Pris isolément, ces tests ne sont pas prédictifs de morbidité maternelle mais l'association de LDH supérieure à 1400 UI/ml, d'ASAT supérieur à 150 UI/ml, d'une uricémie supérieure à 7,8 mg/dl était, dans un travail prospectif, significative de morbidité maternelle (Martin,1999), de même qu'une thrombopénie (Van Pampus,1998). Des études prospectives sont nécessaires pour évaluer l'apport de l'haptoglobine (Hamm, 1996) et de la glutathion S transférase (Steege, 1995).

La PE sévère, qui survient dans 2,5 % des cas, implique donc la notion de syndrome pré-éclamptique : l'HTA est associée à un ou plusieurs signes d'atteinte viscérale maternelle. La sévérité du syndrome est due soit à l'intensité d'une atteinte, soit à l'association de différentes atteintes, de façon variable dans le nombre ou l'intensité de celles-ci. (Sibai, 1997)

Diagnostic différentiel HTAG / PE selon Brown



Critères retenus

Dans cette thèse seront retenus comme critères, au vu de l'ensemble des observations répertoriées ci-avant, les définitions suivantes:

1) Une **hypertension artérielle gravidique (HTAG)** qui se définit comme une hypertension (PAS supérieure ou égale à 140 mm de mercure et/ou PAD supérieure ou égale à 90 mm de mercure) isolée, sans protéinurie, apparue à partir de la vingtième SA en l'absence de tout antécédent d'HTA avant et pendant le début de la grossesse.



HTA gravidique

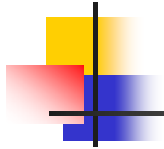
= PA diastolique ≥ 90 mmHg
et/ou PA systolique ≥ 140 mmHg
(2 fois à 6 h d'intervalle, brassard adapté)

isolée, sans protéinurie,
à partir de 20 SA,
en l'absence d'antécédent d'HTA

2) La **prééclampsie (PE)** qui associe à cette HTAG une protéinurie supérieure à 0,3 g/24h ou supérieure à ++ à la bandelette urinaire. A noter toutefois que, dans certains cas, la protéinurie peut manquer initialement. Il est cependant licite de suspecter une PE devant une HTA de novo associée à l'un ou l'autre des signes suivants :

- oedèmes d'apparition brutale ou rapidement aggravé,
- uricémie supérieure à 350 $\mu\text{mol/l}$ par jour,

- augmentation des ASAT au-delà des normes de laboratoire,
- plaquettes inférieures à 150 000/mm³ ;
- retard de croissance in utero <P5. (RCIU)



Prééclampsie modérée

= **HTAG**
+ protéinurie
 > 0,3g/24h ou 0,3g/l ou
 > 2 x sur la tigelette
 Mais protéinurie peut manquer initialement
avec ou sans œdème

A suspecter si

- ◆ oedèmes d'apparition brutale ou aggravés
- ◆ uricémie > 350 µmol/l (6µg/l)
- ◆ transaminases hépatiques > 2DS
- ◆ thrombopénie < 150.000/mm³
- ◆ RCIU < P5

3) La **PE sévère** qui se définit soit par une HTAG grave (PAS supérieure ou égale à 160 mm de mercure et/ou PAD supérieure ou égale à 110 mm de mercure), soit par une HTAG avec un ou plusieurs des signes suivants :

- douleurs épigastriques, nausées, vomissements ;
- céphalées persistantes, hyperréflexivité ostéotendineuse, troubles visuels ;
- protéinurie supérieure à 5g/24h (+++ à la bandelette urinaire) ;
- oligurie avec diurèse inférieure à 20 ml/h ;

- œdème aigu du poumon ;
- transaminases hépatiques supérieures à trois fois la norme du laboratoire ($>3DS$) ;
- thrombopénie inférieure à $100\,000/mm^3$.

A noter qu'un RCIU sévère, une créatininémie supérieure à 1.2 mg/dl , peuvent majorer la gravité de la prééclampsie mais ne sont pas considérés unanimement comme des critères de PE sévère.



Prééclampsie sévère

= présence d'un ou plusieurs des critères de sévérité suivants chez une patiente pré-éclamptique

- ◆ PA diastolique $\geq 110\text{ mmHg}$ et/ou PA systolique $\geq 160\text{ mmHg}$
- ◆ Protéinurie $> 5\text{ g} / 24\text{h}$ ou +++ sur la bandelette urinaire
- ◆ Thrombopénie $< 100.000/mm^3$
- ◆ Transaminases hépatiques $> 3\text{ DS}$ ou $\geq 70\text{ UI/L}$
- ◆ Céphalées persistantes, troubles visuels, hyperréflexivité OT
- ◆ Epigastralgies, hépatalgies, nausées, vomissement
- ◆ Œdème pulmonaire
- ◆ Oligurie : diurèse $\leq 500\text{ ml} / 24\text{h}$ ou $20\text{ ml} / \text{h}$

Il apparaît donc clairement que le diagnostic de prééclampsie nécessite la présence d'une HTA et d'un autre signe d'atteinte viscérale. La triade classique « HTA – protéinurie – oedème » ne peut suffire à rendre compte de tous les cas de prééclampsie et de leur gravité. Les données récentes insistent sur la recherche précoce et systématique de toutes les manifestations viscérales, maternelles et fœtales, susceptibles de se produire et sur la nécessité de rechercher des facteurs de risque dès le début de la grossesse.

4) L'**éclampsie** qui est la survenue de convulsions au cours d'une PE ou d'un HELLp syndrome, en l'absence d'un problème neurologique préexistant susceptible de déclencher des convulsions.



Eclampsie

◆ Crise convulsive généralisée survenant dans un contexte de prééclampsie ou de HELLP syndrome, en l'absence d'un problème neurologique préexistant susceptible de déclencher des convulsions.

b) Le «HELLP» syndrome

Le HELLP syndrome fait partie des syndromes vasculo-rénaux rencontrés au cours de la grossesse.

Décrit en 1982 par WEINSTEIN qui lui a créé l'acronyme HELLP très suggestif, il constitue en une série de complications biologiques comportant une hémolyse (H : Hemolysis), une élévation des enzymes hépatiques (EL : Elevated Liver enzymes) et une thrombopénie (LP : Low Plateled count). Ce syndrome biochimique témoigne de la micro-angiopathie thrombotique qui complique la maladie prééclamptique.

Considéré initialement comme une complication de l'hypertension artérielle gravidique, ce syndrome a été observé à de multiples reprises en l'absence de toute hypertension artérielle gravidique et y a acquis de ce fait une place à part entière parmi les syndromes vasculo-rénaux de la grossesse. Il complique environ 1 % des grossesses et se greffe sur près de 15 % des prééclampsies. Il peut survenir tant chez la nullipare que chez la multipare ; il survient en général au troisième trimestre de la grossesse mais il

peut se manifester dès la seconde moitié de la grossesse ou, plus rarement, dans le post-partum immédiat. La symptomatologie est dominée par l'apparition d'une douleur épigastrique ou de l'hypochondre droit « en barre » (présente dans 90 % des cas). Les autres signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) sont moins fréquents et moins spécifiques. Le tableau biologique qui caractérise ce syndrome associe donc une anémie hémolytique, une thrombopénie et une cytolysé hépatique. Si ces trois critères ont évidemment toujours fait partir de la définition du HELLP syndrome, les valeurs référentielles n'ont pas toujours été identiques pour tous les auteurs. Un peu à l'image de la définition de l'hypertension gravidique et de la prééclampsie, différentes valeurs ont été retenues comme définition de cette complication biologique. Il semble cependant se dégager actuellement un consensus pour adopter les valeurs définies par Sibai (1994) et qui sont les suivantes :

1) L'**hémolyse** qui se manifeste par :

- une chute du taux d'hémoglobine ou d'hématocrite de 10 % au moins ;
- une élévation de la bilirubine totale, surtout indirecte, supérieure à 1.0 mg/dl ;
- une élévation des LDH, supérieurs à 600 mUI/ml,
- une diminution de l'haptoglobine, inférieure à 50 mg/100 ml.

Cette hémolyse est intravasculaire, de type micro-angiopathique, secondaire aux lésions vasculaires induites par l'amplification anormale de la réaction inflammatoire gravidique et ses conséquences en cascade sur la coagulation.

2) La **cytolysé hépatique** : une élévation des transaminases supérieure à 3 DS, en pratique souvent supérieure à 70 mUI/ml. Elle traduit la souffrance hépatocytaire consécutive aux lésions hémorragiques et/ou d'infarctissement ischémique.

3) La **thrombopénie** : elle se définit par un taux de plaquettes inférieur à 100 000/mm³. Elle correspond à une agrégation plaquettaire périphérique sur les microthrombi et/ou à une réaction immunologique (anticorps antiplaquettes).



HELLP Syndrome

◆ **Hémolyse**

chute Hb ou Hct > 10%
bilirubine totale > 1,0mg/dl
haptoglobine < 50mg / 100 ml
LDH > 600 UI/L

◆ **Cytolyse hépatique**

TGO, TGP > 3DS (>70 UI/L)

◆ **Thrombopénie**

< 100.000 / mm³

Le HELLP syndrome n'existe sensu stricto qu'à travers la présence de ces trois signes cardinaux.

Il va de soi toutefois qu'au-delà d'une querelle nosologique, il est impératif de garder à l'esprit que le HELLP syndrome n'est qu'une des facettes de la maladie placentaire vasculaire. D'autres combinaisons de complications, comme un « ELLP syndrome » arrivent également, et probablement même plus souvent que le « HELLP ». Il n'est pas rare non plus que PE et HELLP se succèdent dans le décours de la pathologie ou s'associent en tant que facteur aggravant.

c) L'hématome rétro-placentaire

L'hématome rétro-placentaire (HRP) ou abruptio placentae correspond au décollement prématuré d'un placenta normalement inséré (DPPNI). La lésion anatomique est formée d'un hématome situé sous la plaque basale du placenta (hématome décidual basal) interrompant la circulation materno-fœtale et entraînant rapidement des troubles d'hémodynamique, des anomalies de la coagulation et une souffrance fœtale aiguë.

La lésion principale est donc l'hématome décidual basal : sur la face maternelle du placenta, il existe un caillot noirâtre, arrondi, plus ou moins adhérent au cotylédon, mesurant de quelques centimètres à dix

centimètres, voire plus, décollant totalement le placenta. La cupule placentaire est liée à la dépression du placenta en regard du caillot, le poids du caillot est en rapport avec les dimensions du décollement. En général, le tissu myométrial en regard du placenta décollé est de couleur sombre et il présente une infiltration sanguine inter-fasciculaire, sans thrombose, pouvant aller parfois jusqu'à la séreuse avec suintement séro-hématique dans la cavité péritonéale. C'est l' « apoplexie utéro-placentaire de Couvelaire ». Il existe probablement aussi des formes frustes d'HRP car des lésions anatomopathologiques semblables sont retrouvées dans environ 4 % des placentas (Fox, 1978).

La physiopathologie de ce décollement placentaire repose sur une lésion initiale de thrombose ou d'infarctus incomplet par interruption du flux sanguin des artères basilaires qui irriguent la caduque endométriale basale. La restauration temporaire, parfois brutale, du flux sanguin entraîne alors un hématome rétroplacentaire au sein des tissus lésés. On assiste ensuite à une forte coagulation du sang suite à la fibrination liée à la libération des thromboplastines contenues en abondance dans le placenta, le liquide amniotique et la caduque. Il s'ensuit une transformation excessive du fibrinogène en fibrine. En réaction, la fibrine est lysée par des fibrinolysines formées sous l'influence d'activateurs d'enzymes en provenance, eux aussi, du placenta. Cette fibrinolyse réactionnelle, d'abord bienfaisante car elle modère la fibrination intravasculaire, peut devenir dangereuse en créant un véritable cercle vicieux. On comprend dès lors que cette lésion se constitue d'autant plus facilement qu'il existe une fragilité vasculaire liée à une micro-angiopathie comme l'on en retrouve en cas de prééclampsie (Merviel, 2001). Et si, classiquement, il est démontré qu'il existe un lien entre la survenue d'un HRP et les chiffres de pression artérielle diastolique, le *primum movens* semble aujourd'hui être moins la poussée hypertensive maternelle brutale que l'existence préalable d'une fragilité vasculaire au niveau rétroplacentaire (Rasmussen, 2001).

D'ailleurs, en dehors de l'origine post-traumatique plus spécifique de l'hématome rétro-placentaire, se retrouvent dans l'étiologie de celui-ci des causes identiques à celles de la prééclampsie ; à savoir une

fréquence accrue dans les grossesses gémellaires, les malformations fœtales, les carences en acide folique, l'intoxication tabagique, l'existence d'un terrain prothrombotique maternel, le dépassement du terme. Il paraît donc évident que l'hématome rétro-placentaire fait partie intégrante des formes cliniques de la maladie placentaire vasculaire avec des signes anatomo-pathologiques d'hypoxie-ischémie villositaire traduisant une hypoperfusion placentaire caractérisée à l'histologie par des espaces intervillositaires étroits et collabés, des villosités petites, limitées par un trophoblaste présentant de nombreux amas syncytiaux et des cytotrophoblastes en excès, anomalie connue sous le terme anglo-saxon de Temmey-Parker changes (Nessmann, 2001).



Hématome rétro-placentaire

= hématome décidual basal décollant partiellement ou totalement le placenta avec des répercussions maternelles (hémodynamiques et de coagulation) et une répercussion fœtale (SFA)

d) Le retard de croissance intra-utérin sévère

Avant les années 1970, les données portant sur le retard de croissance intra-utérin (RCIU) concernaient essentiellement les enfants dont le poids de naissance était inférieur à 2500 g. On comprend toute la confusion avec la prématurité et les difficultés d'interprétation concernant les étiologies, la prise en charge et les conséquences (Goffinet, 2003).

Warkany (1961) fut le premier à définir des valeurs normales pour les enfants de taille, de poids et de périmètre crânien, valeurs pouvant servir à définir par comparaison un retard de croissance. Dans la foulée, Gruenwald (1963) rapporta que près d'un tiers des enfants de petit poids étaient matures et

que leur petite taille pouvait être expliquée par une insuffisance placentaire chronique. De nombreuses observations s'ensuivirent pour généraliser le concept selon lequel le poids de naissance de l'enfant dépendait, non seulement de l'âge gestationnel, mais aussi de la courbe de croissance fœtale. C'est sur cette base que Lubchenco (1963) publia une comparaison détaillée entre âge gestationnel et poids de naissance, avec la volonté de définir des normes pour le poids fœtal attendu en fonction de l'âge gestationnel. Battaglia et Lubchenco (1967) publieront ainsi la notion de small-for-gestational-age (SGA), c'est-à-dire les enfants dont le poids était sous le dixième percentile en fonction de leur âge gestationnel. Ces enfants furent montrés comme présentant un risque accru de décès néonatal. La réflexion continua à évoluer car la notion de poids de naissance selon le terme montra rapidement qu'elle n'était pas suffisante pour estimer le caractère pathologique d'un défaut de la croissance. Ainsi, successivement, Manning (1991) et Gardosi (1992) montrèrent que 25 à 60 % des enfants conventionnellement étiquetés de small-for-gestational-age avaient une croissance strictement normale et que leur taille dépendait plus de déterminants comme le groupe ethnique de la maman, sa parité, son poids et sa taille. Il paraît donc évident que la notion de SGA ainsi que celle d'hypotrophie dans la littérature francophone ne permettent pas de définir objectivement un réel retard de croissance intra-utérin et ce, pour deux raisons principales : la première parce que le petit poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel est un critère descriptif d'un état à la naissance qui ne peut préjuger d'une pathologie ou non comme nous venons de la démontrer ; la deuxième parce que toutes les courbes des poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel sont issues d'études transversales sur le poids de naissance, qu'elles doivent tenir compte des populations et des lieux géographiques où ces mesures sont prises et qu'elles se basent sur les enfants nés prématurément alors qu'ils n'ont pas la même distribution de poids que les fœtus qui restent in utero jusqu'au terme. En effet, il existe un excès de RCIU chez les prématurés, ce qui a tendance à abaisser la distribution générale de la courbe à ces termes (Owen, 1998).

Dès lors, pour pouvoir définir correctement un réel retard de croissance intra-utérin, nous ne disposons que de deux possibilités : soit une nouvelle approche utilisant l'estimation du poids fœtal par échographie avec la preuve d'un ralentissement de la croissance fœtale grâce à la répétition successive de mesures de poids fœtal dans le décours de la grossesse, soit en utilisant les poids de naissance pour l'âge gestationnel considéré mais en étant conscient des erreurs par excès et par défaut avec toutes les conséquences connues, des faux positifs et des faux négatifs. Dans ce cas, plus le seuil choisi sera bas (3^{ème} percentile), plus la fréquence d'un vrai RCIU sera élevée dans ce groupe, en sachant toutefois que de nombreux RCIU ne seront pas diagnostiqués, même s'il s'agit là probablement des moins graves.

S'il est évident que l'approche longitudinale obtenue par des biométries fœtales tout au cours de la grossesse est la situation la plus proche de la notion de croissance fœtale et par là même de la notion de RCIU, dans une étude comme la nôtre où nous ne disposons malheureusement pas d'un suivi échographique biométrique mensuel, et donc où nous ne pouvons réaliser cette approche longitudinale, la solution qui donne la meilleure spécificité du RCIU avec une perte certaine de sensibilité est l'utilisation du poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel en choisissant la valeur seuil du 5^{ème} percentile comme référence, le RCIU sévère étant défini comme un poids de naissance inférieur à ce 5^{ème} percentile, avec idéalement l'impossibilité démontrée (dopplers,...) pour le fœtus de maintenir une cinétique de croissance.

Nous avons choisi pour quantifier ce 5^{ème} percentile l'observation des poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel et leur estimation en percentiles par rapport aux tables d'Alexander, adaptées à notre région et nos populations.

**Valeurs percentilées des poids de naissance (en g)
en fonction de l'âge gestationnel de naissance sur
3.134.879 naissances de singletons**

Age (wk)	Percentile				
	5th	10th	50th	90th	95th
20	249	275	412	772	912
21	280	314	433	790	957
22	330	376	496	826	1023
23	385	440	582	882	1107
24	435	498	674	977	1223
25	480	558	779	1138	1397
26	529	625	899	1362	1640
27	591	702	1035	1635	1927
28	670	798	1196	1977	2237
29	772	925	1394	2361	2553
30	910	1085	1637	2710	2847
31	1088	1278	1918	2986	3108
32	1294	1495	2203	3200	3338
33	1513	1725	2458	3370	3536
34	1735	1950	2667	3502	3697
35	1950	2159	2831	3596	3812
36	2156	2354	2974	3668	3888
37	2357	2541	3117	3755	3956
38	2543	2714	3263	3867	4027
39	2685	2852	3400	3980	4107
40	2761	2929	3495	4060	4185
41	2777	2948	3527	4094	4217
42	2764	2935	3522	4098	4213
43	2741	2907	3505	4096	4178
44	2724	2885	3491	4096	4122

From Alexander and associates (1996), with permission.

Il existe maintenant de nombreuses raisons qui peuvent expliquer un RCIU sévère. Parmi ces raisons, bon nombre peuvent être identifiées par une anamnèse précise et par une constatation clinique évidente. Il en est ainsi de la relation existant entre RCIU et toxicomanie, fœtopathie infectieuse de type rubéole, cytomégalovirus, varicelle, toxoplasmose, désordre génétique diagnostiqué comme disomie uniparentale maternelle du chromosome 7, autres anomalies chromosomiques dont principalement les triploïdies ou des trisomies 13,18,21, malformations congénitales dans les syndromes polymalformatifs, anomalies du squelette et du système nerveux central, grossesses

multiples et syndromes transfuseur-transfusé, drépanocytoses homozygotes, cardiopathies cyanogènes, insuffisances cardiaques chroniques, insuffisances respiratoires chroniques et agents chimiques tératogènes. Mais dans la majorité des cas étiquetés antérieurement de RCIU idiopathique, la cause réelle est une maladie placentaire vasculaire mise en évidence lors de l'examen anatomopathologique du placenta. Cette insuffisance placentaire semble, comme nous l'avons vu, débuter très tôt dans la grossesse et serait due à une anomalie de placentation. Ainsi, l'origine du RCIU vasculaire n'est pas l'hypertension artérielle de grossesse, ni la prééclampsie, mais une pathologie gravidique beaucoup plus générale et complexe qui met en jeu, comme pour les deux autres pathologies, une anomalie de la placentation et des lésions endothéliales qui vont être à l'origine du dysfonctionnement du placenta et, par là même, des échanges fœto-maternels avec, par voie de conséquence, le retard de croissance intra-utérin (Goffinet, 2003). Ce RCIU est donc bien une forme clinique de la maladie placentaire vasculaire au même titre que la PE, le HELLP syndrome ou l'hématome rétro-placentaire. Nous nous efforcerons donc, dans cette étude, de repérer les retards de croissance intra-utérins sévères sous le seuil du 5^{ème} percentile et d'exclure les causes connues ou découvertes de retard de croissance, autres que vasculaires d'origine placentaire.



RCIU sévère d'origine placentaire

= poids de naissance < 5^{ème} percentile des tables d'Alexander en fonction de l'âge gestationnel après exclusion de toute autre cause et idéalement après confirmation d'un décrochage dans la cinétique de croissance fœtale.

e) La mort fœtale in utero d'origine placentaire

Classiquement, la mort fœtale in utero se définissait par un décès survenant après vingt-huit semaines d'aménorrhée (28 SA). Cependant, avec les progrès de la prise en charge néonatale, il paraît plus justifié aujourd'hui de parler de mort fœtale in utero à partir de 24 SA (Lewin, 2003). Le Centre national de Statistiques pour la Santé aux Etats-Unis (US National center for Health Statistics NCHS) recommande de définir le décès fœtal comme une mort intra-utérine survenant sur des fœtus de minimum 350g ($\geq 350g$) ou ayant atteint au minimum 20 semaines d'aménorrhée ($\geq 20SA$). Toutefois, dans le cadre de notre étude sur la maladie placentaire vasculaire, il va de soi que le primum movens de la mort fœtale sera souvent un retard de croissance intra-utérin sévère et donc un fœtus décédé de poids très en-dessous du percentile 50. Il nous paraît plus justifié d'utiliser dans notre étude la définition de Lewin, une mort fœtale in utero à partir de 24 SA. Et plutôt 24 SA que 26 SA, car Copper (1994) dans sa large étude rétrospective montre effectivement que près de 50 % des morts in utero surviennent avant 28 SA.

Quoi qu'il en soit, il y a, comme pour le retard de croissance intra-utérin, dans le cas de la mort fœtale in utero, un nombre important d'étiologies, qui peuvent être classées en causes maternelles, chorioplacentaires et fœtales, sans oublier, dans près de 30 % des cas, une cause indéterminée.

Dans le cadre de notre étude, nous avons bien évidemment exclu les causes fœtales qui représentent plus de 25 % de l'ensemble des morts in utero (Pauli, 1994) , voire même selon d'autres auteurs (Fretts, 1997) entre 35 à 45 % des morts in utero avec, dans trois quarts des cas, une malformation congénitale majeure et, dans un quart des cas, un problème d'infection fœtale.

Il est toutefois à noter que l'incidence de ces causes fœtales sur les morts in utero est en régression importante grâce aux progrès de la fœtopathologie et des échographies morphologiques, ces morts in

utero étant progressivement remplacées au niveau statistique par des interruptions médicales de grossesse avant la 24^{ème} SA .

Nous avons également exclu les causes maternelles et chorioplacentaires qui n'ont aucun lien avec la maladie placentaire vasculaire ; à savoir le diabète, les intoxications, les infections materno-foetales, les traumatismes, les accidents du cordon et le chorio-angiome placentaire.

Nous avons conservé les morts fœtales in utero pour cause indéterminée : une partie non négligeable de maladies placentaires vasculaires étant en effet totalement méconnue dans l'étiologie de la mort fœtale. Nous avons toutefois veillé, dans notre sélection, à ce que toute mort foetale in utero ait fait l'objet d'une autopsie par un pathologiste expérimenté et une évaluation du placenta.

Ainsi définie, la mort fœtale in utero rentre dans le cadre des formes cliniques de la maladie placentaire vasculaire.



MFIU d'origine placentaire

= mort fœtale in utero à partir de 24 SA, d'étiologie placentaire confirmée par l'expertise du placenta et l'autopsie du fœtus.

Définitions selon le NCHS

- Mort embryonnaire (embryonic death) = décès survenant $\leq 12 \frac{6}{7}$ SA
- Mort fœtale précoce (early fetal death) = décès survenant entre 13 SA et $19 \frac{6}{7}$ SA
- Mort fœtale intermédiaire (intermediate fetal death) = décès survenant entre 20 SA et 28 SA
- Mort fœtale tardive (late fetal death) = décès survenant > 28 SA
- Mort fœtale inexpliquée (unexplained fetal death) = décès avant accouchement sans cause identifiable après expulsion
- Perte fœtale (fetal demise, IUFD) = perte fœtale ≥ 12 SA, quelque soit l'âge gestationnel
- Mort-né (stillbirth) = naissance d'un nouveau-né sans respiration, sans battement cardiaque, sans pulsation dans le cordon ombilical, sans mouvement musculaire volontaire

f) Les fausses couches tardives répétitives inexpliquées

❖ Fausse couche

La définition de fausse couche spontanée est l'expulsion spontanée d'un fœtus avant qu'il soit viable ou, pour reprendre la littérature anglo-saxonne, la terminaison d'une grossesse avant que le fœtus soit suffisamment développé pour survivre .

❖ Fausse couche tardive

L'état civil, jusqu'en 1993, avait fixé la limite de la fausse couche tardive à cent quatre-vingt jours de vie intra-utérine (180 J) ou vingt-huit semaines d'aménorrhée (28 SA). Au-delà de ce délai, l'appellation d'accouchement prématuré prenait le relais de celui de fausse couche tardive. Mais les progrès de la réanimation néonatale ont ramené plus précocement le seuil de viabilité fœtale et c'est la raison pour laquelle les études les plus récentes utilisent actuellement le seuil de 24 SA qui correspond plus à la réalité médicale. Par contre, aux Etats-Unis, comme pour la MFIU, la définition est confinée dans la terminaison de la grossesse avant 20 SA par rapport au premier jour des dernières menstrues. Une autre définition classique plus ancienne de fausse couche était l'accouchement d'un fœtus d'un poids inférieur à 500 g, mais cette vision des choses est également dépassée.

Au vu de ces précisions et en accord avec les études les plus récentes, nous avons donc fixé, comme seuil supérieur, la *limite de 24 SA*.

Quant à la limite inférieure, la notion de fausse couche tardive exclut les fausses couches du premier trimestre. En effet, d'une part, plus de 80 % des fausses couches arrivent dans les douze premières semaines de grossesse et plus de la moitié ont pour cause une anomalie chromosomique qui n'est en rien liée à une maladie placentaire vasculaire (Harlap, 1980). D'autre part, dans le premier trimestre de la grossesse, l'expulsion est souvent précédée de la mort de l'embryon ou du fœtus avec impossibilité de toute considération étiologique quant à la fausse couche, ce qui, dans notre étude, aurait constitué un biais inévitable quant à la sélection des formes cliniques de la maladie placentaire vasculaire.

Nous avons donc fixé comme seuil inférieur, la *limite de 13 SA*.

❖ Fausse couche tardive inexpliquée

Dans les fausses couches tardives du deuxième trimestre, l'exploration précise du versant maternel, fœtal et placentaire, permet souvent de mettre en évidence l'étiologie réelle de cette fausse couche du second trimestre. Ces étiologies sont classées en anomalies utéro-cervicales, infectieuses, ovulaires (placentaires et foetales), iatrogènes ou accidentelles.

Les **causes utéro-cervicales** sont représentées essentiellement par les béances cervico-isthmiques mises en évidence dans les suites de la fausse couche tardive ou lors d'un dépistage de la consultation prénatale. Il faut aussi citer, parmi ces causes utéro-cervicales, les malformations utérines, les anomalies intracavitaires utérines de type myome, synéchies, adénomyose ou anomalie trophique associée à l'exposition au diéthylstilbestrol (Distilbène®, DES).

L'infection est une des causes importantes de l'avortement tardif même si son rôle est mieux connu dans le cadre des accouchements prématurés. Les étiologies infectieuses regroupent des situations très diverses, comprenant l'infection endométriale chronique, l'effet abortif de la fièvre en elle-même, l'irritation péritonéale sur appendicite ou péritonite, les infections hématogènes par bactériémie,

parasitose ou infection virale, l'infection ascendante à streptocoques ou à E.coli, les infections iatrogènes ou les manoeuvres abortives. Même s'il est parfois difficile d'affirmer que l'infection est la cause de la fausse couche plutôt que sa conséquence, l'interprétation des données bactériologiques au niveau du placenta et des membranes permet, dans la plupart des cas, de démontrer la cause infectieuse de cette fausse couche.

Les **causes ovulaires** comprennent les causes fœtales et les anomalies placentaires. Parmi les causes fœtales, il faut citer l'hydramnios aigu, les grossesses multiples, l'anasarque et les anomalies chromosomiques qui, si elles sont surtout une principale cause de fausse couche précoce, peuvent aussi entraîner des avortements au deuxième trimestre.

Quant aux anomalies placentaires, en dehors de la môle embryonnée du placenta praevia ou de l'hématome retro-placentaire, il est possible qu'une absence de colonisation trophoblastique des artères spiralées soit responsable des fausses couches du deuxième trimestre. Il existerait ici une pathogénie commune entre prééclampsie, retard de croissance intra-utérin, mort fœtale et fausse couche tardive. Mais cette cause particulière de fausse couche tardive est, dans la plupart des cas, totalement méconnue et les cas en cause sont classés parmi les *fausses couches tardives inexplicables*.

Il existe également des **causes iatrogènes** à ces fausses couches tardives :

- le cerclage qui, paradoxalement, est un risque d'avortement tardif même si son objectif premier est de le prévenir;
- des prélèvements invasifs de type amniocentèse ou cordonocentèse;
- des manoeuvres de réduction embryonnaire;
- l'existence d'une grossesse sur stérilet;
- l'utilisation de médicaments pouvant entraîner un avortement tardif, même si cette cause est moins fréquente, la plupart des médicaments étant sévèrement contrôlés et la prescription tenant toujours compte, au deuxième trimestre, de la grossesse ;

- il faut citer aussi les assuétudes avec une augmentation évidente du risque d'avortement tardif chez les femmes toxicomanes ou éthyliques.

Subsistent enfin les **causes accidentelles**, mais qui concernent uniquement les traumatismes maternels sévères : plaie abdominale par balle ou par arme blanche, agression violente, accident grave de la voie publique.

❖ Fausses couches tardives répétitives

La notion de *répétitivité* de la fausse couche tardive a été définie par une foule de critères qui dépendent du nombre, de la séquence, des étiologies, mais la définition la plus généralement acceptée est la notion d'au moins trois fausses couches spontanées consécutives. C'est en effet cette notion de répétition de la fausse couche qui, dans la majorité des cas, a le plus de chance de définir une étiologie spécifique. Ainsi, si le risque de faire une fausse couche tardive est au maximum de 15 %, une seconde perte fœtale tardive fait descendre la chance de mener une grossesse à terme aux alentours de 2,3 % et une troisième fausse couche amène cette probabilité à moins de 0,34 % (Alberman, 1988). Il nous paraît donc logique d'affirmer qu'une patiente qui présente au moins trois fausses couches tardives possède un terrain favorable à la survenue de ces fausses couches tardives.

En résumé, nous pensons qu'en retenant, dans notre critère de sélection, les fausses couches tardives répétitives inexpiquées, nous avons toutes les chances de nous trouver sur un terrain clinique compatible avec une maladie placentaire vasculaire, à condition bien entendu que ces différentes fausses couches aient fait l'objet d'une exploration détaillée et que les autres causes décrites ci-avant aient toutes été systématiquement rejetées.



Fausses couches tardives répétitives inexpliquées

= 3 ou plus de 3 fausses couches entre les 13^{ème} et 24^{ème} SA sans étiologie utéro-cervicale, infectieuse, fœtale, iatrogène ou accidentelle démontrée et invalidée par un examen anatomopathologique du placenta.

g) Cadre de réflexion

Les pathologies de la placentation couvrent, comme nous venons de le voir, un large champ dans les anomalies de la grossesse. Ces pathologies sont loin d'être rares et ont des conséquences importantes en termes de morbidité et de mortalité maternelles et périnatales, ainsi qu'en terme d'organisation des soins et de prévention (OMS, Unicef). Il semble évident aujourd'hui que la maladie placentaire vasculaire regroupe une série de syndromes qui ont tous pour même étiologie un déficit de l'invasion trophoblastique des artères spiralées maternelles au début de la grossesse, déficit qui va être à l'origine d'une diminution du débit sanguin au niveau placentaire, conduisant à une ischémie de l'unité fœtoplacentaire. Cette hypoxie-ischémie est à l'origine du relargage dans la circulation maternelle de substances toxiques, notion que rendait bien l'ancienne appellation « toxémie gravidique », substances toxiques pour l'endothélium vasculaire maternel, ce qui va conduire chez certaines gestantes à une dysfonction endothéliale. Ces lésions provoqueront la souffrance des différents organes maternels cibles ainsi que du fœtus. Ainsi apparaîtront des pathologies gravidiques qui ont pour point commun un déficit de la placentation, pathologies que sont la prééclampsie sévère, l'éclampsie, le HELLP syndrome, l'hématome rétro-placentaire, le retard de croissance intra-utérin sévère d'origine placentaire, le décès intra-utérin sur anoxie placentaire et les fausses couches tardives répétitives inexplicables.

Il nous paraît donc évident que ces pathologies ont la même origine et qu'elles définissent les différentes formes cliniques de la maladie placentaire vasculaire.

Notre étude reposant sur un terrain maternel prédisposé de cette maladie placentaire vasculaire, il nous paraît donc tout à fait judicieux de cibler, par une anamnèse fouillée, le recrutement des patientes à antécédent de maladie placentaire vasculaire en fonction des différentes formes cliniques détaillées dans ce chapitre.

Maintenant que le cadre de recrutement est clairement fixé, il est impératif de définir les caractéristiques d'un terrain maternel prédisposé.



Maladie placentaire vasculaire

= syndrome à multiples expressions cliniques

- HTAG
- PE sévère et Eclampsie
- HELLP Syndrome
- HRP (DPPNI)
- RCIU sévère d'origine placentaire
- MFIU d'origine placentaire
- FC tardives répétitives inexpliquées

3) Définition d'un terrain maternel prédisposé

Nul ne sait actuellement si le défaut d'invasion trophoblastique, point de départ de la maladie placentaire vasculaire, est intrinsèque au cytotrophoblaste, lié à une anomalie déciduale, à une anomalie immunitaire ou à une particularité des artères utérines maternelles. A l'exception du cytotrophoblaste dont l'origine embryonnaire lui confère un capital génétique issu des deux partenaires et où toute anomalie génétique chez l'un ou l'autre peut avoir des répercussions sur le développement embryonnaire et, par là même, sur l'invasion trophoblastique, les autres origines résultent d'une interaction défectueuse entre ces cytotrophoblastes et la matrice endométriale, et dépendent donc du terrain maternel sur lequel cette invasion se réalise.

Depuis des décennies, la littérature est abondante et pas toujours univoque sur l'incidence que peut avoir toute une série d'anomalies du terrain maternel sur le développement d'une pathologie placentaire vasculaire. Dans un premier temps, il nous paraissait donc indispensable de réaliser une étude épidémiologique approfondie de la prééclampsie afin de préciser l'incidence et les différents facteurs de risque du terrain maternel de cette maladie.

a) Epidémiologie de la prééclampsie

- Incidence

L'étude descriptive idéale permettant d'estimer l'incidence réelle de la PE dans une population n'existe pas. En effet, il faudrait disposer d'une enquête englobant l'ensemble d'un pays ou d'une région avec évaluation de toutes les femmes enceintes. Les chiffres rapportés concernant l'incidence de la PE sont très variables. Ils sont souvent issus des grands essais réalisés sur la population générale dans le cadre de campagnes de prévention. En fonction des différentes études françaises et américaines, on

peut schématiquement estimer l'incidence de la PE entre 1 et 3 % chez les primipares et entre 0,5 et 1,5 % chez les multipares, sachant que ces chiffres varient en fonction de la population étudiée, de ses facteurs de risque, ainsi que du recrutement (Goffinet, 2000).

L'incidence de la PE semble augmenter avec l'âge gestationnel. Le risque de développer une PE en cas d'hypertension artérielle de grossesse serait augmenté et compris entre 15 et 25 %. Il serait d'autant plus important que l'hypertension artérielle est survenue précocement au cours de la grossesse (Saudan, 1998). La fréquence des autres pathologies vasculaires associée à la PE est aussi très diversement rapportée ; ainsi la fréquence de l'éclampsie serait aux environs de 0,05 % (Saftlas, 1990), l'hématome rétro-placentaire de 0.3 à 0.1 %.

L'éclampsie compliquerait 1 à 5 % des PE, le HELLP syndrome de 10 à 15 % des PE.

- Facteurs de risques

Les facteurs de risque sont multiples. En se référant à la Conférence d'Expert d'Anesthésiologie sur l'HTA (Paris 2000), ces facteurs de risque comprennent des facteurs génétiques, immunologiques, physiologiques, environnementaux, associés à la grossesse ou avec, pour origine, une pathologie maternelle.

* Les **facteurs génétiques** correspondent aux facteurs de risque familiaux. Depuis de nombreuses années, on sait que le risque de PE est augmenté en cas d'antécédents familiaux de cette pathologie. Ainsi, le risque de PE est multiplié par un facteur de 2 à 5 chez les filles, petites-filles, soeurs et mères par rapport à un groupe témoin. Cependant, il est possible qu'une partie de ces cas étiquetés PE soit expliquée par une HTA chronique essentielle ou non diagnostiquée qui comporte une composante génétique forte et bien connue. Une étude réalisée en Australie montre schématiquement qu'un antécédent familial de PE multiplie par trois le risque de PE et par quatre celui de PE sévère (Cincotta, 1998).

La PE est vraisemblablement polygénique à pénétrance variable mais aucune carte génique définie n'a été établie vu l'extrême complexité de cette maladie. De très nombreuses études explorent ce versant génétique. Il s'agit par exemple de l'étude de certains gènes responsables de la réponse immunologique materno-fœtale, en particulier dans le système HLA (Hayward,1992 et Parham,2004). La localisation des gènes codant pour certaines glutathion oxydases, enzymes anti-oxydantes intervenant dans le dysfonctionnement endothélial ou encore de ceux codant pour l'angiotensinogène intervenant dans le système angiotensine II pourrait permettre de mieux comprendre les relations entre HTAG, HTA essentielle et facteurs génétiques (De Jong, 1991). Des associations entre la distribution de ces gènes et la PE ont déjà été mises en évidence, surtout en ce qui concerne les trois loci précis : 2p13, 2p25, 9p13 (Arngrimsson, 1993). Récemment, un gène probable, soit autosomique récessif, soit autosomique dominant à pénétrance variable, a été trouvé entre le locus D4S450 et le locus D46bis sur le chromosome 4p, avec un LOD score dans cette région de 2.9 (Djebaili et Milliez, 2003). D'autres recherches récentes (Van Dijk, 2005) ont identifié un nouveau locus à susceptibilité pré-éclampsique, le 10q22. Il est également possible que le gène de la PE soit aussi d'origine fœtale. D'autres déterminants génétiques possibles de la PE comprennent une anomalie d'empreinte génomique, la délétion d'un gène de branchement trophoblastique ou une maladie des mitochondries (Dekker, 1998). Enfin, il ne faut pas oublier toutes les anomalies des facteurs de coagulation d'origine génétique, mais cela fera l'objet d'une description dans le cadre des pathologies maternelles.



Facteurs génétiques

- Histoire familiale d'HTA
 - Père et mère de la patiente
- Histoire familiale de prééclampsie
- Antécédent personnel d'HTA ou de PE

En ce qui concerne les **facteurs immunologiques**, l'hypothèse d'une maladaptation immunologique comme étiologie de la PE est étayée par un certain nombre d'arguments concernant l'impact de la primiparité, du changement de partenaire, de l'effet protecteur de l'exposition au sperme et l'augmentation du risque de PE en cas d'insémination avec donneur ou de don d'embryon. On sait que la PE est quatre à cinq fois plus fréquente chez la primipare que chez la multipare, avec une maladie souvent plus grave (Sibai, 1995). L'hypothèse immunologique est que cette réaction plus fréquente et plus grave est due à la première exposition de la mère aux villosités trophoblastiques comportant des antigènes d'origine fœtale et donc partiellement paternels. Un argument supplémentaire est fourni par l'effet protecteur des antécédents de fausse couche (Campbell, 1985). Il est démontré que le changement du père entraîne un retour du risque de PE comme à la première grossesse. De nombreuses études « cas témoin » chez des multipares ont retrouvé cette association avec une fréquence très élevée de première grossesse avec le nouveau mari dans le groupe des PE par rapport au groupe témoin (Robillard, 1993). Ainsi, plusieurs auteurs estiment que ce n'est pas la primiparité qui est le facteur de risque de PE mais la primipaternité (Robillard, 1999). Pour conforter l'importance du rôle joué par le père, une étude chez plus de 360 000 pères de première et deuxième grossesses a montré qu'un père, qui a déjà engendré une grossesse avec PE, a un risque multiplié par 1.8 (risque attribué au père) d'engendrer à nouveau une grossesse avec PE avec une autre femme, par rapport à un père qui engendre lui aussi une grossesse avec une deuxième femme, mais sans cet antécédent (Lie, 1998). De même, une femme avec antécédent d'une grossesse normale a significativement plus de risque (risque attribué cette fois à la femme), de développer une PE lors de sa deuxième grossesse avec un nouveau partenaire si ce dernier a engendré une grossesse avec PE avec sa première femme. De la même manière, les patientes traitées par insémination artificielle avec donneur (IAD) ont une augmentation significative du risque de PE (Need, 1983).

Une étude « cas-contrôle » a trouvé, chez des primipares, un risque de PE multiplié par 2.4 pour des couples qui utilisaient des préservatifs pendant la période préconceptionnelle (Klonoff-Cohen, 1989). Plusieurs études menées (Cohorte, étude « cas-contrôle ») ont montré que, plus la durée de la période préconceptionnelle avec rapports sexuels (« Sperm Exposure ») était courte, plus le risque de PE était élevé (Robillard, 1993). Enfin, il semble que le fait d'avoir des relations sexuelles orales (fellation) en période préconceptionnelle réduit également le risque de PE (Dekker, 1999). L'hypothèse est que les rapports sexuels non protégés permettent une inoculation antigénique paternelle à la future mère, entraînant une tolérance immunologique pour les antigènes paternels du futur fœtus.



Facteurs immunologiques

- Parité, Gestité
- « Primipaternité »

* L'origine ethnique et l'âge maternel sont les deux principaux **facteurs physiologiques** impliqués dans la survenue de la PE. Des larges études américaines ont montré des résultats contradictoires sur l'augmentation du risque de PE en fonction de l'origine ethnique. Ainsi, une étude multivariée a trouvé que les primipares noires ont un risque plus élevé de PE que les primipares blanches, alors que l'inverse était retrouvé chez les multipares (Irwin, 1994). Quoiqu'il en soit, les auteurs recommandent d'analyser, de manière distincte, les femmes noires et blanches pour identifier les facteurs de risque de PE (Knuist, 1998).

En ce qui concerne l'âge maternel, au contraire, de nombreuses études ont montré un risque de PE multiplié par deux à quatre chez les femmes de plus de 35 ans (Hansen, 1986). Cette association

pourrait être en partie expliquée par une augmentation du nombre de femmes présentant une HTA essentielle après cet âge mais, d'après l'étude de Seidman (1990) où les PE sévères et les HTAG ont été séparées, l'âge maternel resterait un facteur indépendant .

Enfin, l'étude épidémiologique de Innes (1999) a montré que les femmes nées avant 34 SA ou qui pesaient moins de 2 500 g avaient elles-mêmes un risque de PE fortement augmenté (respectivement $OR = 3,62$ et $OR = 5,16$) .



Facteurs physiologiques

- Age
- Groupe ethnique
- BMI
- Poids de naissance
- Age gestationnel à la naissance

* Quant aux **facteurs associés à la grossesse**, il est bien connu que l'incidence de la PE mais aussi de l'éclampsie est majorée (x3) en cas de grossesses multiples par rapport aux grossesses monofœtales, aussi bien chez les primipares que chez les multipares (Ros, 1998).

D'autre part, le risque de PE est multiplié par 1.34 en cas de malformation fœtale (Vesce, 1997). Il semble également que le risque de PE soit augmenté en cas de trisomie 13 ou de triploïdie avec ou sans môle hydatiforme (hypothèse immunologique en raison d'un matériel génétique important en cas de triploïdie) (Tuohy, 1992 et Rijhsinghani, 1997). Enfin, bien que le mécanisme exact soit inconnu,

au moins deux études bien menées ont montré que l'infection urinaire était également un facteur de risque de PE (Abi-Said, 1995 ; Schieve, 1994)



Facteurs associés à la grossesse

- Grossesse multiple
- Malformation foetale
- Infection urinaire

* Parmi les **facteurs environnementaux**, viennent d'abord les *différentes toxicomanies* au sens large du terme.

Le *tabac* tient une place un peu surprenante. En effet, alors que le tabac est à l'origine de nombreuses complications durant la grossesse, le risque de PE semble assez clairement diminué chez les femmes qui fument (Marcoux, 1989). Une étude remarquable sur le plan méthodologique a même montré que cet effet protecteur du tabac était d'autant plus important que la femme continuait de fumer pendant la deuxième partie de sa grossesse et que le nombre de cigarettes par jour était élevé (Lindqvist, 1999). Le rôle protecteur de la nicotine, qui inhiberait la production de thromboxane A₂, a été évoqué mais le mécanisme exact reste à démontrer. D'autres mécanismes ont été évoqués, faisant intervenir le thiocyanate, le cytochrome P-450 et le monoxyde d'azote (Morris, 1993). Cependant, il ne faut pas oublier que le tabac a d'autres effets, délétères ceux-là, comme le montre la méta-analyse d'Ananth (1999) avec une augmentation significative des RCIU (RR : 1,3-10) , de l'HRP (RR : 1,4-2,5) , de la RPM (RR : 1,9-4,2) , de MFIU (RR : 1,2-1,4) , de placenta praevia (RR : 1,4-4,4) et d'accouchement

prématuré (RR :1,3-2,5). Par ailleurs, le fait de trouver une association entre tabac et absence de PE ne veut pas dire que le fait de faire fumer les non fumeuses permettrait de réduire leur risque de PE !

En ce qui concerne la consommation d'*alcool*, la plupart des études épidémiologiques portant sur ce critère (Kaminski, 1976 et Larroque, 1995) ont mis en évidence une diminution, mais pas toujours significative, du poids de naissance de l'enfant en fonction de la consommation d'alcool pendant la grossesse, y compris, selon l'INSERM (2001), après prise en compte de la consommation de tabac . En effet, si la petite taille est bien un des éléments constitutifs du syndrome alcoolo-fœtal, les résultats concernant la consommation modérée d'alcool pendant la grossesse et les mensurations à la naissance et dans l'enfance sont tout à fait contradictoires. Aussi, aucun lien n'a été démontré entre la consommation d'alcool et le risque de prééclampsie, même s'il est évident que l'alcool peut modifier la circulation sanguine dans son ensemble.

Il en est de même pour l'utilisation de *café* ou de *drogues*. Toutefois, un cas particulier est l'usage de *cocaïne* qui s'accompagne d'une hypercatécholaminémie, d'hypertension artérielle, de contractions utérines prématurées et d'une réduction du débit sanguin utérin (Shiono, 1995). L'étude de Bateman (1993) montre un taux accru d'HTAG, de FC, de thrombocytopénies, de RPM, d'accouchements prématurés, de RCIU et de DPPNI lié à l'usage de la cocaïne. Pour Barron (2000), ce RCIU serait la conséquence de vasospasmes utéro-placentaires induits par la cocaïne indépendamment des facteurs socio-économiques confondants.

Sont considérés ensuite dans ces facteurs environnementaux les *conditions de vie*.

En ce qui concerne la vie en altitude, les différentes études confortent l'hypothèse que la prééclampsie est une maladie due à l'hypoxie placentaire puisque les femmes enceintes vivant en altitude ont un risque augmenté de prééclampsie, risque proportionnel à l'altitude de vie. Ainsi, dans le Colorado, celles vivant à 1600 mètres, 2 410 mètres et 3 100 mètres ont des risques de PE respectivement de 2,4 - 4,3 et 12,0 % (Moore, 1982).

Pour ce qui est de *l'activité physique* et du *stress* de la gestante, ils sont également en relation avec le risque de PE. Bien que les résultats soient contradictoires, une majorité d'études montre une relation entre un travail stressant et le risque de PE (Klonoff-Cohen, 1996). De même, une activité physique régulière et un temps important consacré aux loisirs ont un effet protecteur sur le risque de PE (Marcoux, 1989). Ainsi, parmi les femmes enceintes ayant un travail à niveau socio-économique élevé, le risque de PE est multiplié par 3,1 lorsqu'il existe un niveau de responsabilités ou de stress important (Landsbergis, 1996).

Enfin, l'incidence du *poids corporel* sur la pathologie prééclampsique est également évoquée. La famine et les restrictions caloriques réduisent le risque de pathologie vasculaire placentaire. Au contraire, l'excès pondéral ($BMI > 26 \text{ kg/m}^2$) s'accompagne d'un risque accru de 2,7 fois ou de 3 fois lorsque le BMI est supérieur ou égal à 35 kg/m^2 (Sibai, 1997). Par contre, un gain pondéral excessif pendant la grossesse ne constitue pas un facteur de risque significatif. C'est donc l'obésité qui semble être le facteur de risque ; toutefois, chez ces patientes, d'autres facteurs de risque sont évidemment fréquemment retrouvés, comme l'hypertension et le diabète, de telle sorte qu'il n'est pas aisé d'individualiser un élément causal spécifique (Sibai, 1995).



Facteurs environnementaux

- Tabac, alcool, drogue, café
- Vie en altitude
- Style de vie (stress, activité physique)
- Niveau socio-économique

* Plusieurs **pathologies maternelles** constituent un facteur de risque démontré de PE.

- 1) Puisque la maladie concernée repose sur une dysfonction endothéliale, le 1^{er} terrain maternel spécifique envisagé est le ***versant cardiovasculaire***.

L'existence d'une *hypertension artérielle chronique* est un facteur de risque hautement significatif du développement d'une prééclampsie. Cette association est tellement fréquente que les anglo-saxons avaient même créé le terme de « Super Imposed Preeclampsia » et les patientes porteuses d'une HTA chronique sont, non seulement à risque d'une PE surajoutée, mais également d'un HRP, d'une déficience rénale et leur fœtus possède un risque majoré (28%) de RCIU et de fausse couche du second trimestre (Dekker, 1995).

Il est donc extrêmement important de connaître la pression artérielle de la patiente en dehors de la grossesse et de la mesurer dès sa première visite, lors d'une nouvelle grossesse. Plusieurs études ont largement documenté que le risque de surimposer une PE sur une HTA chronique était de l'ordre de 30 à 40 % (Sibai, 1991), la fréquence d'HTA chez les gestantes étant, elle, de l'ordre de 1 à 5 % (Sibai, 1998). En résumé, les patientes avec une HTA chronique ont un risque potentiel dix fois supérieur de développer une PE (Rey, 1994). Il est donc indispensable de les identifier cliniquement et de les contrôler tout au long de la grossesse.

Par ailleurs, les *modifications hémodynamiques* physiologiques de la grossesse sont connues et étudiées depuis de nombreuses années, montrant une augmentation du débit cardiaque et du volume sanguin ainsi qu'une réduction de la pression de perfusion et de la résistance vasculaire périphérique. Ainsi, l'augmentation du débit cardiaque (globalement de 30 à 40 %) commence vers cinq semaines de gestation, atteint 125 % de la valeur prégestationnelle à huit semaines et se maintient aux alentours de 150 % de cette valeur prégestationnelle durant tout le deuxième trimestre. Au troisième trimestre, le débit cardiaque présente une grande variabilité, témoin d'une adaptation cardio-vasculaire au cas par cas de chaque organisme face à sa grossesse et se traduisant par une augmentation, une diminution ou un état stable des valeurs du deuxième trimestre. A noter que, dans les grossesses gémellaires, on

constate une majoration de 15 % de toutes ces valeurs (Clapp, 1997; Robson, 1989). Si le débit cardiaque augmente, c'est non seulement parce que les deux constituants augmentent, à savoir la fréquence cardiaque dès la huitième semaine jusqu'à la trente-deuxième semaine et le volume d'éjection de la cinquième semaine à la seizième semaine, mais c'est aussi parce que la post-charge, à savoir les résistances vasculaires systémiques, diminue pour atteindre 85 % de sa valeur prégestationnelle (Clapp, 1997).

Une augmentation du débit cardiaque à travers l'augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection suggère une augmentation de la dimension ventriculaire gauche télédiastolique, ce que de nombreuses études confirment. Cette majoration de la masse myocardique commence vers douze semaines gestationnelles et se poursuit dans le décours de la grossesse pour atteindre un surplus de près de 50 % de sa dimension prégestationnelle à trente-huit semaines (Robson, 1989).

De la même manière que l'augmentation globale du débit cardiaque conduit à une majoration de la masse myocardique, la réduction des résistances vasculaires systémiques s'accompagne d'une augmentation de la distensibilité vasculaire liée à un remodelage de la paroi vasculaire endothéliale et d'une diminution du tonus musculaire lisse de cette paroi vasculaire (Poppas, 1997).

En cas de PE, une augmentation de la résistance vasculaire périphérique est constatée à chaque reprise, associée à une diminution du volume intravasculaire. Dans ce cas, la fonction cardiaque doit s'adapter en augmentant sa fonction ventriculaire gauche de près du double de la valeur observée chez les femmes non pré-éclamptiques, ce qui correspond à une augmentation importante de la pression de remplissage du ventricule gauche. Ces événements ont une répercussion sur la fonction cardiaque qui devient hyperdynamique avec complication hémodynamique éventuelle, mais ils peuvent également grever et altérer le pronostic fonctionnel du muscle cardiaque lors des grossesses ultérieures (Cotton, 1984).

Il nous a donc paru nécessaire, dans notre investigation, de faire réaliser un électrocardiogramme et une échographie cardiaque afin d'exclure toute anomalie préexistante ou toute anomalie séquellaire

secondaire au niveau cardiaque (hypertrophie de la paroi ventriculaire ou hypertrophie septale par exemple). Ces examens seront réalisés chez toutes les patientes incluses dans le groupe, à l'état de repos. Ont été considérées comme anomalies : à l'ECG, $AVL > 10 \text{ mm}$ et $V1+V6 > 30 \text{ mm}$, et à l'échographie, une paroi ventriculaire $> 15 \text{ mm}$ en diastole et un septum $> 12 \text{ mm}$.

Nous y avons également ajouté l'*étude du volume plasmatique*, composante importante mais peu étudiée de la pathologie prééclampsique. Le contrôle de la PA et la régulation du volume plasmatique sont en effet intimement liés. Les mêmes mécanismes hormonaux et neuronaux rythment leur variation, les impliquant l'un et l'autre en synergie dans la régulation hémodynamique (Ganzvoort, 2004).

C'est entre la dixième et la vingtième semaine de grossesse que l'augmentation du volume plasmatique est la plus importante, se stabilisant après trente-quatre semaines d'âge gestationnel.

Une compilation d'une trentaine d'études a permis d'estimer un volume plasmatique moyen de 2,580 litres chez les femmes non enceintes et de 3,655 litres chez les femmes enceintes ; cela correspond globalement à une majoration de 42 % du volume plasmatique ou à l'équivalent d'un litre (Chesley, 1972).

Dans la grossesse normale, on constate une augmentation globale du volume liquidien extra-cellulaire de 30 à 40 % qui se répartit dans le compartiment interstitiel et dans le compartiment intravasculaire. Concomitamment, une augmentation de la masse érythrocytaire survient également, mais de proportion moindre (25 %) ; cette adaptation à deux vitesses est la source explicative de l'anémie physiologique de la grossesse. En effet, il est reconnu qu'au cours de la grossesse survient une augmentation quantitative non proportionnelle de la masse plasmatique (approximativement un litre) par rapport à la masse hématique (approximativement de 0,25 à 0,5 litre) (Sibai, 1991).

La majoration physiologique du volume sanguin pendant la grossesse favoriserait non seulement la perfusion tissulaire, mais elle augmenterait également la tolérance face aux hémorragies de toute origine, et de la délivrance en particulier (Goodlin, 1978).

Dans le même ordre d'idée, la masse plasmatique majorée, comparativement aux concentrations de sodium et de divers solutés, intervient dans l'hyponatrémie relative de la grossesse. L'osmolalité plasmatique est ainsi diminuée aux alentours de 10 milliosmoles/kg d'eau par rapport aux valeurs non gestationnelles. Les significations de ces modifications restent, elles, plus hypothétiques. Certains pensent que le rôle primordial de ces modifications correspond à une capacité protectrice relative de la grossesse en cas d'hémorragie, comme pour l'augmentation de la masse sanguine.

Cette hypervolémie plasmatique (hémodilution) associée à un métabolisme altéré des protéines serait à l'origine de l'hypoalbuminémie de la grossesse (Lafayette, 2005).

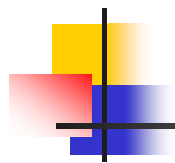
Dans le cadre de la PE, une diminution du volume plasmatique est observée. Cette diminution correspond soit à un passage liquidien du compartiment intravasculaire vers le compartiment extravasculaire, avec apparition d'œdèmes périphériques et majoration rapide du poids, soit à une altération de la fonction rénale elle-même. On comprend aisément que cette diminution du volume plasmatique, associée à une réduction de la perméabilité des murs capillaires glomérulaires par réduction de la taille des fenestrations des cellules endothéliales, induit une hypofiltration (Lafayette, 2005).

Ainsi, diverses études montrent qu'une diminution du volume plasmatique circulant en-dehors de condition de grossesse pourrait augmenter l'incidence de la maladie pré-éclampsique (Silver, 1998).

Il nous a donc paru judicieux, lors de l'exploration cardio-vasculaire de la patiente, d'explorer son volume plasmatique circulant par l'utilisation d'albumine marquée à l'iode radioactif 125 et de comparer les données existantes entre patientes du groupe pathologique et patientes du groupe contrôle.

Enfin, comme nous l'avons déjà souligné, il est évident que dans la mise au point cardio-vasculaire de la patiente, la prise correcte de sa pression artérielle est tout à fait indispensable. Nous l'avons réalisée au repos à deux reprises à 10 minutes d'écart lors de l'anamnèse, aux deux bras, en position assise et avec un brassard adapté à la taille et au poids de la patiente. Nous avons conservé la valeur systolique et diastolique la plus basse obtenue lors de cet examen au repos, afin de minimiser l' «effet blouse blanche».

Terrain maternel spécifique: le versant cardiovasculaire



- Antécédents familiaux de HTA
- Antécédents personnels de HTA
- Valeurs de PA
 - Systolique
 - Diastolique
- Volume plasmatique
 - Volume total
 - Volume relatif
- Exploration cardiaque
 - ECG
 - Echographie

- 2) Puisque la maladie concernée touche fréquemment le rein, le 2^{ème} terrain maternel spécifique envisagé est le **versant rénal**.

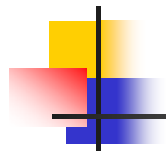
L'incidence d'une PE surajoutée chez les gestantes porteuses d'une *pathologie rénale* est augmentée et coexiste en général avec un problème d'hypertension chronique. Toutefois, si ce déficit rénal cohabite avec une PA normale et une dysfonction rénale légère, les patientes ont tendance à avoir des grossesses non compliquées. Par contre, le risque de complication, tant maternelle que fœtale, chez les patientes avec une insuffisance rénale modérée ou sévère demeure relativement incertain. Jungers et al ont étudié, entre 1975 et 1994 à l'hôpital Necker de Paris, les grossesses issues de patientes présentant une maladie rénale et ont montré que les deux éléments importants à vérifier étaient la clairance à la créatinine (directement liée au débit de filtration glomérulaire) et l'albuminurie sur vingt-quatre heures (témoignant d'une pathologie glomérulaire), les deux mesures étant réalisées en antéconceptionnel (Jungers, 1997). Le mécanisme exact par lequel une maladie rénale est associée à un risque accru de PE surajoutée est peu clair. L'association peut être expliquée en partie par le fait que la définition stricte de PE n'est pas toujours respectée et que l'HTA chronique n'est pas toujours mise en évidence (Lindheimer, 1994). Un autre mécanisme possible serait la production rénale augmentée de thromboxane A2 ainsi que l'augmentation des niveaux d'homocystéine (Epstein, 1996). Une explication plus générale est qu'une pathologie rénale précédant la grossesse empêche l'importante adaptation fonctionnelle rénale et constitue ainsi un terrain favorable à une HTA.

Reste, au niveau rénal, le cas particulier de l'acide urique. Tout qui s'intéresse à la clinique de la prééclampsie sait que cette pathologie s'accompagne d'une hyperuricémie non retrouvée dans de telles proportions lors d'une grossesse non compliquée. Il paraît donc évident que l'acide urique joue un rôle dans le décours de cette pathologie. Le pool de l'acide urique résulte d'un équilibre entre ses entrées dans le sérum, représentées par le catabolisme des acides nucléiques alimentaires et cellulaires

ainsi que par une purinosynthèse de novo, et, d'autre part, par les sorties hors du sérum, soit par élimination urinaire (65%), soit par uricolyse intestinale (35%). Une hyperuricémie est donc la conséquence d'une hyperproduction d'acide urique et/ou d'un déficit de son élimination. Dans la pathologie qui nous occupe, seul le versant élimination rénale est concerné. En dehors de la grossesse, l'acide urique est passivement filtré au niveau du glomérule, une grande partie de la quantité filtrée étant réabsorbée activement par le tubule proximal du rein. En début de grossesse, suite à une augmentation de la filtration glomérulaire et une réduction de la réabsorption tubulaire, l'uricémie se réduit de 25% (Dunlop, 1997). Dans le décours de la grossesse, favorisée par une augmentation progressive de la réabsorption tubulaire, l'uricémie retrouve ses valeurs basales puis les dépasse même dans une grossesse normale (Edelstam, 2002).

En cas d'HTAG ou de PE, l'on assiste à une majoration importante de la réabsorption tubulaire que l'hypovolémie renforce encore, tout en réduisant la filtration glomérulaire, ce qui conduit à une hyperuricémie grandissante. Chez les mammifères, cet acide urique est dégradé en allantoiné, mais chez l'hominoïde du Miocène, une mutation non-sens empêche cette oxydation (Wu, 1992). Cela a été considéré comme un bénéfice évolutif, car l'acide urique joue le rôle d'un anti-oxydant protecteur tout en contribuant, au travers d'un mécanisme renine-dépendant, au maintien de la PA en cas de carence en sodium (Watanabe, 2002).

S'il est évident que l'hyperuricémie fait partie intégrante de la prééclampsie, qu'elle en est un indicateur de sévérité (Martin, 1999), aucun consensus n'indique que l'hyperuricémie pourrait être un indicateur prédictif d'une prééclampsie future (« hyperuricemia is non-specific », Dekker, 1991).



Terrain maternel spécifique: la fonction rénale

- Maladie rénale
 - Antécédents familiaux
 - Antécédents personnels
- Fonction rénale actuelle
 - Diurèse
 - Albuminurie / 24h
 - Clairance créatinine
 - Uricémie

- 3) Puisque la maladie concernée est liée à une atteinte endothéliale, le 3^{ème} terrain maternel qui nous intéresse est le **versant métabolique**.

L'*obésité*, la *résistance à l'insuline* et le **diabète** sont étroitement associés à l'hypertension artérielle chez les patientes non enceintes. Plusieurs mécanismes ont été postulés pour corréler la résistance à l'insuline ou l'hyperinsulinisme à l'augmentation des pressions artérielles. L'insuline peut accroître la pression artérielle par une réabsorption accrue du sodium au niveau tubulaire, une stimulation du système nerveux sympathique, une hypertrophie des muscles lisses des vaisseaux, et cela en réduisant la concentration intracellulaire de magnésium par activation des récepteurs à l'insuline. Si l'incidence sur la PA est largement démontrée, l'obésité, l'hyperinsulinémie et la résistance à l'insuline sont maintenant reconnues comme facteurs de risque au développement d'une PE et même comme

pouvant contribuer à la pathogenèse de cette PE (Sibai, 1998). Ainsi, un grand nombre d'études confirme la présence d'un certain degré de résistance à l'insuline, d'une hyperinsulinémie chez les patientes prééclamptiques, tant durant la grossesse que plusieurs mois à plusieurs années après la délivrance (Sowers, 1995; Cioffi, 1997). Toutefois, le mécanisme exact par lequel l'obésité et la résistance à l'insuline sont associées à un accroissement du risque de PE n'est pas complètement connu. Plusieurs explications ont été décrites ; elles reposent toutes sur une fragilité des cellules endothéliales des patientes diabétiques, fragilité qui peut résulter soit de l'HTA induite par l'augmentation du volume sanguin et l'augmentation de l'activité cardiaque par accroissement du volume d'éjection en accord avec l'augmentation des besoins métaboliques (Paulson, 1991), soit d'éléments cytotoxiques pour la cellule endothéliale résultants de la dyslipidémie présente dans le cadre du diabète (Arbogast, 1994), ou encore par la production de cytokines, essentiellement TNF-alpha à partir des adipocytes en nombre plus important (Prins, 1997). Il faut y ajouter, comme déjà décrit, l'augmentation de l'activité nerveuse sympathique, l'accroissement de la résorption de sodium au niveau tubulaire et l'incidence sur l'invasion trophoblastique des IGF (Insulin Growth Factor) et IGFBP (Insulin Growth Factor Binding Protein) (Degroot, 1996). Van Assche *et al* (1993) ont suggéré également que l'augmentation de l'incidence de la PE chez les patientes porteuses d'un diabète de type I était associée à une augmentation de production de thromboxane A2 et une modification des agents anti-oxydants formés par l'auto-oxydation du glucose et des protéines glycosylées. Enfin, Kilpatrick (1996) a fait un rapprochement entre la composition HLA des patientes pré-éclamptiques et des patientes diabétiques, montrant que les groupements HLA DR1, HLA DR3 et DR4 significatifs dans le diabète le sont tout autant dans la PE, montrant probablement un terrain métabolique propice au développement de la PE. La PE est d'ailleurs, tout comme le diabète, beaucoup plus fréquente chez les patientes avec ovaires micropolykystiques (OMPK).

Par contre, la relation pouvant exister entre le diabète gestationnel et la PE est, elle, beaucoup plus controversée. Les auteurs pensent que l'obésité, bien plus que le diabète gestationnel, est

probablement le facteur majeur qui contribue à un accroissement de l'incidence des HTA de grossesse en général et de la PE en particulier (Joffe, 1998; Khan, 1996).

De ces considérations, il ne fait aucun doute que notre travail devra tenir compte, tant dans l'histoire médicale des patientes que dans leur histoire familiale, de la présence ou non d'un diabète.

Terrain maternel spécifique: le diabète



- Antécédents familiaux
- Antécédents personnels

Des anomalies de la fonction normale de la *thyroïde*, que ce soit sous forme d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie, sont associées à une augmentation de l'incidence de la PE, mais on ne connaît pas les liens exacts qui peuvent exister entre ces deux pathologies, le rapprochement reposant probablement sur le développement d'anticorps auto-immuns (Millar, 1994; Leung, 1993).

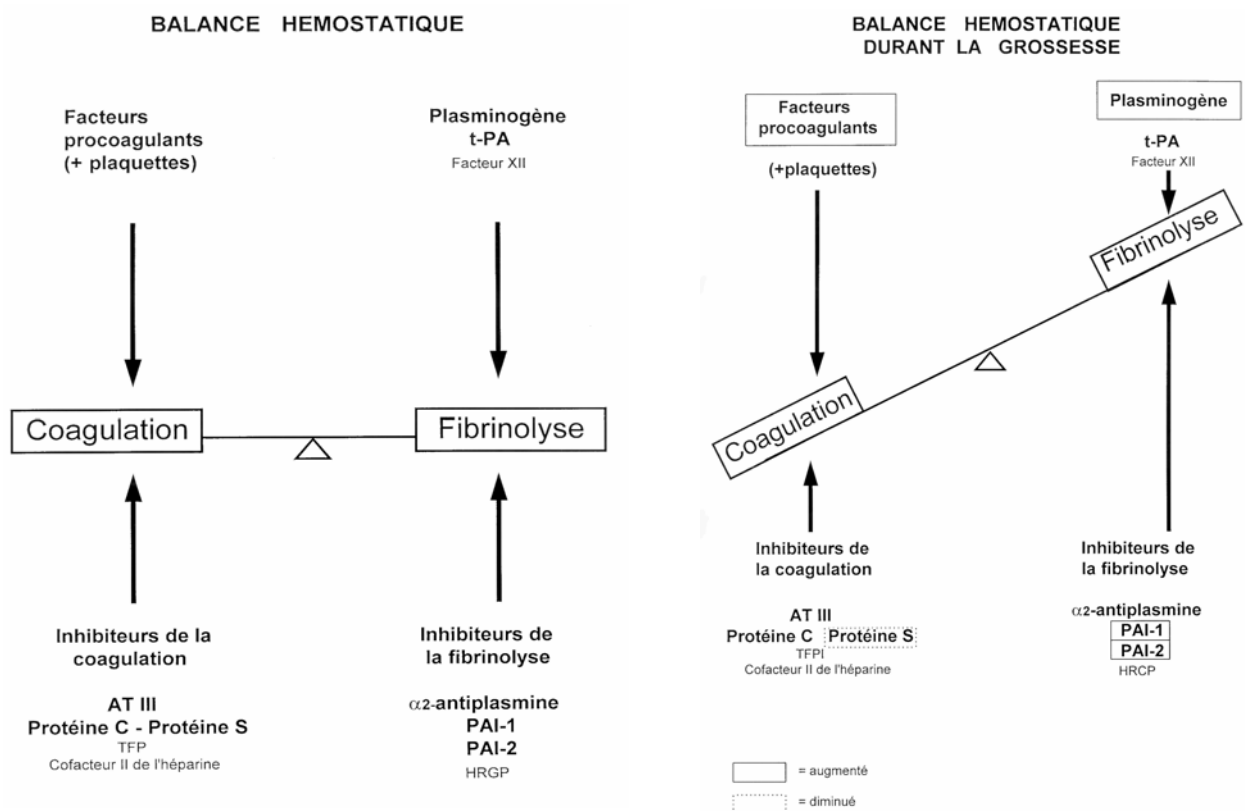
Terrain maternel spécifique: pathologie thyroïdienne



- Antécédents familiaux
- Antécédents personnels

- 4) Puisque la maladie concernée est liée à une atteinte endothéliale, le 4^{ème} terrain maternel qui nous intéresse est le **versant de la coagulation**.

Le terme de **thrombophilie** peut être défini par *une tendance aux thromboses liée à une anomalie biologique constitutionnelle, génétiquement déterminée ou acquise, à l'origine d'un état d'hypercoagulabilité latent, se manifestant particulièrement au cours de périodes à risque* (Borg, 2003). La grossesse normale constitue une de ces périodes : elle s'accompagne d'une hypercoagulabilité qu'atteste l'élévation progressive mais importante des marqueurs d'activation de la coagulation.



Si les thrombophilies biologiques majorent sans aucun doute le risque de maladie thrombo-emboliques veineuses au cours de la grossesse, elles peuvent également représenter un facteur de risque de pathologie vasculaire placentaire sévère, au cours desquelles sont fréquemment décrites des lésions placentaires thrombotiques et ischémiques. Cette hypothèse a fait l'objet, ces dix dernières années, de très nombreux travaux et de revues très documentées (Regan, 2002; Alfveric, 2002).

Malheureusement, la plupart des publications ont des limitations méthodologiques ou sont focalisées sur une seule complication de la grossesse comme, par exemple, les fausses couches répétitives, ou sur un déficit particulier de la thrombophilie comme, par exemple, le facteur V de Leiden. Ces limitations méthodologiques et ces publications trop focalisées sur les données variables de thrombophilie rendent difficile pour le clinicien l'obtention d'un aperçu clair de l'ensemble des risques des facteurs de thrombophilie par rapport au déroulement normal de la grossesse. Il paraît intéressant dès lors, dans cette étude, de regrouper l'ensemble des maladies placentaires vasculaires comme définies dans la première partie, et de rechercher dans l'ensemble de ces maladies les différents facteurs de thrombophilie, tant acquis qu'héréditaires, afin de pouvoir, par la suite, développer une stratégie thérapeutique globale en réponse aux informations recueillies.

Seront envisagés successivement les risques de pathologie vasculaire placentaire associés aux thrombophilies héréditaires ou constitutionnelles, puis associés aux thrombophilies acquises et enfin sera évoquée l'hyperhomocystéinémie dont l'origine est mixte, héréditaire et acquise.

Terrain maternel spécifique: la thrombophilie



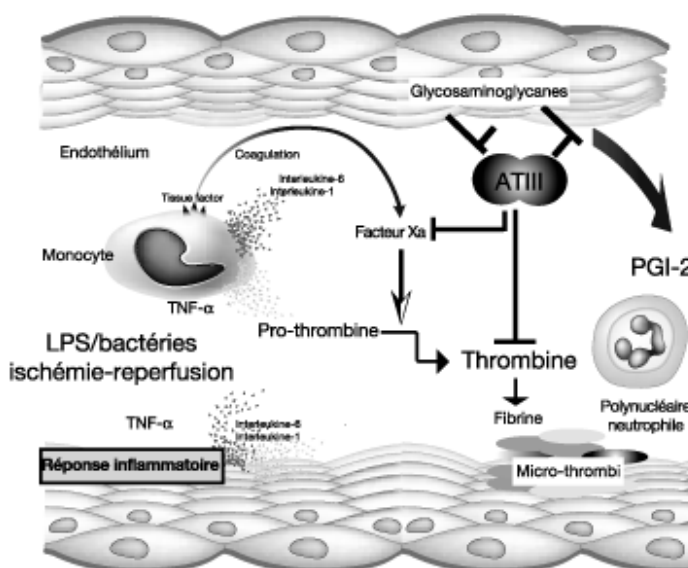
- Antécédents de thrombophilie ou d'embolie pulmonaire
 - Antécédents familiaux
 - Antécédents personnels
- Désordres thrombophiliques
 - Thrombophilie héréditaire
 - Thrombophilie acquise
 - Hyperhomocystéinémie

Thrombophilie héréditaire ou constitutionnelle

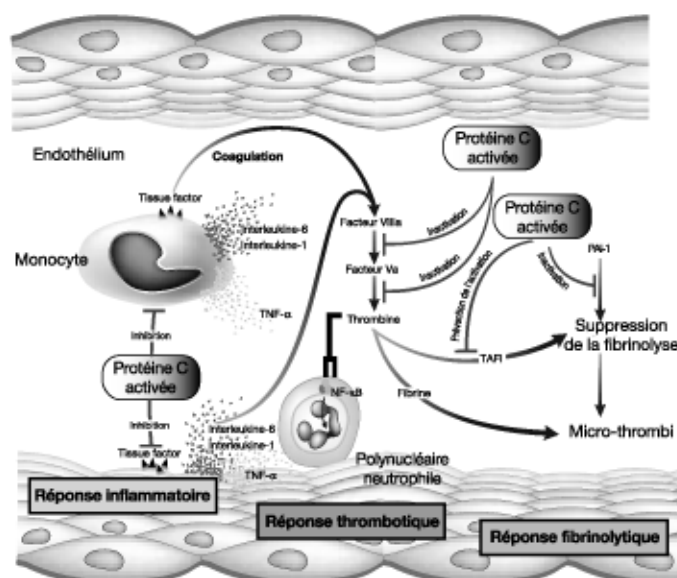
Il revient à l'étude EPCOT (Cohorte européenne de familles thrombophiles) d'avoir, pour la première fois, souligné le lien entre thrombophilie constitutionnelle et perte fœtale (Preston, 1996).

Les formes principales de **thrombophilie héréditaire** comprennent les déficiences en anti-thrombine III, en protéine C et en protéine S, les anomalies de facteurs pro-coagulants dont, en particulier, le facteur V Leiden et le gène polymorphe de la prothrombine G20210A.

. Déficience en anti-thrombine III (AT III) : l'AT III synthétisé par le foie, inhibe plusieurs facteurs de coagulation activés comme la thrombine (IIa, XIIa, XIa, IXa, VIIa). Intermédiaire nécessaire à l'action de l'héparine qui accélère fortement sa liaison aux facteurs de coagulation activés et qui explique de cette manière l'action anticoagulante de l'héparine en thérapeutique, l'AT III peut être déficiente suite à une mutation assez rare qui empêche sa fonction inhibitrice de la coagulation et favorise largement les événements thrombo-emboliques. Toutefois, son implication dans la maladie placentaire vasculaire est très controversée dans la littérature, la plupart des études limitant ce déficit aux problèmes thrombo-emboliques (Swain, 1999).



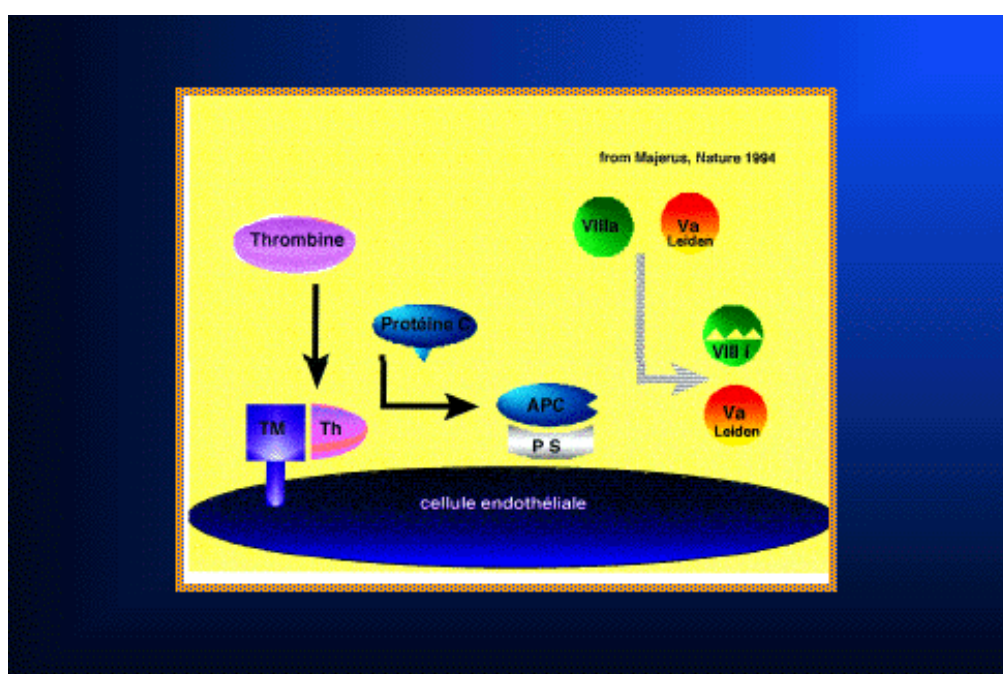
. Déficience en protéine C : cette déficience en protéine C est autosomique dominante et comporte un grand nombre de mutations possibles. Elles sont caractérisées par des combinaisons variables de réductions immunologique et fonctionnelle des niveaux de protéine C (Lockwood, 1999). Cette protéine C est activée, en présence de son cofacteur, la protéine S, par la thrombine fixée au niveau du récepteur endothélial, récepteur qui porte le nom de thrombomoduline. L'activation de la protéine C permet d'inactiver sélectivement les facteurs VIIIa et Va, les deux cofacteurs de Xa qui participent à la formation de thrombine (IIa) à partir de la prothrombine (II). La protéine C activée est donc bien un inhibiteur de la coagulation et son déficit est pro-coagulant. Il est à noter que le diagnostic de ce déficit dans le décours de la grossesse est problématique car de nombreux investigateurs ont rapporté que le taux circulant de protéine C activée était diminué physiologiquement dans le décours de la grossesse (Lockwood, 1999). Aussi, la plupart des experts recommandent d'établir le diagnostic de déficience en protéine C chez les patientes non enceintes.



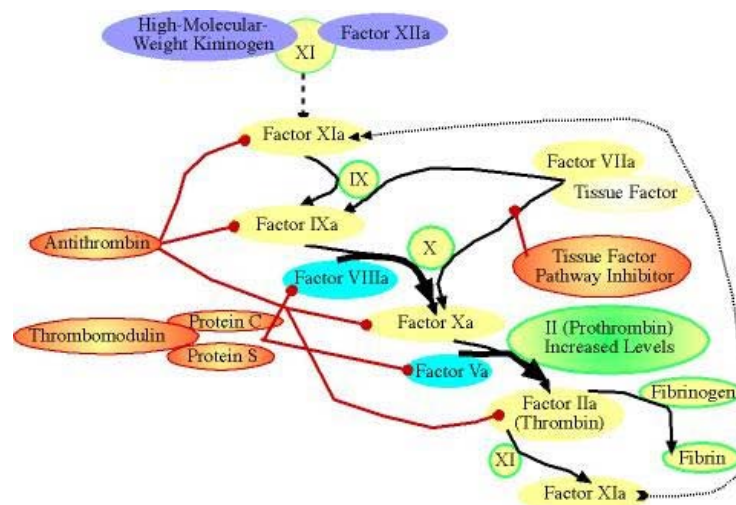
[illegible]

74

protéine C activée est le **facteur V Leiden**, mutation autosomique dominante qui résulte de la substitution du nucléotide glutamine en arginine à la position 506. Les patientes porteuses de cette mutation ont un risque thrombotique estimé augmenté de cinq à dix fois dans la forme hétérozygote et de cinquante à cent fois dans la forme homozygote (Svensson, 1994). Pour rappel, le facteur V est le cofacteur du facteur X activé, responsable, en association avec du calcium et les phospholipides, de la transformation de la prothrombine en thrombine, première étape de la voie commune de la coagulation. Comme la mutation du facteur V Leiden responsable d'une résistance à la protéine C activée a une fréquence importante, il a même été suggéré par certains auteurs de réaliser un screening systématique des APCR durant chaque début de grossesse ou avant la prescription de toute contraception hormonale (Dizon-Townson, 1997). En ce qui nous concerne, dans l'étude, l'APCR a été évaluée chez chaque patiente et, lorsque le ratio dépassait les valeurs limites de référence, une recherche systématique de la mutation du facteur V Leiden R506Q était réalisée.



. Mutation de la prothrombine G20210A : la mutation de ce gène est retrouvée dans environ 2 à 3 % de la population et est associée à un risque thrombo-embolique majoré d'environ trois à quatre fois (Margaglione, 1998). Il a été démontré que la mutation de ce gène était également associée à l'augmentation de l'incidence de l'hématome rétro-placentaire et du retard de croissance intra-utérin, au même titre d'ailleurs que la mutation Leiden du facteur V, ces deux mutations affectant la voie commune de la coagulation au même endroit (Kupferminc, 1999).



Nous pensons, tout comme Sibai (2001), que toutes les patientes à antécédent de PE sévère devraient être testées pour ces différents paramètres thrombophiliques héréditaires pour les raisons suivantes :

1) Les résultats peuvent aider dans un choix approprié de la prise en charge pharmacologique lors des grossesses ultérieures.

2) Une documentation précise de ces désordres thrombophiliques amène les gynécologues à choisir, avec plus de sécurité, la méthode contraceptive adaptée à la patiente.

3) Ces différents désordres sont d'origine héréditaire et permettent donc de prévenir l'incidence de ces affections dans la descendance de la patiente, voire dans les branches collatérales de sa famille.



Thrombophilie héréditaire

- Antithrombine III
- Protéine C activée
- Protéine S libre
- APC résistance
 - Facteur V Leiden, mutation R506Q
- Facteur II mutation G20210A

Thrombophilie acquise

Les troubles thrombophiliques acquis sont représentés par le **syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL)**.

Il n'est plus aujourd'hui question de remettre en cause la relation directe qui existe entre les anticorps antiphospholipides et les complications obstétricales. D'ailleurs, la définition internationale du syndrome des antiphospholipides comporte, de fait, l'association d'un critère biologique (présence d'un anticorps de la famille des antiphospholipides) et d'un critère clinique qui peut être soit une thrombose micro ou macrovasculaire veineuse ou artérielle, soit une pathologie obstétricale (de type FC répétitives, DPPNI, MIU ou PE sévère).

Les principaux critères biologiques du SAPL sont l'existence d'anticorps anticardiolipines et/ou d'un anticoagulant circulant (parfois appelé anticoagulant « lupique »). Comme indiqué précédemment, l'existence de ces anticorps n'a pas de valeur en dehors d'un contexte clinique précis. Elle peut être totalement fortuite, transitoire et sans aucune conséquence clinique dans un très grand nombre de cas. Un point important pour le diagnostic de SAPL est donc la persistance des critères biologiques dans le temps ou du moins leur positivité à au moins deux prélèvements successifs, espacés dans le temps.

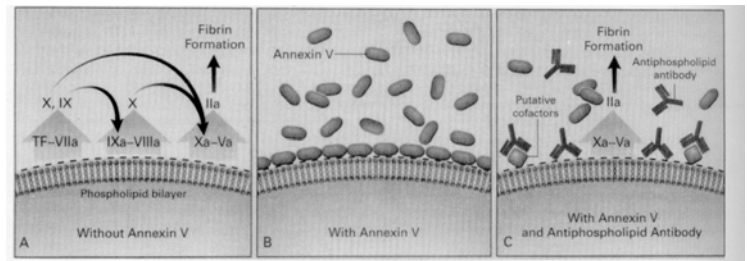
Les *anticorps anticardiolipines (aCL)* sont les anticorps antiphospholipides les plus fréquemment mis en évidence, ce qui leur confère une forte sensibilité mais ils peuvent être présents dans un grand nombre d'autres pathologies, ce qui leur donne une faible spécificité (Harris, 1990). Parmi les situations pouvant accompagner une positivité transitoire des aCL, on peut citer, en particulier, une infection intercurrente (virale, bactérienne, mycobactérienne), un syndrome inflammatoire, ainsi que certains traitements (β -bloquants, α -méthyldopa, ...)(Piette et Boffa, 2000). Les tests actuellement les plus employés font appel à la technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Les anticorps dosés sont généralement de type IgG et IgM. Les IgM sont les plus fréquemment positifs, à la fois plus sensibles et plus spécifiques que les autres anticorps anticardiolipines. Cependant, les IgM peuvent être positifs isolément dans environ 5 % des cas (Piette, 1998). Il sera donc plus judicieux de doser les deux formes d'anticorps (IgG et IgM) dans notre étude pour affiner notre sensibilité.

L'*anticoagulant circulant* est le deuxième membre, en terme d'importance, de cette famille d'anticorps antiphospholipides. Le terme d'anticoagulant circulant est assez malheureux puisque, s'il provoque une action anticoagulante in vitro, il est évidemment pro-coagulant in vivo. Sa présence est plus rare que celle d'un anticorps anticardiolipine chez les patientes porteuses d'un syndrome des anticorps antiphospholipides, mais il est beaucoup plus rarement positif dans d'autres pathologies non spécifiques, ce qui donne au test une spécificité beaucoup plus grande pour une sensibilité assez médiocre. En l'associant aux anticorps anticardiolipines, nous obtenons ainsi une recherche spécifique et sensible de par leur combinaison.

Nous avons décidé de doser un autre anticorps antiphospholipide qui est l'*anticorps anti-bêta2 glycoprotéine I*. La bêta2 glycoprotéine I est un cofacteur des phospholipides. La recherche d'anticorps anti-bêta2 glycoprotéine I a été initialement utilisée pour éliminer une fausse positivité du dosage des aCL en rapport avec une infection et non d'origine auto-immune. Certains auteurs considèrent que cette glycoprotéine serait la vraie cible de la plupart des anticorps retrouvés dans le

SAPL et que la recherche des anticorps anti-bêta2 glycoprotéine 1 serait la plus importante parce que plus spécifique, notamment que les aCL (Koike, 1996).

La prévalence des anticorps antiphospholipides au cours de la grossesse est donc directement liée à la pathologie vasculaire placentaire. Cela démontre que les anticorps antiphospholipides sont des facteurs de risque indépendants, importants en terme de complications obstétricales, qu'ils représentent une affection auto-immune de description plus récente, capable d'altérer l'intégrité des membranes de l'endothélium vasculaire, induisant une réaction pro-coagulante qui perturbe considérablement la qualité de la placentation et engendrant une atteinte vasculaire déciduale comportant des thromboses, voire une nécrose ischémique avec dépôts de fibrine périvillositaires et petits infarctus multiples et étendus.



Quant au traitement prophylactique qui pourrait être utilisé en présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides au cours de la grossesse, si les corticoïdes avaient été considérés au départ comme le traitement logique pour cette affection auto-immune, souvent assimilée au lupus, il s'est avéré que les meilleurs résultats étaient obtenus par une association d'héparine et d'aspirine afin de contenir le côté pro-coagulant de cette affection et la réaction d'agrégation plaquettaire au niveau des lésions endothéliales (Kutteh, 1996; Rai, 1997).



Thrombophilie acquise

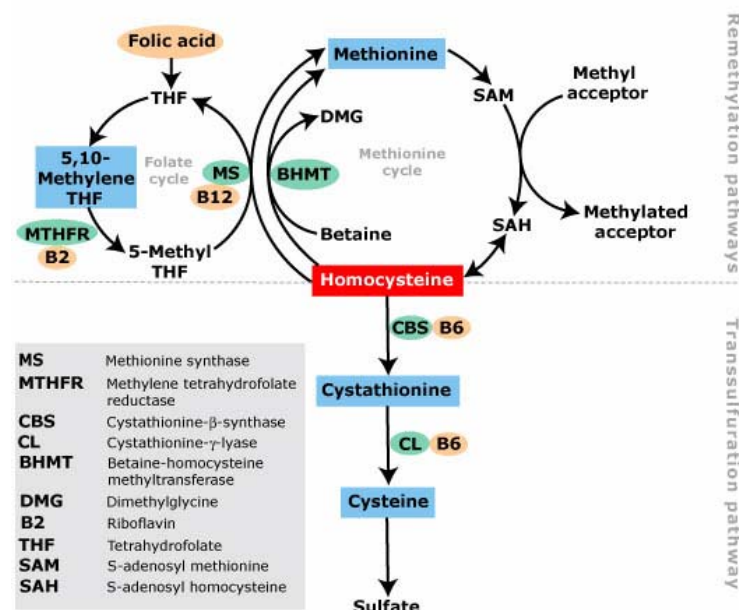
= Anticorps antiphospholipides

- Anticoagulant lupique
- Anticorps anticardiolipines
 - IgG
 - IgM
- Anticorps anti-beta2 glycoprotéine I

L'hyperhomocystéinémie

L'hyperhomocystéinémie peut être considérée maintenant comme un risque indépendant de maladie placentaire vasculaire dont l'origine est mixte, héréditaire et acquise (Clarke, 1991). L'homocystéine semble en effet affecter à la fois le système de coagulation et la résistance des cellules endothéliales à des réactions de thrombose et elle peut également interférer avec les fonctions vasodilatatrices et antithrombotiques de l'oxyde nitrique (NO). L'accumulation d'homocystéine (hyperhomocystéinémie) est donc toxique pour les parois vasculaires endothéliales, et elle est pro-coagulante.

Cette homocystéine est en fait un produit intermédiaire formé après transméthylation de la méthionine ; cette transméthylation étant la seule source de production de l'homocystéine. L'endothélium vasculaire possède seulement deux des trois enzymes régulateurs qui permettent de contrôler le niveau d'homocystéine. Ces enzymes clés sont la cystathionine-β synthase qui permet, en présence du cofacteur vitamine B6, la transsulfuration de l'homocystéine en cystathionine et, d'autre part, la 5,10-méthylène tétra hydrofolate réductase (MTHFR) qui permet, en présence des cofacteurs vitamine B12 et acide folique, la reméthylation de l'homocystéine en méthionine.



Une déficience d'un de ces deux enzymes ou, bien entendu, une déficience des cofacteurs, vitamine B6, vitamine B12 et acide folique, conduira inmanquablement à des conditions d'hyperhomocystéinémie avec les répercussions sur les cellules endothéliales que nous avons citées, à savoir diminution de la production de NO, activation de la voie intrinsèque de la coagulation au niveau de la surface endothéliale, altération de l'expression de la thrombomoduline, tous éléments qui diminuent bien entendu la résistance à la thrombose.

La mutation la plus courante est celle qui concerne le gène de la MTHFR et qui consiste en une C-vers-T substitution du nucléotide 677. Depuis 1990, de nombreuses données ont montré que, en dehors d'un contexte de trouble cardio-vasculaire, la mutation MTHFR est de loin la plus importante pour son implication dans les problèmes de pathologies vasculaires placentaires. En effet, un grand nombre d'études (Dekker, 1995; Kupferminc, 1999) ont montré une association entre le polymorphisme de MTHFR et la PE, mais également entre le polymorphisme de MTHFR et des RCIU sévères (Nelen, 2000).

Toutefois, la notion d'hyperhomocystéinémie avec incidence sur la qualité de l'endothélium vasculaire peut être permanente mais également transitoire en tant qu'élévation du niveau d'homocystéine dans le sérum. Plusieurs études « cas-contrôles » ont démontré l'existence d'une hyperhomocystéinémie toxique uniquement après l'utilisation d'un test de surcharge à la méthionine, permettant de révéler une hyperhomocystéinémie transitoire qui aurait échappé à un contrôle plasmatique de l'homocystéine en routine (Boers, 1983; Burke, 1992). Il nous a donc paru nécessaire, dans notre exploration, de vérifier, non seulement le niveau d'homocystéine basale mais également ce niveau d'homocystéine plasmatique quatre heures après l'ingestion de 100 mg/kg de méthionine, le test étant considéré comme positif si l'homocystéinémie est supérieure au percentile 95. Nous avons également dosé les différents cofacteurs pour mettre en évidence une éventuelle déficience en vitamines B ou en acide folique.

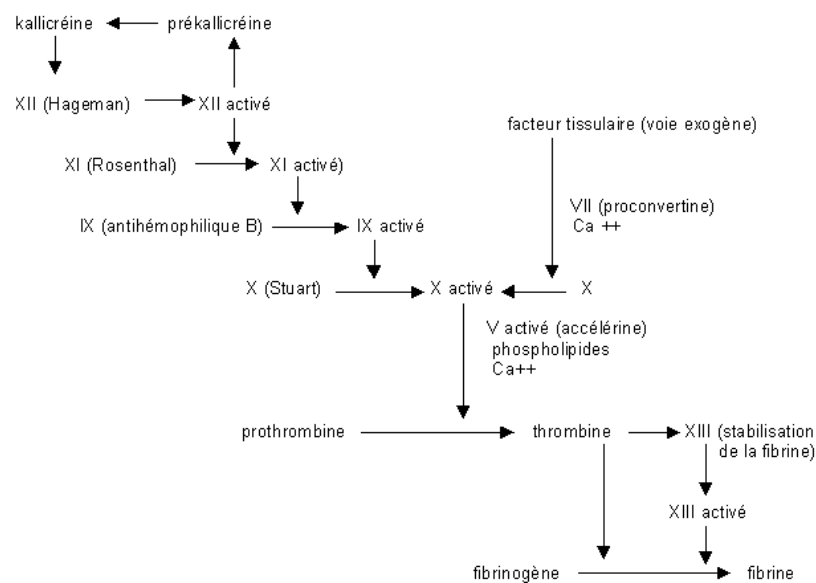


Hyperhomocystéine et déficience en vitamines B

- Homocystéine de base
- Homocystéine après test à la méthionine
- MTHFR mutation C677T
- Vitamines B1, B6, B12
- Acide folique

L' **hémostase** repose, d'une part sur la coopération entre voies de la coagulation et plaquettes, d'autre part sur les propriétés spécifiques des vaisseaux et des tissus du site de la lésion.

Nous venons d'envisager longuement l'ensemble des paramètres pouvant modifier les propriétés spécifiques de l'endothélium des vaisseaux et pouvant modifier anormalement les voies de la coagulation. Pour être complète, notre exploration devait tenir compte des facteurs de coagulation eux-mêmes et des plaquettes.



La formation du facteur X activé étant le point de départ de la voie commune de la coagulation, il nous a paru opportun de doser spécifiquement ces deux cofacteurs, à savoir le facteur VII activé provenant de la voie extrinsèque et le facteur VIII activé intervenant dans la voie intrinsèque. Nous y

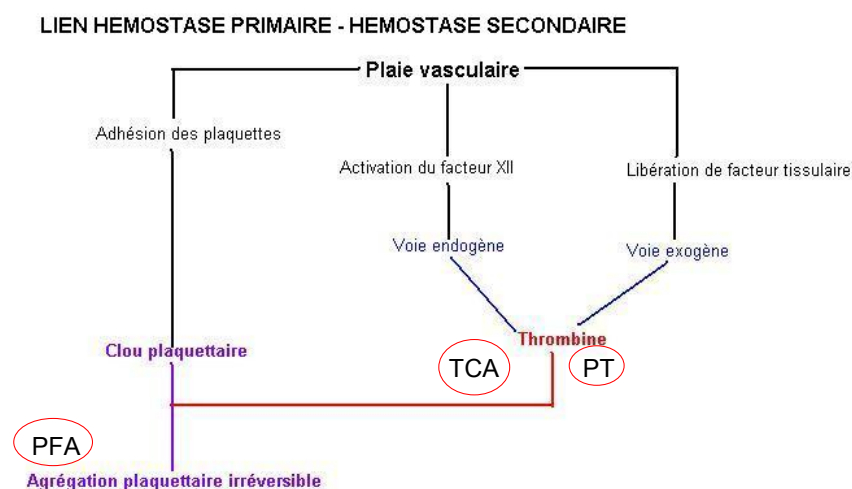
avons ajouté le dosage du facteur XI activé, beaucoup plus en amont dans la voie intrinsèque de la coagulation ainsi que le facteur II activé, véritable plaque tournante de la voie commune ainsi que le fibrinogène (facteur 1), point de départ de la coagulation.



Diathèse hémorragique

- Facteur II activé
- Facteur VII activé
- Facteur VIII activé
- Facteur XI activé

La voie extrinsèque et la voie commune sont testées globalement par un temps de prothrombine (PT), affiné par la réalisation d'un thrombo-test, tandis que la voie intrinsèque associée à la voie commune est étudiée par l'aPTT (ou TCA). Quant à la fonction plaquettaire, nous l'avons étudiée par la numération plaquettaire et le temps d'occlusion plaquettaire (PFA : platelet function analyser), qui a avantageusement remplacé le temps de saignement, celui-ci présentant une mauvaise reproductibilité et une sensibilité trop faible au niveau du dépistage de maladies d'adhésion plaquettaire, comme les maladies de Von Willebrand.





Sibai s'intéresse aux différents volets de la PE, à savoir le diagnostic clinique, la physiopathologie, l'épidémiologie et les facteurs de risque, la prédiction et la prévention de la PE.

Il montre, à travers le *diagnostic*, l'importance de la définition des différentes formes de la maladie placentaire vasculaire et, sur ce point, il confirme les différents critères de ses différentes formes cliniques que sont la PE, le HELLP syndrome, l'hypertension artérielle de grossesse, le HRP, le RCIU sévère et la mort fœtale in utero, critères que nous avons définis largement dans la première partie de cette thèse et qui représentent donc réellement actuellement un consensus international. Il n'en demeure pas moins vrai qu'il est extrêmement important, dans toute étude, de préciser les critères sélectionnés afin de pouvoir intégrer ces études dans des méta-analyses et de pouvoir comparer des choses comparables.

En ce qui concerne la *physiopathologie* de la PE, Sibai maintient qu'un long chemin reste à parcourir avant d'en découvrir toutes les facettes. De nombreuses hypothèses voient le jour à chaque avancée, tant la pathogenèse de cette maladie est complexe. S'il est unanimement reconnu que le point de départ est un déficit de placentation, une constellation de découvertes relie cette hypoxie placentaire au dysfonctionnement endothélial, et par là-même aux syndromes maternels.

Notre propos ici n'est évidemment pas de faire une revue exhaustive de toutes les études reprenant les différentes hypothèses de la physiopathologie de la PE puisque ce travail est avant tout une étude clinique, bien plus centrée sur les facteurs de risque et les facteurs identifiables éventuellement avant la mise en route d'une grossesse, c'est-à-dire la définition même d'un terrain maternel préexistant pouvant favoriser l'apparition de cette PE.

Sur ce volet des *facteurs de risques et prédictifs*, la deuxième publication de grande envergure parue en mars 2005 (Duckitt et Harrington) rejoint les conclusions de la publication de Sibai. Elle représente une revue systématique de toute la littérature, depuis 1966 jusqu'en juillet 2002, concernant le risque de PE lié au terrain maternel et cela à partir des moteurs de recherche Medline et Embase. Plus de mille

études ont été analysées et classées selon un score en fonction de la qualité de leur méthodologie. Il est apparu évident, au travers de toutes ces études, que les facteurs de risque maternels pouvant influencer la survenue d'une PE dans le décours d'une grossesse ultérieure étaient l'âge de la patiente, sa parité, l'existence d'une PE sur une grossesse précédente, une histoire familiale de PE, une grossesse multiple, certaines conditions médicales préexistantes comme le diabète, une hypertension artérielle préexistante, une maladie rénale, une maladie auto-immune chronique, un syndrome des anticorps antiphospholipides, le délai séparant deux grossesses successives, l'index de masse corporelle (IMC), une hypertension artérielle aux consultations prénatales et l'existence d'une protéinurie confirmée avant le début de la grossesse.

Il est donc évident que ces différents paramètres connus comme étant des facteurs de risque de la survenue de la PE vont faire partie intégrante de l'étude en cours afin d'éviter tout biais ultérieur des résultats et de leur interprétation.

Par contre, en ce qui concerne le *terrain thrombophilique maternel*, les avis sont divergents quant à leur implication dans la maladie prééclampsique. Sibai n'y croit pas, Duckitt et Harrington sont moins catégoriques. En janvier 2005, Julie LIN a publié une méta-analyse sur la prééclampsie et les facteurs thrombophiliques héréditaires. Son objectif était de rechercher quelles relations pouvaient exister entre le risque de PE et le facteur V Leiden, la MTHFR 677, la prothrombine 20210. Trois cent cinquante articles furent retenus à l'aide des moteurs de recherche Medline (de 1966 à novembre 2002) et Embase (1980 à novembre 2002). Toutes les études associant ces trois marqueurs génétiques de la PE et l'existence d'une PE ultérieure ont été incluses dans la méta-analyse.

Les résultats de cette méta-analyse montrent que le facteur V Leiden est associé à un risque deux fois plus grand de développer une PE sévère. Par contre, la démonstration est non significative en ce qui concerne MTHFR 677 ainsi que la prothrombine 20210 dont l'échantillon est trop réduit pour être significatif. L'auteur fait également remarquer la nécessité de restreindre l'analyse à l'unique PE pour

plus de facilités de conduite de sa méta-analyse et l'impossibilité d'inclure les autres facteurs héréditaires de type protéines C, protéines S, anti-thrombine III, APCR, ainsi d'ailleurs que les facteurs thrombophiliques acquis, l'hétérogénéité des mesures standards entre les différents laboratoires rendant impossible une interprétation correcte de la méta-analyse pour ces différents paramètres.

Pourtant, il s'agit d'une évidence grandissante que les femmes porteuses d'une thrombophilie, tant héréditaire qu'acquise, ont un risque accru, non seulement de maladie thrombo-embolique veineuse pendant la grossesse, mais également de complications vasculaires de grossesse et, en particulier, de maladie placentaire vasculaire à l'origine de perte fœtale, de PE ou de RCIU (Walker, 2000a). Déjà, en 1999, Kupferminc montrait que 65 % des femmes avec une PE, un RCIU ou une fausse couche inexplicée ou encore un HRP avaient une forme héréditaire ou acquise de thrombophilie. Mais le problème de ces différentes études repose sur le fait qu'elles ont toutes d'importantes limitations méthodologiques ou qu'elles se focalisent soit sur une complication particulière de la grossesse (exclusivement le RCIU, ou exclusivement la PE ou encore exclusivement le HRP), soit sur un problème particulier de la thrombophilie (comme uniquement le facteur V Leiden ou la MTHFR) (Gates, 2000 ; Walker, 2000b ; Alfirevic, 2002 ; Empson, 2002 ; Ghee et Burrows, 2002 ; Morrison, 2002 ; Greer, 2003 ; Rey, 2003).

Toutes ces limitations méthodologiques ont fait qu'il est très difficile pour les cliniciens d'avoir une vue claire et complète des risques d'anomalie de la grossesse chez les patientes présentant une thrombophilie.

Une étude correctement menée, reprenant l'ensemble des maladies placentaires vasculaires et l'ensemble des facteurs importants du terrain maternel sur un échantillon suffisamment large, nous paraissait indispensable pour fournir au clinicien l'information qu'il souhaitait et lui suggérer une thérapeutique ciblée.

4) Hypothèses de travail

Par rapport aux différentes études rencontrées dans la littérature sur le thème global de la PE, comme nous l'avons souligné dans la rubrique II B, toutes les publications concernant le terrain maternel sont fragmentaires et n'envisagent jamais de corrélation qu'entre un versant maternel particulier, comme le volet métabolique ou immunologique ou de la coagulation, et un aspect de la maladie placentaire vasculaire, qu'il s'agisse de la PE, des fausses couches tardives répétitives ou de l'HRP.

Beaucoup d'enseignements pourraient être dégagés d'une approche plus globale d'un terrain maternel en rapport avec l'ensemble des pathologies placentaires vasculaires ; d'abord en raison de la faible prévalence des anomalies du terrain maternel, ainsi d'ailleurs que des pathologies obstétricales liées au déficit d'invasion trophoblastique, ce qui rend l'étude statistique de meilleure qualité lorsque le terrain et l'anomalie sont pris dans leur globalité, ensuite en raison de l'intérêt clinique d'une approche plus large de la maladie et de ses implications thérapeutiques.

Notre hypothèse de travail comportera dès lors trois volets :

1. L'anamnèse de la patiente est un élément important d'orientation vers un risque de la maladie placentaire vasculaire, quelle qu'en soit l'expression.
2. La recherche des marqueurs biologiques de la coagulation et de la thrombophilie en dehors de la grossesse permet de mettre en évidence un terrain maternel propice à la survenue de la maladie.
3. Certaines épreuves fonctionnelles peuvent améliorer la sensibilité du dépistage.

La finalité de ce travail est d'établir un outil de dépistage efficace permettant de *définir une population à risque en dehors de la grossesse*, population qui pourrait bénéficier ainsi d'un traitement préventif approprié (*prévention primaire*), alors que la recherche de marqueurs spécifiques immunologiques, inflammatoires ou d'angiogenèse dans le décours de la grossesse permet, elle, de réaliser un diagnostic précoce en antépartum et la mise en place d'un traitement diminuant la morbidité de l'affection, prévention secondaire, certes tout aussi primordiale, mais hors du cadre de ce travail.

CHAPITRE II

MATERIEL ET METHODE

1^{ère} ETAPE:

DETERMINATION DE LA POPULATION CIBLE

RECRUTEMENT DES PATIENTES AVEC ANTECEDENT DE MALADIE

PLACENTAIRE VASCULAIRE (« PATIENTES PATHOLOGIQUES »)

1) Lieu et période de recrutement

La réalisation de ce travail repose sur une étude « cas-contrôles » dont le recrutement s'est fait à la maternité universitaire du Centre Hospitalier Régional de la Citadelle à Liège entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2002.

Ont été reprises du cahier des accouchements, les patientes ayant accouché durant cette période. Les dossiers médicaux et infirmiers de ces patientes ont été récupérés des archives de l'hôpital, ce qui représentait près de 9 000 dossiers.

2) Sélection des patientes pathologiques

Parmi ces dossiers, 173 présentaient une notion de pathologie placentaire vasculaire de la grossesse. Ces 173 dossiers ont été méthodiquement analysés et il s'est avéré que, pour 119 d'entre eux, la pathologie placentaire vasculaire décrite correspondait très exactement aux critères que nous avons définis dans la première étape de ce travail.

Nous avons convoqué ces 119 patientes après avoir obtenu l'approbation du protocole d'étude auprès du Comité d'Ethique de l'Université.

3) Description des trois volets de l'étude clinique

Nous avons présenté, à chacune de ces patientes, le contenu de cette étude, à savoir la recherche d'un terrain maternel prédisposé qui pouvait expliquer l'apparition de la pathologie dont elles avaient été victimes lors de leur grossesse. Nous leur avons expliqué que cette étude comprendrait trois phases, la première étant une anamnèse détaillée pour laquelle nous reprendrions rendez-vous rapidement, la seconde étant la réalisation d'une biologie sanguine détaillée qui inclurait un test dynamique de surcharge nécessitant une disponibilité de quatre heures, en précisant que la réalisation de cette biologie sanguine devrait se faire sur un site de prélèvement spécifique que nous leur désignerions et enfin, qu'une étude morphologique et fonctionnelle du cœur et des reins nécessiterait des urines de 24 heures correctement collectées et une échographie cardiaque dans un hôpital défini.

La motivation de ces patientes était évidente puisque cette étude, tournée vers leur pathologie, leur laissait entrevoir, non seulement une explication au problème parfois dramatique qu'elles avaient vécu lors de leur grossesse, mais également la possibilité d'un traitement préventif sur une grossesse suivante qu'elles avaient du mal à mettre en route, traumatisées par leur expérience précédente.

Sur les 119 patientes convoquées, 112 se sont présentées à ce premier entretien. Il est à noter que la convocation stipulait clairement que nous souhaitions une réponse positive ou négative quant à cette convocation et que nous avons réadressé des rappels à chaque patiente qui ne donnait aucune suite à cette lettre de convocation et, qu'en dernier recours, nous avons contacté le gynécologue référent qui s'occupait de la patiente. Une seule patiente n'a jamais pu être contactée, son déménagement à l'étranger sans poste restante ayant rendu notre démarche vaine.

Les 112 patientes qui se sont présentées sur convocation ont donc toutes reçu une explication détaillée de l'étude ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé à ramener lors du rendez-vous d'anamnèse. D'emblée, 7 patientes ont signalé leur refus de participer à cette étude, souhaitant, pour certaines, ne plus revenir sur les problèmes de leur grossesse, d'autres trouvant les déplacements dans les laboratoires et dans l'hôpital trop lourds dans leur emploi du temps chargé.

ETUDE: PRE-ECLAMPSIE
CONSENTEMENT ECLAIRE

Je soussigné, Madame certifie avoir pris connaissance de l'étude scientifique portant sur la prééclampsie, le HELLP syndrome, l'hématome rétroplacentaire, le décès in utero, le retard de croissance intra-utérin sévère et les fausses couches tardives.

Par la présente, je donne mon accord pour la réalisation des diverses prises de sang concernant cette étude dans un laboratoire défini, la réalisation d'une collecte d'urine ainsi que d'un examen échographique du cœur, et j'autorise l'utilisation de ces informations pour la réalisation de l'étude qui m'a été clairement détaillée et la publication des résultats dans le respect de mon anonymat, en vertu du secret médical qui incombe à tout acte médical.

Pour accord, le 200...

a) Anamnèse détaillée

Nous avons réalisé une ***première fiche d'information*** détaillée sur les antécédents obstétricaux à partir des dossiers de ces 105 patientes, fiche intitulée « Pregnancy information » (*annexe 2*).

Toutes les informations concernant les grossesses de ces patientes ont été relevées, en ciblant d'abord sur la grossesse pathologique qui rentre dans l'étude et qui présente une maladie placentaire vasculaire : informations concernant la date de naissance du bébé, son nombre de semaines gestationnelles, la voie d'accouchement (césarienne ou voie basse), le poids de naissance, l'Apgar à une et à cinq minutes, mais également sur les autres grossesses éventuelles de ces patientes en tenant

compte de l'écart séparant les grossesses et des pathologies qui se sont présentées dans ces grossesses. En tête de cette fiche figurent la gestité, la parité, la présence d'avortement ou de fausse couche précoce afin d'apparier correctement ces patientes pathologiques ultérieurement avec des patientes témoins.

Une **deuxième fiche d'information** sur les données anamnestiques et cliniques de la patiente a été conçue (*annexe 3*).

Cette fiche comprend les coordonnées exactes de la patiente, avec sa date de naissance, son poids, sa taille, son gynécologue référent, sa ville d'origine et la pression artérielle mesurée au repos. Sur cette fiche figure également tout l'historique des antécédents médicaux de la patiente, en tout cas en ce qui concerne les pathologies pouvant interférer avec la pathologie placentaire vasculaire, comme le diabète, l'hypertension artérielle, les thromboses, les embolies pulmonaires, les maladies rénales ou d'autres pathologies plus particulières. Sur cette fiche figurent également l'histoire familiale concernant ces différentes maladies interférentes et, enfin, une information sur les produits de dépendance que prend éventuellement la patiente, comme l'alcool, le tabac, le café ou certains médicaments chroniques.

Ces **deux fiches d'information** ont été complétées dans un premier temps en recherchant l'ensemble des informations dans le dossier de la patiente (*annexes 2 et 3*).

Après convocation, se sont présentées au premier rendez-vous 103 patientes avec leur feuille de consentement signée. Ce premier rendez-vous a permis de réaliser le premier volet de l'étude, à savoir la vérification de toutes les informations qui figuraient sur les deux fiches, de les corriger ou de les compléter par rapport à l'anamnèse, de vérifier les données cliniques telles que le poids, la taille et de valider la pression artérielle au repos tant systolique que diastolique, aux deux bras.

b) Biologie sanguine

Lors de ce premier rendez-vous, les patientes ont également obtenu leur ***demande de prise de sang*** détaillée (*cf ci-dessous*), le récipient nécessaire à la collecte de leurs urines sur vingt-quatre heures et leur rendez-vous en cardiologie pour réaliser leur électrocardiogramme et leur échographie cardiaque .

Leur était également remise une information quant au test à la méthionine qu'elles allaient effectuer le jour de la prise de sang, afin qu'elles soient informées de la durée de quatre heures de ce test et aussi de la raison pour laquelle ce test était réalisé (*annexe 4*).

Il a été convenu avec chaque patiente que nous la recontacterions dès réception de l'ensemble des résultats de laboratoire ainsi que des résultats cardiologiques et rénaux, afin de commenter, avec chacune, les résultats la concernant et de définir une éventuelle stratégie de prévention si elle souhaitait une nouvelle grossesse.

Toutes les patientes ont réalisé cette biologie sanguine et les deux tests dynamiques, à savoir le test à la méthionine ainsi que l'appréciation du volume plasmatique.

Tableau II-1: Demande de prise de sang.

c) Etude morphologique et fonctionnelle cœur/ rein

Elles sont ensuite passées en cardiologie pour réaliser l'étude morphologique et fonctionnelle du cœur et au laboratoire pour y déposer leur urine de 24 heures. Seules deux patientes manquaient à l'appel. Malgré plusieurs contacts personnels, elles ont préféré stopper l'étude pour raisons personnelles.

4) Echantillon final

Tous les résultats des 101 patientes ont été collectés et retranscrits sur chaque fiche personnalisée, la retranscription des valeurs étant vérifiée par deux opérateurs différents.

Les valeurs des biologies ont été confrontées aux valeurs de référence fournies par notre laboratoire de référence, ces valeurs de référence et les unités étant données ci-dessous:

Nom de variable	Unités	Valeurs de référence
Numération plaquettaire	10 ³ /mm ³	150-400
Fonction plaquettaire	s	76-152
APTT	s	28-43
PT	%	70-100
Thrombotest (INR)	ratio	0,8-1,2
Facteur II activé	UI	0,6-1,4
Facteur VII activé	UI	0,6-1,4
Facteur VIII activé	UI	0,5-2,0
Facteur XI activé	UI	0,6-1,4
Antithrombine III	%	80-130
Protéine C activée	%	80-160
Protéine S libre	%	70-130
APC résistance (APCR)	ratio	? 1,9
Facteur V Leiden mutation R506Q		négatif ou non fait
Facteur II mutation G 20210 A		négatif
Anticoagulant lupique		négatif
Anticorps anticardiolipine IgG	UPGL/ml	< 20
Anticorps anticardiolipine IgM	MGPL/ml	< 20
Anticorps Anti-beta 2-glycoprotéine-I	U/ml	< 20
Homocystéinémie (TO)	µmol/L	< 15
Homocystéinémie après test à la méthionine (T4)	µmol/L	< 3xTO

Nom de variable	Unités	Valeurs de référence
MTHFR mutation C677T		négatif
Vitamine B1	µg/L	25-85
Vitamine B6	µg/L	3,6-18
Vitamine B12	ng/L	200-950
Pression artérielle systolique	mmHg	100-140
Pression artérielle diastolique	mmHg	60-90
Volume plasmatique total	L	1,900-2,900
Volume plasmatique relatif	ml/kg	33-47
Diurèse	L	1-1,5
Albuminurie/24h	mg/24h	< 30
Clairance de la créatinine	ml/min	75-120
Electrocardiogramme (ECG)		normal
Echographie cardiaque		normal

Tableau II-2: Valeurs de référence et unités

Ainsi, les 101 patientes pathologiques représentaient le recrutement complet de nos « pathologic women » et leurs informations reposaient pour chacune sur les trois fiches, deux d'anamnèse et une d'exploration biologique et échographique.

A titre d'illustration, vous trouverez, *en annexe 5*, un exemple d'une patiente prise au hasard parmi les 101 patientes pathologiques avec ses trois fiches de liaison et la lettre au gynécologue référent.

Ainsi s'achevait la deuxième étape de ce travail, à savoir le recrutement de l'ensemble des patientes pathologiques.

Si, pour l'étude, ces patientes pathologiques avaient terminé leur participation, elles furent, comme promis, reçues une par une pour connaître les résultats de leurs explorations, l'interprétation des différents chiffres de la biologie et des épreuves fonctionnelles et pour recevoir la lettre destinée à

leur gynécologue référent reprenant l'ensemble des éventuelles anomalies décelées et une suggestion thérapeutique en cas de souhait d'une nouvelle grossesse.

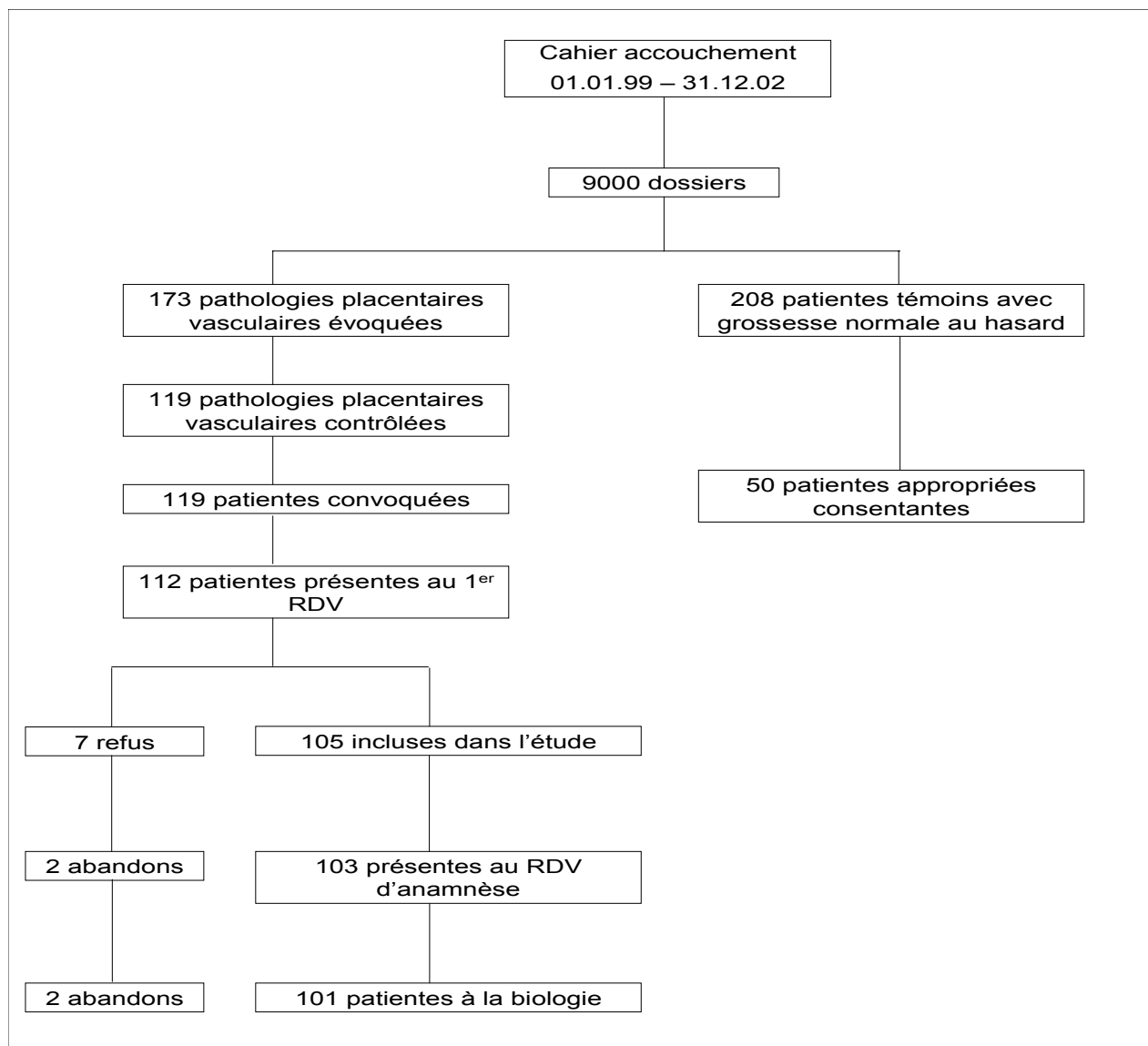
Nous avons également demandé au gynécologue référent de nous tenir informé d'une nouvelle grossesse chez la patiente pour obtenir une information en retour de cette étude et des conseils thérapeutiques que nous avons formulés au vu des résultats de la patiente.

Il nous restait maintenant à recruter notre population témoin afin de pouvoir réaliser l'étude statistique de l'ensemble des données que nous avons obtenues.

2^{ème} ETAPE

RECRUTEMENT DES PATIENTES SANS ANTECEDENT DE MALADIE

PLACENTAIRE VASCULAIRE (« PATIENTES TEMOINS »)



Nous disposions à ce stade de l'ensemble de notre population cible de patientes pathologiques ;
il fallait maintenant les appairer à une population témoin de patientes sans aucune pathologie de
grossesse.

1) Lieu et période de recrutement

Pour que cet appariement soit le moins sujet à critiques et le moins propice à des biais d'études, les patientes témoins ont été choisies au hasard parmi les accouchées dans le même hôpital et durant la même période, c'est-à-dire entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2002.

2) Sélection des patientes témoins

Pour constituer, parmi ces patientes, le groupe témoin, nous avons gardé, dans un premier temps, le dossier des patientes qui n'avaient présenté aucune pathologie dans le déroulé de leur grossesse et nous les avons convoquées par petits groupes de dix afin de leur présenter l'étude avec ses trois étapes anamnétique, biologique et morphologique, et en leur demandant d'y participer en respectant le laboratoire de référence et le service de médecine interne de référence. Nous les avons motivées en leur expliquant l'importance de ces études pour les patientes qui avaient vécu un incident sévère et qui espéraient pouvoir concevoir une nouvelle grossesse dans des conditions moins périlleuses, les anomalies révélées ne pouvant être validées qu'à condition d'être confrontées à des patientes ayant eu la chance de vivre une grossesse dénuée de tout souci. Nous avons demandé également à ces patientes de signer le consentement éclairé, comme nous l'avions fait pour les patientes dites pathologiques.

Lorsque 40 patientes du groupe témoin eurent réalisé l'ensemble des explorations, nous avons recruté les dix dernières patientes du groupe témoin de manière plus ciblée pour réaliser un appariement correct avec le groupe pathologique en ce qui concerne l'âge, la gestité, le poids et la consommation en tabac, afin d'éviter que ces paramètres ne faussent les conclusions de l'étude statistique.

Notre groupe témoin était ainsi constitué, il avait subi l'ensemble des explorations similaires à celles de la population pathologique, mais il avait nécessité, pour pouvoir être constitué, de joindre par téléphone plus de 300 patientes et d'en recevoir 177 pour le premier entretien.

3) Description des trois volets de l'étude clinique

Comme pour les patientes pathologiques, à titre d'illustration, vous trouverez en *annexe 6* les trois fiches d'une patiente témoin prise au hasard. L'ensemble de toutes les données ne peut être retranscrit dans ce travail, mais reste à disposition de tout lecteur qui souhaiterait les consulter, sachant que ces données se retrouvent sous forme de tableaux dans l'*annexe 8*.

4) Echantillon final

Nous avons, à ce stade, terminé le recrutement de notre échantillon, à savoir 101 patientes dans le groupe pathologique («case») et 50 patientes dans le groupe témoin («control») appariées en âge, gestité, poids et assuétude au tabac.

CHAPITRE III

RESULTATS et ANALYSES STATISTIQUES

Toutes les données (data), tant anamnestiques que biologiques ou fonctionnelles ayant été collectées, et pour le groupe pathologique (pathologic women) et pour le groupe témoin (control women), il fallait maintenant rendre ces données interprétables pour un ordinateur afin de réaliser l'analyse statistique (statistical data analysis).

1) Définition des variables

La première étape a été de définir les variables, notre analyse statistique étant non seulement multivariée mais, en plus, comportant à la fois des variables qualitatives (anamnèse) et des variables quantitatives (biologie sanguine). Heureusement, en ce qui concerne nos variables qualitatives, elles prenaient la forme de variables binaires à l'intersection des variables qualitatives et quantitatives pouvant être résumées au symptôme absent (= 0) ou présent (= 1).

Ainsi avons nous défini 89 variables :

- 57 (55+2) pour l'anamnèse, en y incluant la pression artérielle systolique (variable 81) et la pression artérielle diastolique (variable 82) ;
- 25 pour la biologie sanguine ;
- 7 pour les épreuves fonctionnelles et morphologiques.

En *annexe 7*, vous trouverez la définition des 89 variables avec leur numéro respectif de colonne, leur identification casuistique et les unités utilisées.

2) Matrice statistique

Ces 89 variables vont donc représenter les 89 lignes en ordonnée du tableau général des résultats, alors que l'abscisse comporte 151 patientes, 101 pathologiques et 50 témoins.

Nous avons retranscrit, variable par variable et patiente par patiente, la totalité des données en une matrice statistique prête à l'analyse (Annexe 8). La totalité des données des patientes figure dans ce vaste tableau. Afin d'éviter toute erreur de retranscription, non seulement chaque ligne et chaque colonne ont été vérifiées par deux opérateurs différents après la retranscription, mais également la recherche de données aberrantes par l'ordinateur a permis de garantir l'encodage correct de toutes ces données et a permis d'éviter de fausser les résultats et les conclusions de cette analyse statistique.

3) Présentation des résultats

a) Tableaux recensés

Les résultats de l'analyse statistique ont été recensés dans divers tableaux reprenant, comme variables, les données anamnestiques, les données biologiques et l'analyse rein - cœur.

Pour résumer notre échantillon de données, nous avons eu recours aux concepts de moyenne (mean) et d'écart type (standard deviation, SD) pour ce qui concerne les variables quantitatives, et de fréquence (%) de chacune des modalités en ce qui concerne les variables qualitatives.

Les valeurs moyennes des cas pathologiques et des cas contrôles ont été comparées par le test t de Student mais également par le test non paramétrique de Wilcoxon. Quant aux fréquences des variables qualitatives, elles ont été comparées par le test de Chi-carré.

Ces tests ont fourni, pour chaque variable, une probabilité de dépassement (p-value), le seuil inférieur de la p-value étant fixé à un dix millièème ($p < 0,0001$).

Nous avons ainsi obtenu trois tableaux statistiques, un en plusieurs volets pour les données anamnestiques et cliniques, un deuxième pour les données biologiques et un troisième pour l'étude morphologique du cœur et fonctionnelle du rein, y incluant le volume plasmatique.

- [Données anamnestiques et cliniques](#)

Variable	Contrôle		Cas pathologiques		p-value
	n	Moyenne $\pm$ DS Fréq (%)	n	Moyenne $\pm$ DS Fréq (%)	
Age (année)	50	29.8 $\pm$ 4.86	101	29.9 $\pm$ 4.53	0.82
Taille (m)	50	1.65 $\pm$ 0.083	101	1.64 $\pm$ 0.064	0.55
Poids (kg)	50	63.3 $\pm$ 10.0	101	68.9 $\pm$ 13.6	0.010
IMC (kg/m ²)	50	23.3 $\pm$ 2.80	101	25.7 $\pm$ 5.09	0.0024
Diabète	50	1 (2.0%)	101	5 (4.95%)	0.66
HTA	50	5 (10.0%)	101	17 (16.8%)	0.33
Thrombose	50	0	101	3 (2.97%)	0.55
Autre pathologie	50	2 (4.0%)	101	8 (7.92%)	0.50
Tabac	50	23 (46.0%)	101	44 (43.6%)	0.86

Tableau III-1: Données cliniques et antécédents personnels

L'analyse statistique de ce premier tableau de données anamnestiques montre que nos variables d'appariement ont été bien corrélées en ce qui concerne l'âge, la taille et l'assuétude au tabac. Seul le poids présente une p-value de 0,010 et montre qu'il n'a pas été possible d'apparier cette variable entre les deux groupes, la différence étant encore plus significative pour le IMC ($p = 0,0024$).

Par contre, il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne les affections des patientes telles que diabète, hypertension, thrombose ou «autre pathologie» dans laquelle se trouvaient regroupées toutes les autres affections signalées par les patientes et non reprises dans nos items.

Variable	Contrôle		Cas pathologiques		p-value
	n	Fréq (%)	n	Fréq (%)	
AP-diabète	50	2 (4.0%)	99	9 (9.09%)	0.26
AP-HTA	50	7 (14.0%)	99	32 (32.3%)	0.018
AP-thrombose	50	2 (4.0%)	99	6 (6.06%)	0.72
AP maladie rénale	50	0	99	0	—
AP-embolie pulmonaire	50	1 (2.0%)	99	0	0.34

Tableau III-2: Antécédents paternels (AP)

Dans ce 2^{ème} tableau statistique de données anamnestiques concernant plus particulièrement l'histoire médicale du père des patientes, il s'avère que, parmi les différentes maladies pouvant avoir un lien avec une pathologie vasculaire, l'unique différence significative entre les deux groupes concerne l'hypertension artérielle ($p = 0,018$), ce qui donne un odd ratio de 2.

Variable	Contrôle		Cas pathologiques		p-value
	n	Fréq (%)	N	Fréq (%)	
AM-diabète	50	3 (6.0%)	100	13 (13.0%)	0.27
AM-HTA	50	3 (6.0%)	100	25 (25.0%)	0.0039
AM-thrombose	50	3 (6.0%)	100	11 (11.0%)	0.39
AM-Maladie rénale	50	0	100	0	—
AM-Embolie pulmonaire	50	0	100	2 (2.0%)	0.55

Tableau III-3: Antécédents maternels (AM)

Dans ce troisième tableau de données anamnestiques concernant plus particulièrement l'histoire médicale de la mère des patientes, un peu comme dans le cas du père, l'existence d'une hypertension artérielle est très significative ($p = 0,0039$) et donc très différente entre le groupe pathologique et le groupe contrôle, alors que les autres affections sont similaires dans les 2 groupes.

Variable	Contrôle n	Moyenne $\pm$ DS Fréq (%)	Cas pathologiques N	Moyenne $\pm$ DS Fréq (%)	p-value
Parité	50	1.58 $\pm$ 1.07	101	1.48 $\pm$ 0.92	0.64
Gestité	50	2.06 $\pm$ 1.30	101	2.19 $\pm$ 1.70	0.94
Avortement	50	0.24 $\pm$ 0.56	101	0.24 $\pm$ 0.55	0.95
Fausse couche précoce	50	0.24 $\pm$ 0.56	101	0.49 $\pm$ 1.11	0.24

Tableau III-4: Antécédents obstétricaux de la patiente

Dans ce tableau anamnestique concernant les antécédents obstétricaux des patientes, l'appariement est tout à fait correct pour les deux variables d'appariement choisies que sont la parité et la gestité, ainsi d'ailleurs que pour les antécédents de fausse couche précoce ou d'avortement.

Variable	Contrôle		Cas pathologiques		p-value
	n	Moyenne $\pm$ DS Fréq (%)	n	Moyenne $\pm$ DS Fréq (%)	
HTAG	50	0	101	10 (9.90%)	0.031
PE	50	0	101	55 (54.5%)	<0.0001
HELLP	50	0	101	21 (20.8%)	<0.0001
MFIU	50	0	101	11 (10.9%)	0.016
RCIU	50	0	101	56 (55.5%)	<0.0001
HRP	50	0	101	9 (8.91%)	0.030
Fausse couche tardive	50	0	101	5 (4.95%)	0.17
Poids de naissance (g)	50	3258 $\pm$ 354	101	1870 $\pm$ 971	<0.0001
Césarienne	50	4 (8.0%)	101	62 (61.4%)	<0.0001
Age gestationnel à la naissance (sem)	50	38.8 $\pm$ 1.07	101	33.9 $\pm$ 4.98	<0.0001

HRP = Hématome rétroplacentaire	HELLP = Hellp syndrome
HTAG = Hypertension artérielle de gestation	MFIU = Mort foetale in utéro
PE = Prééclampsie	RCIU = Retard de croissance intra-utérin (< P5)

Tableau III-5: Maladie placentaire vasculaire

Une différence significative a été obtenue en ce qui concerne les données anamnestiques de la pathologie placentaire vasculaire présente lors de la grossesse, ce qui est bien entendu tout à fait rassurant puisqu'il s'agit là de la différence choisie entre le groupe pathologique et le groupe contrôle. Il est tout à fait normal également qu'une différence significative existe sur le poids de naissance de l'enfant, la pathologie étudiée nécessitant fréquemment l'extraction en urgence du bébé dans des âges de prématurité. Il en est de même pour la voie d'accouchement, les extractions en urgence nécessitant plus fréquemment la réalisation d'une césarienne que les accouchements se produisant au terme d'une grossesse normale. D'ailleurs, l'âge gestationnel de naissance corrobore ces constatations, le groupe pathologique ayant un âge gestationnel moyen de naissance qui se situe dans la prématurité alors que le groupe contrôle, lui, voit cet âge gestationnel de naissance se répartir dans les trois dernières semaines de gestation.

• [Données biologiques](#)

Variable	Contrôle		Cas pathologiques		p-value ⁽¹⁾	p-value ⁽²⁾
	n	Moyenne ± DS Fréq (%)	n	Moyenne ± DS Fréq (%)		
Numération plaquettaire (10 ³ /mm ³)	50	267 ± 64.4	101	250 ± 51.9	0.10	0.11
Fonction plaquettaire (s)	50	95.6 ± 21.1	99	103 ± 22.4	0.04	0.030
APTT (s)	50	37.1 ± 13.9	101	32.6 ± 3.79	0.0001	<0.0001
PT (%)	50	97.2 ± 3.76	101	95.5 ± 10.8	0.41	0.73
Thrombotest	49	1.03 ± 0.10	101	1.01 ± 0.088	0.43	0.17
Facteur II activé (UI)	50	1.12 ± 0.20	100	1.10 ± 0.23	0.43	0.40
Facteur VII activé (UI)	50	1.16 ± 0.19	100	1.10 ± 0.24	0.11	0.029
Facteur VIII activé (UI)	50	1.53 ± 0.35	100	1.26 ± 0.35	<0.0001	<0.0001
Facteur XI activé (UI)	50	1.12 ± 0.24	100	1.09 ± 0.23	0.58	0.62
Antithrombine III (%)	50	107 ± 11.1	101	110 ± 10.6	0.12	0.12
Protéine C activée (%)	50	109 ± 20.9	101	104 ± 17.2	0.14	0.47
Protéine S libre (%)	50	92.9 ± 14.4	101	84.4 ± 15.6	0.0010	0.0023
APCR	50	2.20 ± 0.37	101	2.24 ± 0.35	0.54	0.29
Facteur V Leiden mutation R506Q	2		7		0.22	
Non		1 (50.0%)		0		
Oui – homozygote		0		0		
Oui – hétérozygote		1 (50.0%)		7 (100%)		
Facteur II mutation G20210A	50		100		0.78	
Non		49 (98.0%)		97 (97.0%)		
Oui – homozygote		0		1 (1.0%)		
Oui – hétérozygote		1 (2.0%)		2 (2.0%)		
Anticoagulant lupique	50	2 (4.0%)	101	5 (4.95%)	>0.99	
Anticorps anticardiolipine IgG (UPGL/ml)	50	7.43 ± 4.74	101	9.51 ± 5.61	0.017	0.018
Anticorps anticardiolipine IgM (MGPL/ml)	50	5.22 ± 3.83	101	7.45 ± 5.89	0.012	0.012
Anticorps Anti-β2 glycoprotéine I (U/ml)	49	4.57 ± 3.04	100	5.45 ± 4.76	0.65	0.67
Hyperhomocystéinémie basale (μmol/L)	50	9.77 ± 3.34	101	11.4 ± 5.51	0.046	0.13
Hyperhomocystéin. après surcharge (μmol/L)	50	24.5 ± 9.01	100	37.7 ± 18.9	<0.0001	<0.0001
MTHFR mutation C677T	49		101		0.17	
Non		49 (100%)		94 (93.1%)		
Oui – homozygote				5 (4.95%)		
Oui – hétérozygote				2 (1.98%)		
Vitamine B1 (μg/L)	50	59.3 ± 23.0	100	37.7 ± 30.6	<0.0001	<0.0001
Vitamine B6 (μg/L)	50	9.59 ± 4.36	100	9.12 ± 12.4	0.029	0.0021
Vitamine B12 (ng/L)	50	567 ± 235	100	358 ± 200	<0.0001	<0.0001

(1) test t-student

(2) test wilcoxon

Tableau III-6: Résultats biologiques

L'analyse des différentes variables biologiques entre le groupe pathologique et le groupe contrôle montre une différence hautement significative en ce qui concerne les variables APTT ($p < 0,0001$), le

facteur VIII activé ($p < 0,0001$), la fraction libre de la protéine S ($p = 0,0023$), les anticorps anticardiolipines, tant en IgG ($p = 0,0018$) qu'en IgM ($p = 0,012$), la valeur de l'homocystéinémie après le test de surcharge à la méthionine ($p < 0,0001$) et les différentes formes de vitamines B, surtout la vitamine B1 ($p < 0,0001$) et la vitamine B12 ($p < 0,0001$).

Dans notre étude, les autres variables biologiques étudiées ne montrent pas de différence statistiquement significative entre le groupe pathologique et le groupe témoin, que cette différence soit calculée par le test t de Student ou par le test de Wilcoxon.

- [Evaluation morpho-fonctionnelle cœur / reins](#)

Variable	Contrôle		Cas pathologiques		p-value
	n	Moyenne $\pm$ DS Fréq (%)	n	Moyenne $\pm$ DS Fréq (%)	
PA systolique (mmHg)	50	125 $\pm$ 8.54	101	129 $\pm$ 11.3	0.022
PA diastolique (mmHg)	50	72.8 $\pm$ 5.26	101	73.5 $\pm$ 7.86	0.56
Volume plasmatique total (L)	50	2.47 $\pm$ 0.32	92	2.19 $\pm$ 0.35	<0.0001
Volume plasmatique relatif (ml/kg)	50	39.4 $\pm$ 3.21	92	32.6 $\pm$ 6.68	<0.0001
Diurèse (L)	47	1.25 $\pm$ 0.20	91	1.24 $\pm$ 0.32	0.84
Albuminurie/24h (mg/24h)	47	9.15 $\pm$ 7.01	91	14.9 $\pm$ 14.0	0.0095
Clairance de la créatinine (ml/min)	47	87.8 $\pm$ 11.2	91	104 $\pm$ 31.9	0.0011
ECG	49	0	96	5 (5.21%)	0.17
Echographie cardiaque	49	6 (12.2%)	94	30 (31.9%)	0.014

Tableau III-7: Données cardiovasculaires et rénales

Ce tableau montre des différences très significatives en ce qui concerne le volume plasmatique total et le volume plasmatique relatif ($p < 0,0001$), une différence significative pour la pression artérielle

systolique ($p = 0,022$), pour l'albuminurie sur 24 heures ($p = 0,0095$), pour la clairance de la créatinine ($p = 0,0011$) et pour l'échographie cardiaque ($p = 0,014$).

b) Approche graphique

Les données recensées ont également été présentées graphiquement sous différentes formes. Pour les variables quantitatives, nous avons utilisé la représentation graphique d'allure gaussienne, alors que pour les variables qualitatives, qui sont toutes dans notre étude des variables binaires, nous avons utilisé l'approche graphique cubique.

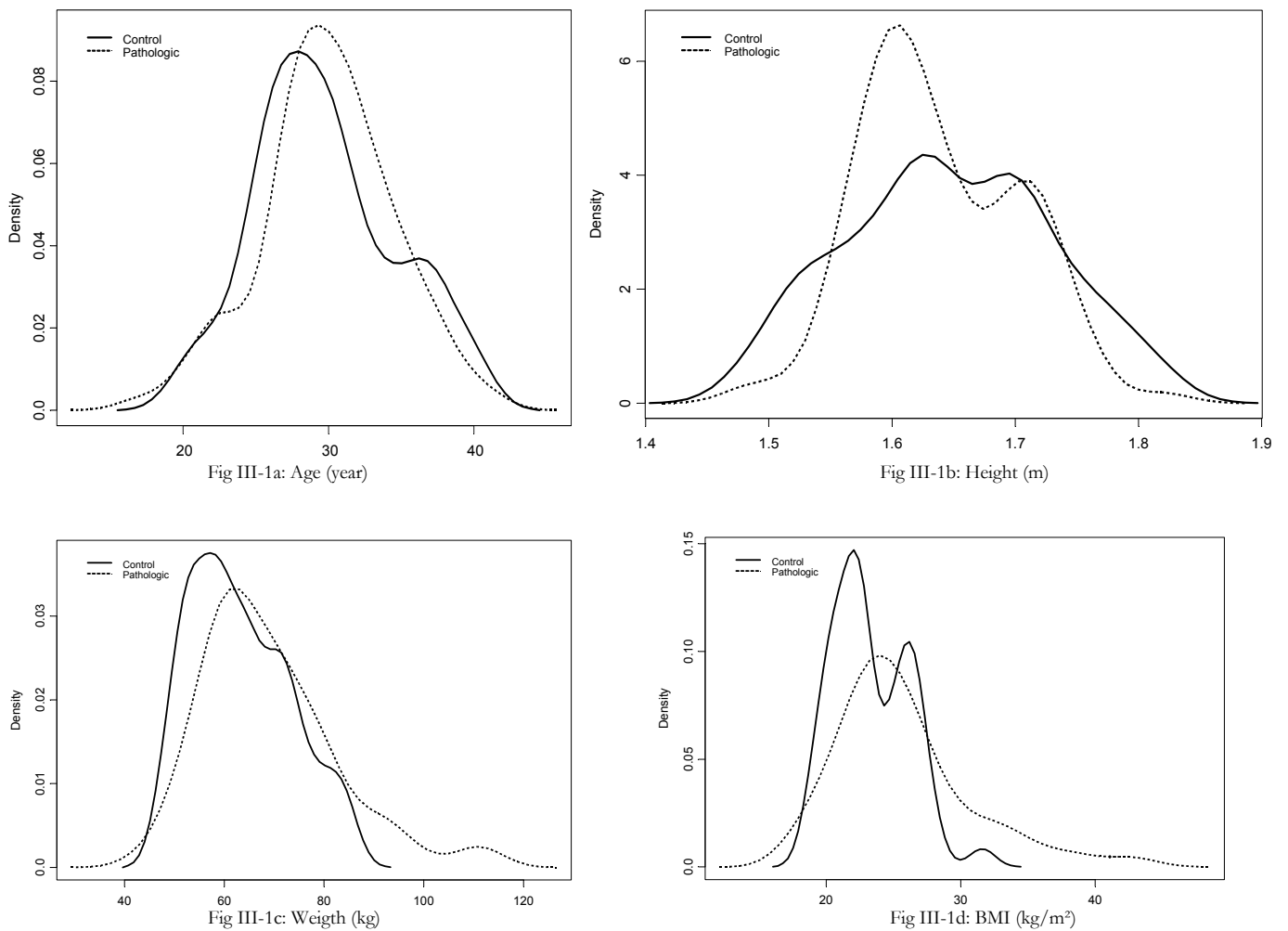
La représentation graphique de notre échantillon de données permet d'apporter des informations supplémentaires sur la distribution statistique de la variable dans la population étudiée et, plus précisément, sur la présence ou non d'une valeur centrale (pic de fréquence), la dispersion des données et la forme de distribution (unimodale, multimodale, symétrique, dissymétrique à gauche ou à droite).

L'ensemble des représentations graphiques est reprise dans l'*annexe 9* (graphes en anglais pour rester fidèle à l'étude réalisée par le laboratoire de biostatistique du Prof. A. ALBERT).

Nous n'avons retenu ici que les graphes qui apportent une information complémentaire aux tableaux recensés.

- [Analyse graphique des données d'anamnèse](#)

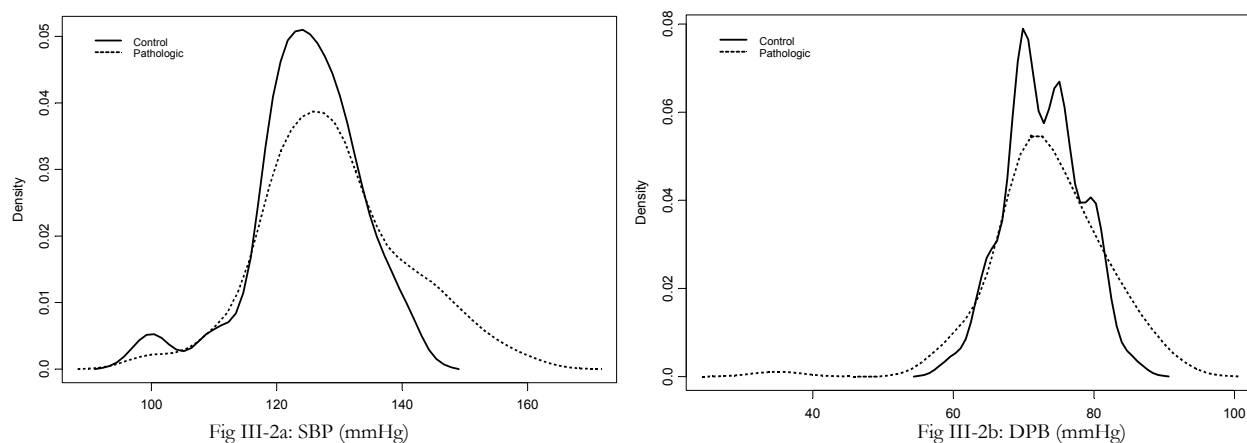
Fig III-1: graphiques de distribution entre les deux groupes de l'âge, la taille, le poids et l'index de masse corporelle



De ces quatre graphiques concernant l'âge, la taille, le poids et l'index de masse corporelle des deux groupes, l'information supplémentaire apportée est la concordance parfaite en ce qui concerne les âges, un léger déplacement dissymétrique à gauche en ce qui concerne la taille, un léger déplacement dissymétrique à droite en ce qui concerne le poids et une répartition significativement différente en ce qui concerne l'IMC, ce que montrait déjà le tableau recensé.

Par contre, en ce qui concerne la pression artérielle mesurée chez les patientes, il paraît évident au niveau graphique que les densités sont plus marquées dans le groupe contrôle autour de la valeur centrale, tant pour la PA systolique, que pour la PA diastolique.

Fig III-2: graphiques de distribution de PA entre les deux groupes



Il apparaît clairement, en ce qui concerne les antécédents familiaux des patientes, que l'hypertension artérielle du père et de la mère de la patiente présente une différence significative entre les deux groupes et cela se remarque davantage sur la représentation graphique.

Fig III-3: antécédents familiaux d'HTA (père et mère)

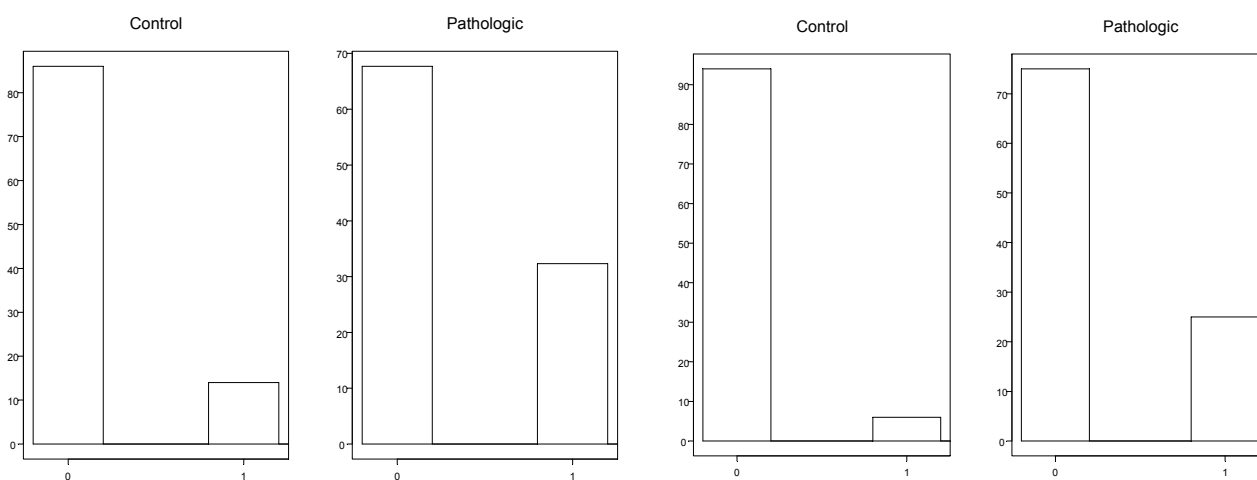


Fig III-3a: PH-HTA

Fig III-3b: MH-HTA

La représentation graphique de la parité et de la gestité renforce encore plus la qualité de l'appariement sur ces deux variables, ces deux graphes présentant une quasi superposition entre le groupe contrôle et le groupe pathologique. Il en est de même en ce qui concerne l'avortement. Par contre, la distribution graphique est très différente en ce qui concerne les fausses couches précoces, alors qu'aucune différence significative n'existait dans la comparaison des valeurs recensées. Cette remarque méritera bien entendu un commentaire dans la discussion.

Fig III-4: graphiques de distribution entre les deux groupes selon la parité, la gestité, les avortements et les fausses couches précoces

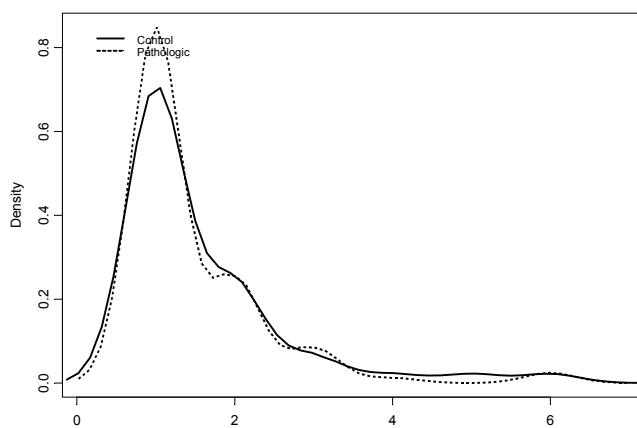


Fig III-4a: Parity

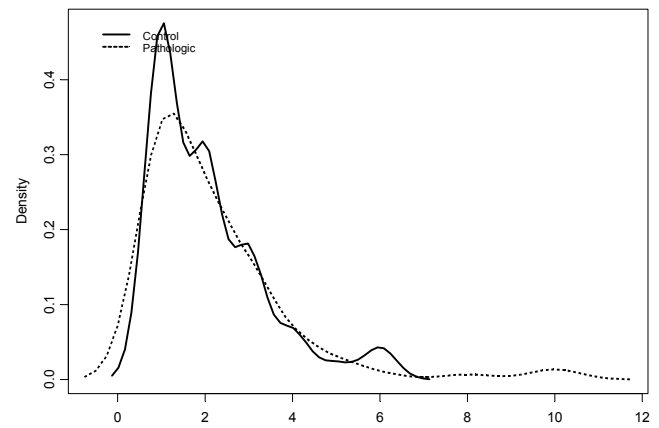


Fig III-4b: Gestity

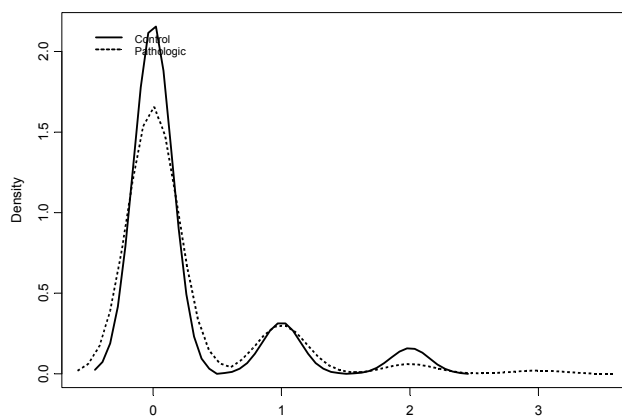


Fig III-4c: Abortion

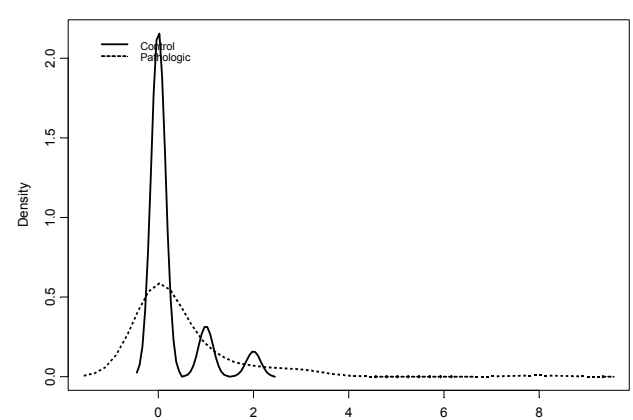


Fig III-4d: Miscarriage

Il est évident que la représentation graphique de la pathologie de la grossesse des patientes est diamétralement opposée entre groupe pathologique et groupe témoin, puisqu'il s'agit du fondement même de la différence entre les deux groupes.

Si ces graphiques n'apportent rien de plus en terme de distribution statistique, ils confirment l'appartenance correcte des différentes patientes à leur groupe respectif, et ils documentent la distribution des valeurs autour de la moyenne, visualisation intéressante pour différents paramètres comme le poids de naissance ou l'âge gestationnel à la naissance.

Fig III-5: graphiques de distribution entre les deux groupes des poids de naissance et d'âge gestationnel à l'accouchement

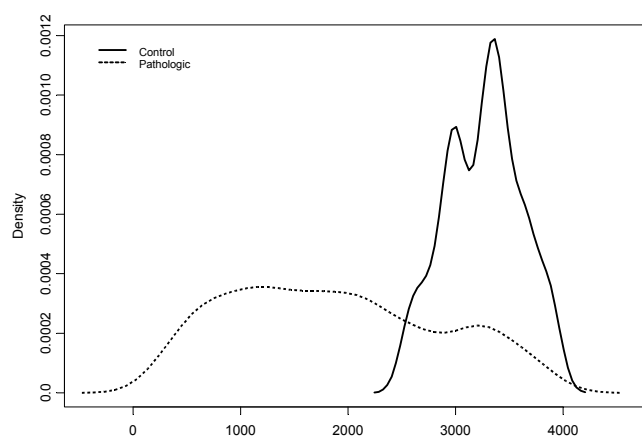


Fig III-5a: Infant's birth weight (g)

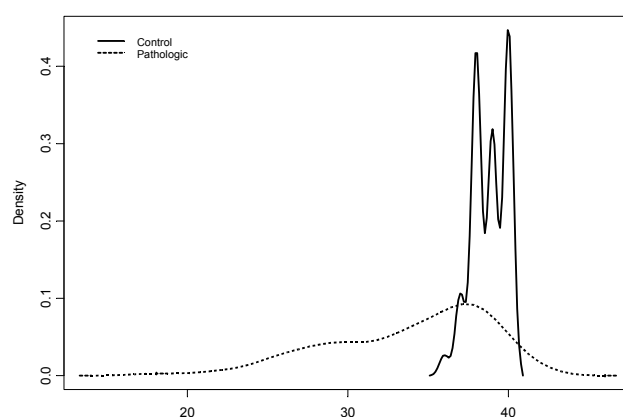


Fig III-5b: Birth gestational age (weeks)

- [Analyse graphique des données biologiques](#)

Dans la représentation graphique de la biologie, nous remarquons que, si au niveau du tableau recensé, **dans les tests d'hémostase**, seul l'APTT montrait une différence significative, au niveau graphique, plusieurs autres paramètres diffèrent entre les deux groupes: le nombre de plaquettes représente une distribution différente, les valeurs pathologiques présentant deux pics de fréquence ; le temps de thrombine a une distribution beaucoup plus centrée au niveau du groupe contrôle qu'au

niveau du groupe pathologique. Par contre, la distribution des données de la fonction plaquettaire ou du thrombo-test sont superposables.

Fig III-6: graphiques de distribution entre les deux groupes des données de l'hémostase

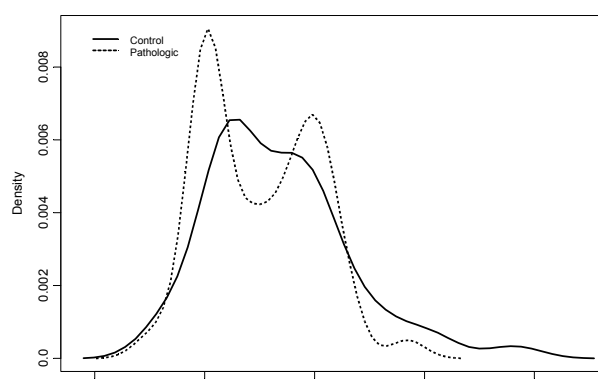


Fig III-6a: Platelets number ($10^3/\text{mm}^3$)

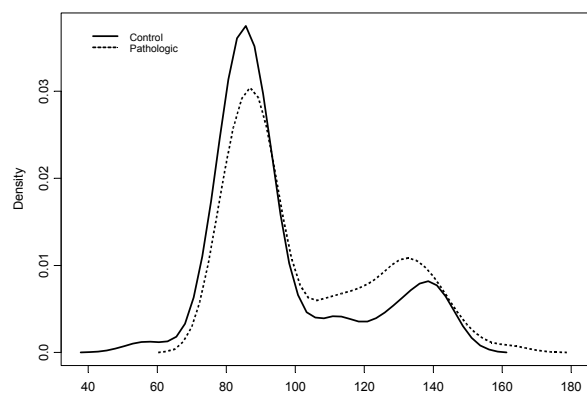


Fig III-6b: Platelets function (s)

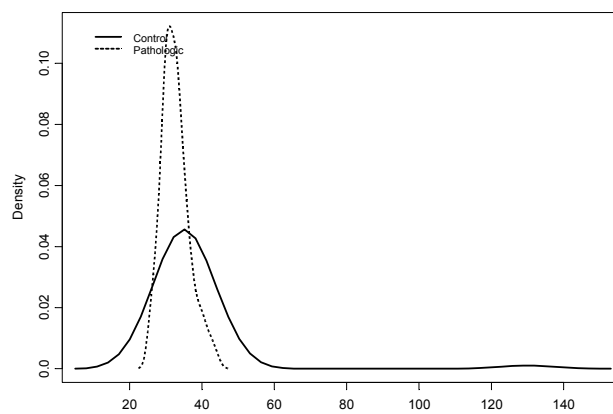


Fig III-6c: APTT (s)

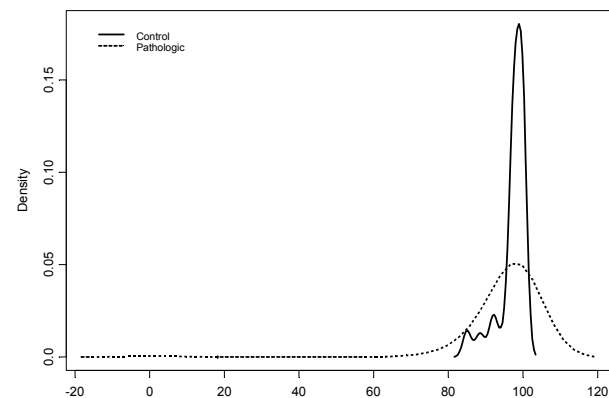


Fig III-6d: PT (%)

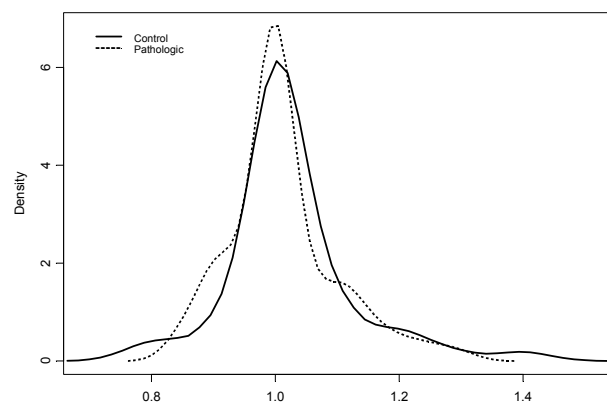


Fig III-6e: Thrombotest (ratio)

En ce qui concerne la partie **diathèse hémorragique** de la biologie, au niveau du tableau recensé, seul le facteur VIII montrait une différence hautement significative entre les deux groupes. Cette différence existe bien sûr également dans la représentation graphique mais elle n'est pas la seule. En effet, le facteur II montre au niveau graphique un seul pic de fréquence dans le groupe pathologique contre un double pic dans le groupe témoin. Le facteur VII activé montre lui une dissymétrie à gauche des valeurs pathologiques.

Fig III-7: graphiques de distribution entre les deux groupes des données des facteurs de coagulation

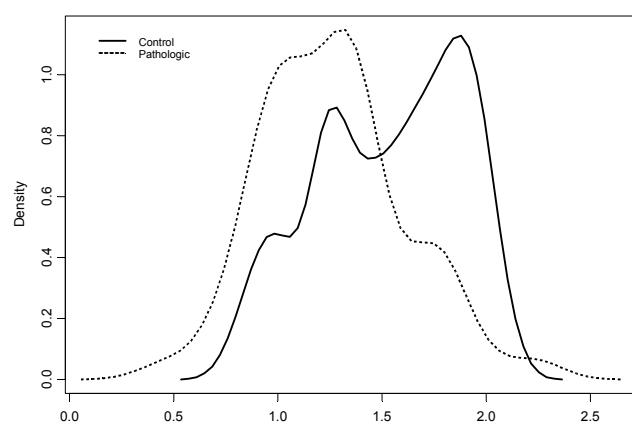


Fig III-7a: Factor VIII activated (UI)

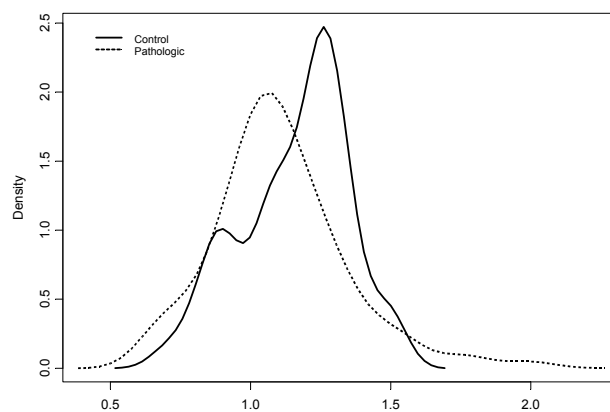


Fig III-7b: Factor VII activated (UI)

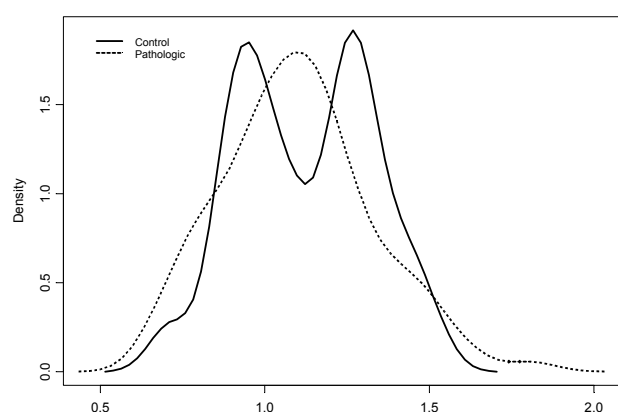


Fig III-7c: Factor II activated (UI)

En ce qui concerne les **désordres thrombophiliques**, à nouveau la représentation graphique peaufine quelque peu les données obtenues dans le tableau recensé. Ainsi, si comme dans la recherche des p-values, la fraction libre de la protéine S, les anticorps anticardioplipines en IgG et en IgM montrent des courbes très différentes, l'on peut noter également des différences dans la distribution en anti-thrombine III (courbe unimodale pour le groupe pathologique), en protéine C activée (dissymétrie à droite du groupe pathologique) et en anti-bêta 2 GP1 (dispersion des données différente entre les deux groupes).

Fig III-8: graphiques de distribution entre les deux groupes des données de thrombophilie

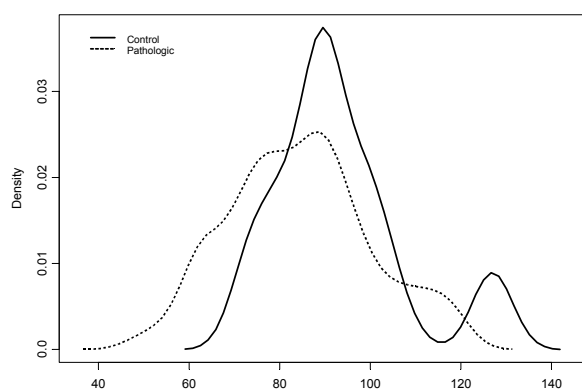


Fig III-8a: Free protein S (%)

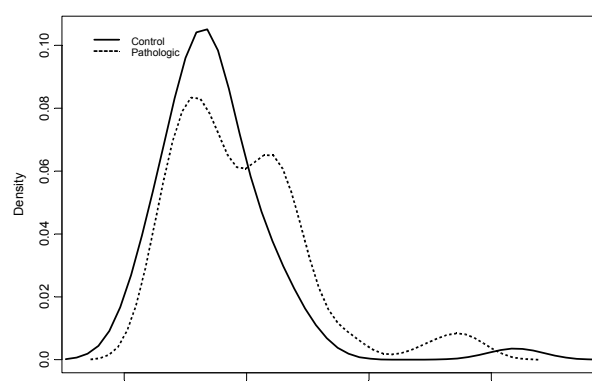


Fig III-8b: Anticardiolipin antibodies IgG (UPGL/ml)

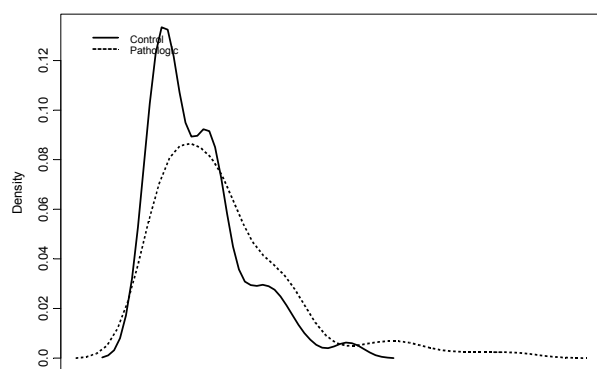


Fig III-8c: Anticardiolipin antibodies IgM (MGPL/ml)

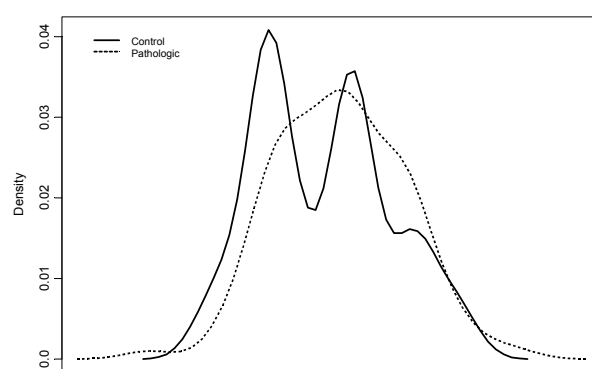


Fig III-8d: Antithrombin III (%)

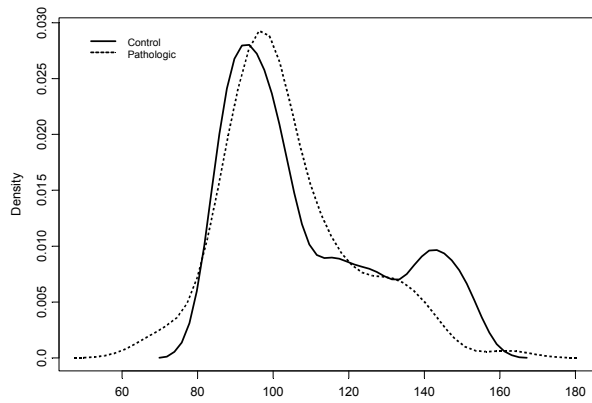


Fig III-8e: Protein C activated (%)

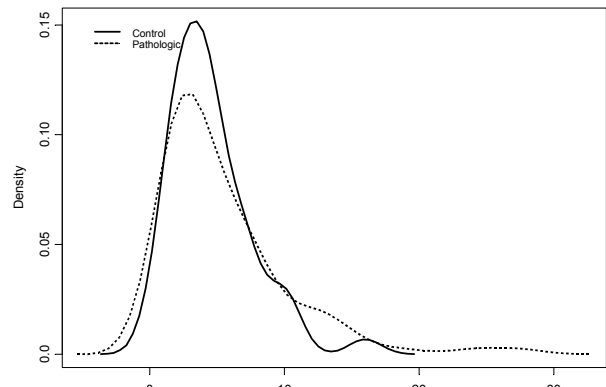


Fig III-8f: Anti-Beta 2 glycoprotein-I antibodies (U/ml)

Pour le versant **homocystéine et son métabolisme**, la représentation graphique confirme les différences entre les deux groupes et a en plus l'avantage de mieux préciser la dispersion des valeurs et leur distribution. Ainsi, si dans le recensement chiffré, c'est surtout l'homocystéine après test à la méthionine qui est la plus discriminative, en représentation graphique il paraît évident qu'une hyperhomocystéinémie basale décalée vers la droite des abscisses à une valeur prédictive significative d'appartenance au groupe pathologique.

Fig III-9: graphiques de distribution entre les deux groupes des valeurs statiques et dynamiques de l'homocystéine

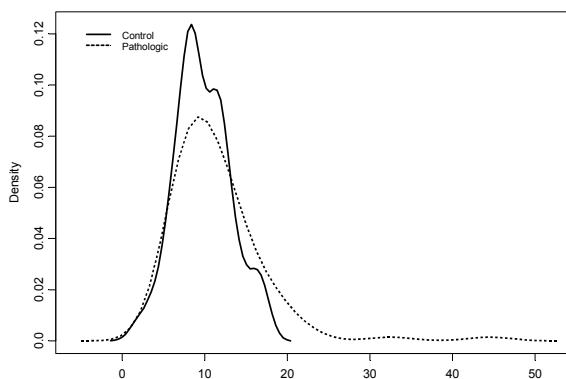


Fig III-9a: Homocysteinemia T0 (μmol/L)

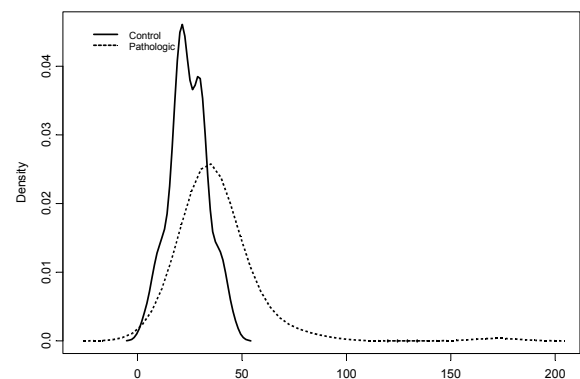


Fig III-9b: Homocysteinemia T4 (μmol/L)

Les distributions graphiques sont également très intéressantes en ce qui concerne les vitamines B.

Fig III-10: graphiques de distribution entre les deux groupes des valeurs de vitamines B

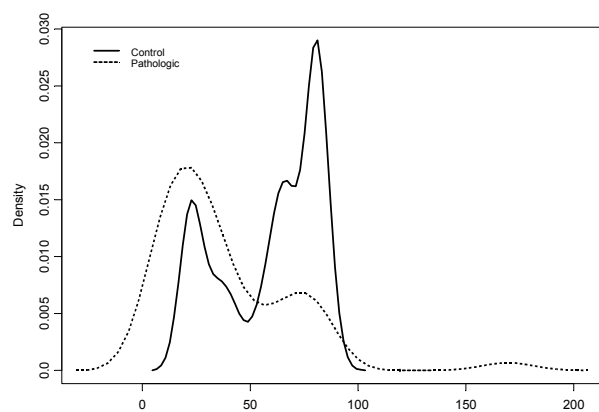


Fig III-10a: Vitamin B1 (µg/L)

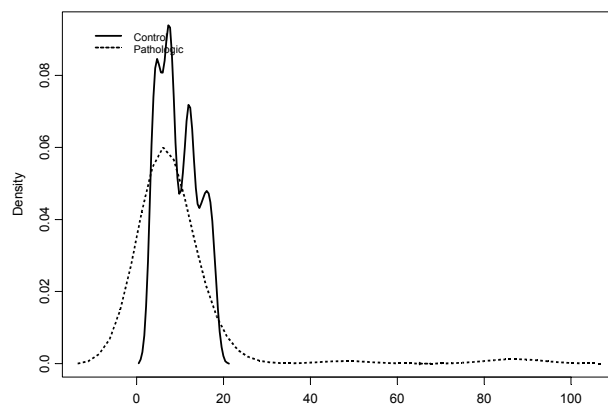


Fig III-10b: Vitamin B6 (µg/L)

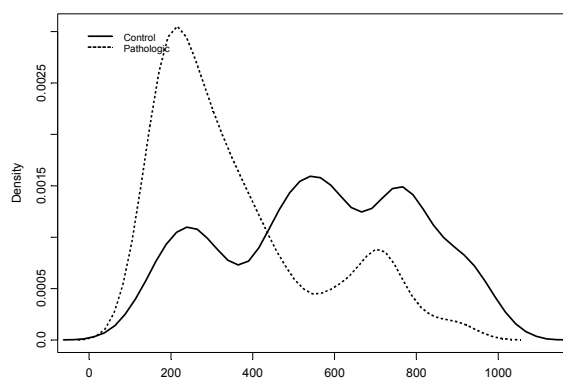


Fig III-10c: Vitamin B12 (ng/L)

- [Représentations graphiques des épreuves fonctionnelles](#)

Pour la représentation graphique des volumes plasmatiques totaux et relatifs, les deux graphes sont très différents, non seulement dans la répartition des valeurs mais également dans leur dispersion ; par contre les graphiques de la diurèse, de l'albuminurie et de la clairance de la créatinine présentent exactement les mêmes pics de valeur mais avec un resserrement de ces valeurs autour de la zone centrale.

Fig III-11: graphiques de distribution entre les deux groupes des données du volume plasmatique et de la fonction rénale

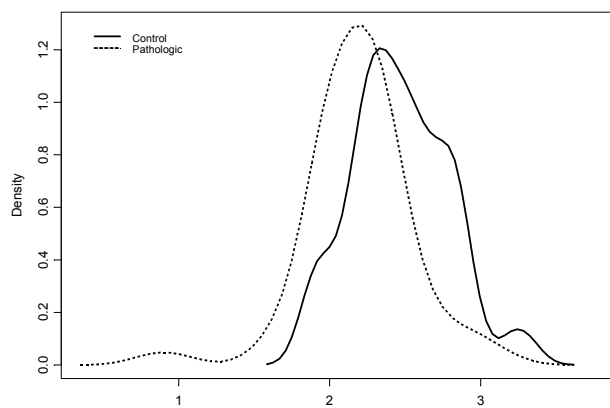


Fig III-11a: Total plasmatique volume (L)

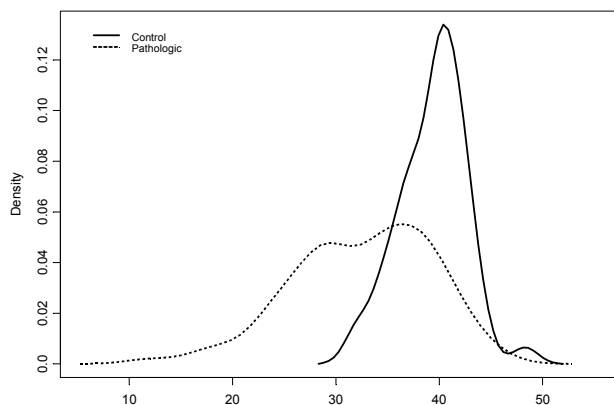


Fig III-11b: Relative plasmatique volume (ml/kg)

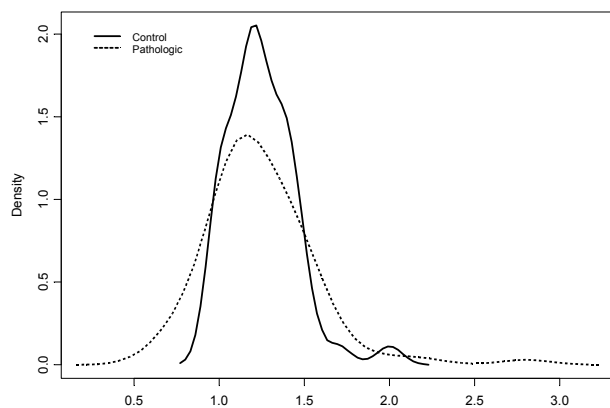


Fig III-11c: Diuresis (L)

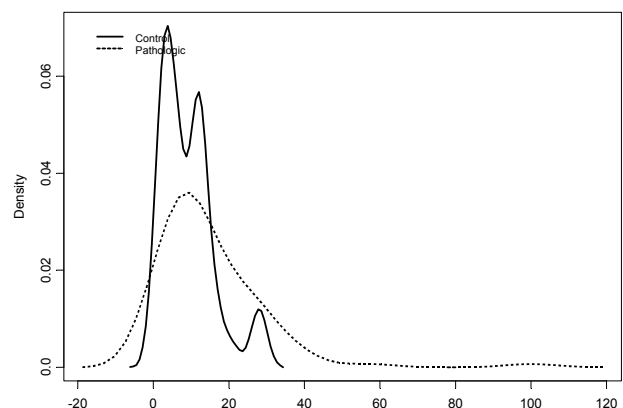


Fig III-11d: Albuminuria/24 h (mg/24h)

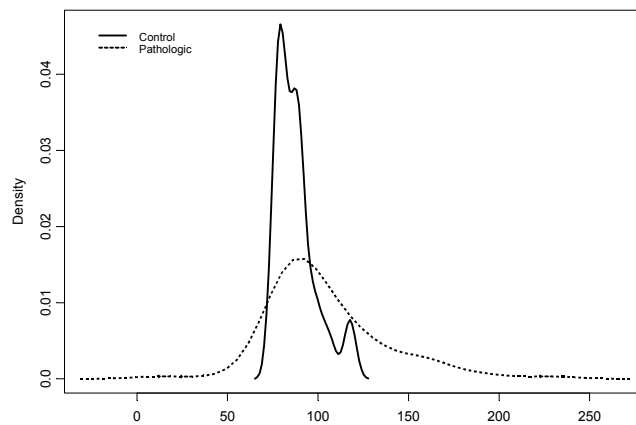


Fig III-11c: Clearance of creatinine (ml/min)

Enfin, la représentation cubique de l'E.C.G. et de l'échographie cardiaque montre que ces deux variables doivent être prises en considération.

Fig III-12: graphiques de distribution entre les deux groupes selon l'exploration cardiaque

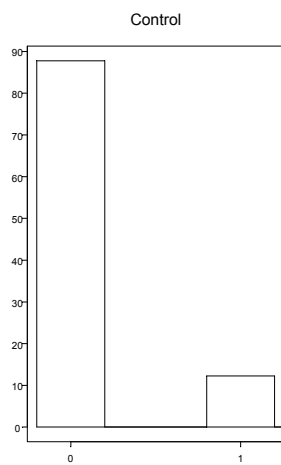


Fig III-12a: Cardiac US

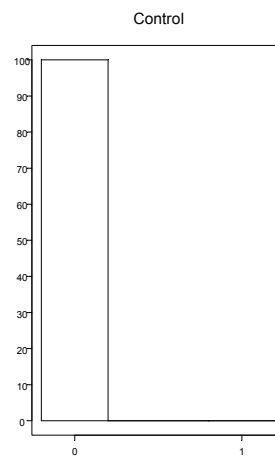
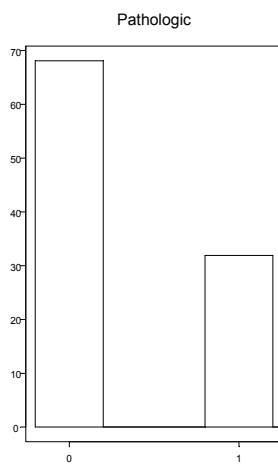
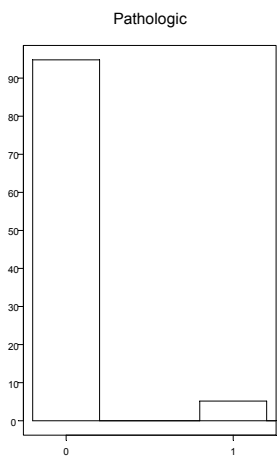
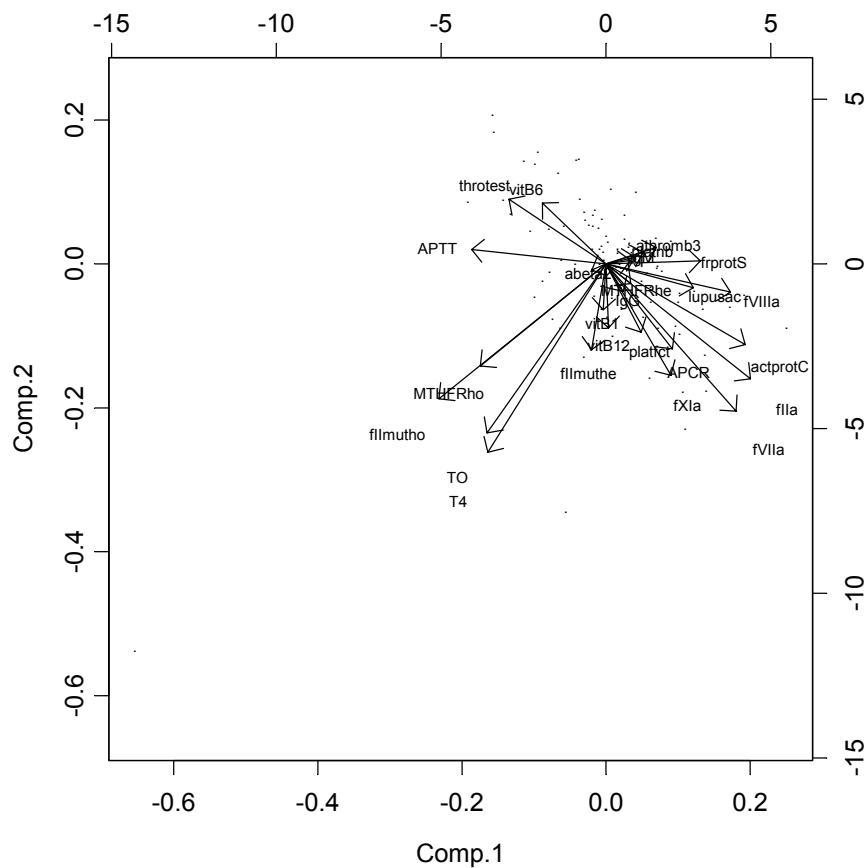


Fig III-12b: ECG



Afin d'obtenir une représentation à deux dimensions dans un espace à multidimension, a été réalisée une représentation de type « biplot », ce qui permet de positionner chacune des variables les uns par rapport aux autres.

Fig III-13: représentation de type « biplot »



L'interprétation de ce graphique est particulièrement difficile. Il permet toutefois de voir que certaines variables vont dans la même direction et dans le même sens, alors que d'autres variations semblent, elles, être tout à fait antagonistes.

Il nous parut dès lors très intéressant de proposer la réalisation d'une régression logistique permettant de limiter le nombre de paramètres allant dans le même sens, et de ne conserver pour leur pouvoir discriminatif entre les deux groupes que les plus représentatifs.

c) Régression logistique

L'étape suivante de l'étude statistique a donc été de réaliser une régression logistique, dont le but est de réduire la cohorte des variables pour n'en dégager que les plus représentatives dans chacune des directions suivies par l'étude, à savoir l'anamnèse, la biologie et les épreuves fonctionnelles ; ensuite, d'appliquer cette régression logistique en trois niveaux :

- 1 . sur les données cliniques et anamnestiques ;
- 2 . sur les données de biologie mais en incluant le score dérivé de la première étape ;
- 3 . sur les épreuves fonctionnelles mais en incluant à nouveau le score dérivé de la deuxième étape.

De cette manière, il devait être possible de construire un index prédictif en trois étapes basé sur les éléments les plus marquants des données anamnestiques, biologiques et cliniques ainsi que fonctionnelles, pour sélectionner les patientes qui présentaient un haut risque de développer une prééclampsie.

Le résumé de cette vaste étude statistique de régressions logistiques se trouve dans l'*annexe 10*.

Tous les résultats ont été considérés comme significatifs lorsqu'ils atteignaient le niveau critique de 5 % ($p < 0,05$). L'ensemble de ces analyses statistiques a été tiré du programme SAS (version 8.2 de Windows) et S-PLUS (version 9.0 de Windows).

En résumé, la première régression logistique a été appliquée sur toutes les variables de l'anamnèse et de l'examen clinique. Ont été comparées les probabilités prédites et les réponses observées d'abord avec la totalité des variables (modèle complet) puis en retirant sélectivement les variables une à une afin de mettre en évidence celles qui étaient les plus significatives, tout en laissant les variables d'appariement (âge, parité et gestité).

Il est apparu, dans cette première étape, que le meilleur modèle prédictif était celui où les variables « HTA mère de la patiente », « index de masse corporelle », « PA systolique » et « PA diastolique » intervenaient.

L'analyse de régression logistique portant sur l'anamnèse et les données cliniques et qui constitue la première étape a donc permis de donner, pour chaque patiente, un **premier index de risque (R1)** fourni par l'équation :

$$\mathbf{R1 = - 4.41 + 0.030 \times \text{l'âge (année)} - 0.5 \times \text{parité} + 0.15 \times \text{gestité} + 1.89 \times \text{hypertension mère de la patiente [oui (1)/non (0)]} + 0.14 \times \text{index de masse corporelle (kg/m}^2\text{)} + 0.079 \times \text{PASystolique (mmHg)} - 0.13 \times \text{PADiastolique (mmHg)}$$

Un score positif de cette équation indique un haut risque de prééclampsie, tandis qu'un score négatif correspond à un faible risque de prééclampsie. En utilisant ce calcul de risque chez nos patientes pathologiques, 67 % d'entre elles ont un score positif alors que, en utilisant ce calcul pour les patientes témoins, 80 % d'entre elles ont un score négatif, ce qui confère à notre test une valeur prédictive totale de 71.3 %.

La deuxième étape de cette analyse logistique a été de réaliser la même analyse multivariée mais en y intégrant cette fois les valeurs biologiques. Le modèle complet comprenait dans cette deuxième étape les variables d'appariement, les variables les plus significatives de la première étape et toutes les biologiques. Ont été retirées sélectivement les biologiques une à une afin de mettre en évidence celles qui étaient les plus significatives. N'ont été retenus que l'APTT, le PT, le facteur VIII activé, la protéine S libre, l'homocystéine et la vitamine B1.

La nouvelle équation obtenue, représentant individuellement le **second index de risque (R2)**, est :

$$\mathbf{R2 = 29.3 + 0.92 \times R1 - 0.28 \times \text{APTT (s)} - 0.15 \times \text{PT (\%)} - 2.6 \times \text{facteur 8 activé (UI)} - 0.46 \times \text{Prot S libre (\%)} + 0.11 \times \text{Homocystéine (\mu mol/L)} - 0.26 \times \text{Vitamine B1 (\mu g/L)}$$

La sensibilité de ce second risque atteint 88 % avec une spécificité de 88 %, donnant une prédiction totale de 87.8 %.

Enfin, la troisième étape a intégré les valeurs cardio-vasculaires et rénales et a permis de calculer pour chaque patiente un **troisième index de risque (R3)**, donné par l'équation :

$$R3 = 9.4 + 1.05 \times R2 - 0.27 \times \text{volume plasmatique relatif (ml/kg)}$$

La sensibilité de cet index de risque est de 80 % et sa spécificité tourne autour de 90 %, avec une valeur prédictive totale de 88.4% (rapport de vraisemblance (LR) positif de 8.8 et négatif de 0.13) .

En tant qu'illustration de cette application pratique du calcul d'index de risque en trois étapes, prenons une patiente non fumeuse, âgée de 30 ans (parité = 1, gestité = 1), sans histoire maternelle d'hypertension, avec un index de masse corporelle de 21.4 (1.70m et 62 kg) et une pression artérielle systolo-diastolique égale à 125/70. Le risque correspondant R1 est égal à - 0.10, ce qui stoppe toute exploration complémentaire.

Si l'on souhaite exprimer pour cette patiente son risque en terme de probabilité à développer une prééclampsie (P), il faut tenir compte de la prévalence de la maladie (p = environ 5%) et son rapport de vraisemblance (LR ou likelihood ratio = $\exp(\text{Risque R1}) = \exp(-0.10) = 0.90$), ce qui donne par la formule :

$$P = (p \times LR)/(1 - p) + (p \times LR) = (0.05 \times 0.90)/(1 - 0.95) + (0.05 \times 0.90) = 0.046 .$$

La patiente a donc 4.6% de risque de développer une PE, ce qui est très faible et correspond presque à la prévalence. Par contre si la maman a une HTA , $P = 0.24$ ou 24% soit 5 fois la prévalence.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

1) Les différentes formes cliniques de la maladie placentaire vasculaire

Même si la prééclampsie a été considérée comme la maladie des hypothèses, il ne fait plus aucun doute qu'elle est la conséquence d'une maladie maternelle endothéliale liée à un déficit d'invasion trophoblastique. En d'autres termes, le regroupement en une seule entité, que nous avons appelée la maladie placentaire vasculaire, des différentes expressions cliniques comme l'hypertension artérielle gravidique, la prééclampsie sévère, l'éclampsie, le «HELLP» syndrome, l'hématome rétro-placentaire, le retard de croissance intra-utérin sévère et la mort fœtale in utero d'origine placentaire, ainsi que les fausses couches tardives répétitives inexplicables, ne peut prêter à la critique.

D'autres pathologies sont liées à un excès de l'invasion trophoblastique (placenta accreta et placenta percreta). La physiopathologie de ces affections pourrait avoir un lien commun qui serait un trouble de la régulation de l'infiltration trophoblastique, dialogue materno-foetal qui implique des messagers aussi divers que les cytokines, les chémokines et les facteurs de croissance, les cellules du système immunitaire maternel et les composants des matrices extracellulaires. A noter que la grossesse gémellaire, avec sa surface placentaire largement majorée, peut également créer un déséquilibre à l'origine d'une maladie endothéliale maternelle. Toutefois, notre analyse globale de la maladie placentaire vasculaire ne pouvait inclure ces grossesses trop peu nombreuses et donc l'inclusion aurait pu introduire un biais de sélection risquant d'altérer la validité de nos résultats. Il n'en demeure pas moins vrai que des études basées spécifiquement sur la mesure de facteurs inflammatoires ou de facteurs angiogéniques peuvent s'intéresser de près, tant au placenta accreta et placenta percreta qu'aux grossesses gémellaires qui ont des similitudes quant à leur répercussion à distance.

En ce qui concerne la définition de chacune des formes cliniques, nous avons vu dans le premier chapitre le souci apporté à inclure dans notre population de patientes, les femmes présentant les pathologies répondant à la définition la plus consensuelle.

2) Détermination de notre population cible

Notre travail repose sur une étude « cas-contrôle ». Le recrutement s'est fait selon une méthodologie correcte puisque le lieu de recrutement, la période dans le temps et le lieu des différents examens ont été rigoureusement les mêmes pour les patientes avec antécédent de PE (« pathologic women ») et les témoins (« control women »). L'effectif de l'échantillon (101 patientes pathologiques et 50 patientes témoins) est suffisant pour pouvoir opérer l'analyse statistique et pour pouvoir déterminer un risque de première et de deuxième espèce (« calcul de puissance »).

L'on peut toutefois reprocher à cette étude de n'être pas *sensu stricto* une étude cas-contrôle puisque le bras pathologique comprend 101 patientes alors que le bras contrôle n'en comporte que 50. Dans une étude cas-contrôle, chaque patiente pathologique doit être appariée individuellement à une patiente témoin. Mais dans notre étude, le groupe des 50 patientes témoins est représentatif d'une population saine et est donc *apparié en moyenne* à nos patientes pathologiques en respectant un appariement en âge, gestité, parité et assuétude au tabac . La raison pour laquelle nous n'avons recruté que 50 patientes témoins réside dans la qualité statistique d'un appariement en moyenne mais aussi et surtout dans la difficulté éthique et de coût d'une réalisation complète de la batterie de tests sanguins et fonctionnels chez des patientes saines et sans antécédent.

L'on peut également reprocher à ce travail de prendre en considération « le terrain maternel », notamment thrombophilique, dans son ensemble ainsi que d'avoir regroupé en une entité toutes les maladies placentaires vasculaires. Cela nous permet d'échapper aux limitations méthodologiques qui, au regard de la faible pénétrance de la maladie, rendent l'étude statistique peu fiable. Il serait

théoriquement possible, au travers des données recensées, de cibler sur une affection particulière comme par exemple l'hématome rétro-placentaire, et de la corrélérer avec une anomalie thrombophilique particulière comme, par exemple, un déficit en protéine S. Toutefois, il est évident que, dans les limites de taille de notre étude, l'échantillon, devenu trop petit, aurait été peu représentatif de la population générale avec un intervalle de confiance trop étendu.

3) Choix des paramètres maternels

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, divers facteurs maternels représentent un risque de maladie placentaire vasculaire. Nous avons signalé les facteurs génétiques, immunologiques, physiologiques, environnementaux, et associés à la grossesse.

En ce qui concerne les facteurs génétiques, nous avons interrogé la patiente sur ses propres antécédents d'hypertension artérielle ainsi que sur l'histoire paternelle ou maternelle d'hypertension artérielle. Nous nous sommes aussi intéressés à des antécédents de prééclampsie ou de maladie placentaire vasculaire en général chez la maman de la patiente. Nous avons intégré ces données dans un seul item : antécédents d'HTA. La contribution individuelle de ces divers paramètres aurait été utile à déterminer. Toutefois, la taille de notre échantillon clinique ne permet pas cette ventilation.

En ce qui concerne les facteurs immunologiques, ont été appariées la parité et la gestité entre les deux groupes. Seule la notion de primipaternité n'a pas été notée.

En ce qui concerne les facteurs physiologiques, nous disposons de l'âge de toutes ces patientes avec un appariement entre les deux groupes, du poids des patientes également apparié et, par voie de conséquence, de l'index de masse corporelle (IMC), où là une différence significative existe entre les deux groupes. Nous n'avons toutefois pas noté le poids de naissance et l'âge gestationnel à la naissance de la patiente elle-même, ce qui pourrait être d'un intérêt également (Sibai, 1998).

Pour ce qui est des facteurs associés à la grossesse, nous avons exclu volontairement les grossesses multiples car, comme signalé plus haut, ces grossesses, de par leur multiplicité, peuvent également provoquer des troubles inflammatoires et ischémiques au niveau placentaire et nous n'avons pas voulu associer ces lésions au défaut d'invasion trophoblastique. Nous avons également exclu toutes les malformations fœtales.

Quant aux facteurs environnementaux, nous avons interrogé les patientes sur leurs assuétudes et, en particulier, la consommation de tabac, d'alcool, de café, la prise de médicaments ou de drogue. Par contre, il pourrait nous être reproché de ne pas avoir tenu compte de l'ethnie de la patiente, de son niveau socio-économique que l'on sait avoir une influence sur l'apparition de telles maladies, et du contexte psycho-affectif dans lequel vit la patiente. Nous n'avons pas tenu compte non plus du type d'alimentation de la patiente, prenant le groupe dans sa globalité, toutes les patientes venant de régions de niveau économique élevé avec une alimentation de type européen. Nous n'avons pas tenu compte non plus du type de travail, du stress professionnel et/ou social, de la fatigue, du nombre d'heures de sommeil et du comportement du partenaire dans le couple, paramètres certainement intéressants mais qui pouvaient difficilement être repris dans une étude qui comportait déjà 89 variables.

Enfin, pour ce qui est des maladies systémiques maternelles pouvant influencer la pathologie placentaire vasculaire, nous avons déjà parlé de l'hypertension artérielle où nous nous sommes intéressés aux antécédents tant paternels et maternels qu'aux antécédents de la patiente elle-même et nous avons, dans notre anamnèse également, répertorié la pression artérielle systolique et diastolique de la patiente, en dehors de la grossesse.

Les maladies rénales ont été recherchées tant au niveau familial et dans l'histoire médicale de la

patiente. Nous avons, dans notre exploration, réalisé des tests fonctionnels rénaux (diurèse, filtration glomérulaire et protéinurie de 24h, clairance à la créatinine.)

En ce qui concerne l'acide urique, nous avons écarté cette variable de notre étude sur le motif qu'il ne pouvait être un indicateur prédictif d'une PE future. Les données récentes de la littérature (Kang, 2004) nous amènent à nuancer notre position. L'acide urique pourrait en effet, tel « Mr. Jekyll and Mr. Hyde », cumuler effet protecteur antioxydant et effet nocif en contribuant au dommage endothélial. Il a été montré une diminution importante de la production d'acide urique à la fin du premier trimestre chez des patientes développant par la suite une PE (De Jong, 1997), d'où l'interprétation qu'une hypo-uricémie précoce serait un des facteurs agissant contre une expansion adéquate du volume sanguin (ce qui renforce l'hypothèse du bénéfice évolutif évoqué dans la première partie) et serait un frein à l'activité antioxydante totale, liant ainsi une hypo-uricémie à la pathologie de la PE.

Une autre étude devrait vérifier qu'un niveau bas d'acide urique est observé chez les patientes susceptibles de développer ultérieurement une PE.

D'autre part, la dysfonction endothéliale responsable des différentes formes de PE est associée à la formation exagérée de radicaux surperoxydes. Or, ces anions superoxydes sont générés par diverses enzymes dont la xanthine oxydase nécessaire à la production d'acide urique. Un déficit de la placentation provoque des hypoxies-ischémies placentaires et l'on montre dans ces conditions une augmentation de l'activité de la xanthine oxydase (Many, 2000). Il se pourrait que la hausse de l'uricémie plus tard dans la grossesse contribue au dommage endothélial (Johnson, 2003).

Enfin, nous avons vu que l'HTAG et la PE étaient liés à une hyperuricémie, par diminution de la sécrétion tubulaire distale due à une réduction de la circulation rénale et par hypovolémie-hyponatrimie. Il existe de ce fait un rapport inverse entre volume plasmatique et uricémie (Fievet, 2005).

A la lumière de ces informations, nous ne pouvons que regretter de ne pas avoir pris en considération le paramètre « acide urique » dans notre étude. Non seulement il est possible qu'en dehors de la grossesse ce paramètre puisse être discriminatif, mais de plus, il aurait peut-être pu remplacer avantageusement (facilité de dosage, coût) le paramètre « volume plasmatique », très important dans notre score prédictif. Il est toutefois possible également qu'il n'ait aucune valeur prédictive en dehors de la grossesse, toutes les études le mentionnant étant toujours réalisées dans le décours d'une grossesse. Voilà certes une piste à suivre à l'avenir.

Les maladies thromboemboliques en général, ont été recherchées à nouveau dans les facteurs anamnestiques familiaux et personnels de la patiente et ont fait l'objet d'une recherche biologique très pointue.

Enfin, les maladies métaboliques avec incidence sur l'apparition de maladies hypertensives, et peut-être de la prééclampsie elle-même, comme le diabète et les troubles fonctionnels de la thyroïde, ont été recherchées dans l'histoire familiale et l'histoire personnelle de la patiente.

A posteriori et à la lecture des articles les plus récents, nous pourrions regretter de ne pas avoir inclus les données personnelles du partenaire (hérédité, clinique, biologie). Il est exact que le cytotrophoblaste, d'origine embryonnaire, a un capital génétique paternel, mais il ne représente pas sensu stricto le terrain maternel que nous étudions. Nous sommes bien conscients de l'importance du terrain paternel, mais nous n'avons pas souhaité le confondre avec le terrain maternel.

Un autre élément est l'intervalle intergénésiq. Nous disposons, dans nos fiches d'informations, de la date de naissance de chacun des enfants. Il est donc possible, a posteriori, de réévaluer le délai entre deux grossesses et de lier ce délai avec l'apparition éventuelle, à la deuxième grossesse, d'une pathologie placentaire vasculaire.

Par contre, un point important, soulevé notamment par Sibai (« Preeclampsia », Lancet, 2005) est de faire une distinction entre un début très précoce de la maladie, c'est-à-dire entre la vingt-quatrième et la vingt-huitième semaine d'aménorrhée, par opposition à un début tardif de la maladie (fin du septième mois ou durant le huitième mois). Effectivement, cette donnée nous manque mais nous n'avions pas relevé ce point au début de l'étude comme élément important. Toutefois, à nouveau, puisque nous disposons de l'âge gestationnel de naissance de l'enfant par césarienne, nous pourrions sans doute indirectement retrouver les maladies à départ précoce ainsi que celles qui avaient un départ plus tardif.

Pour ce qui est du choix des paramètres biologiques, la controverse peut être encore bien plus importante. Nous avons choisi délibérément de nous intéresser en priorité aux différents marqueurs de l'hémostase. Dans ce domaine, il existe, au sein de la littérature, des évidences et des avis partagés. La seule certitude est l'implication des anticorps antiphospholipides dans la genèse de la prééclampsie. Il était donc évident de doser l'anticoagulant lupique et les anticorps anticardiolipines de type IgG et IgM, car Piette a démontré en 1998 que les IgM peuvent être positives isolément dans environ 5 % des cas. Certains auteurs considèrent que la bêta 2 glycoprotéine I est la vraie cible de la plupart des anticorps retrouvés dans le syndrome des anticorps antiphospholipides et que la recherche de leur anticorps est donc plus importante parce que plus spécifique. Nous avons donc inclus ce dosage.

Comme la plupart des études souffrent d'un manque de standardisation des techniques de mesure de ces anticorps, toutes les patientes ont été référées à un seul laboratoire de référence spécialisé dans les problèmes d'hémostase. Le dosage par ELISA de divers antiphospholipides ont été proposés à l'aide d'un mélange d'antigènes phospholipidiques (« phospholipic mixture »). De très nombreuses études font douter de la pathogénicité de ces anticorps et donc de leur intérêt pratique, c'est pourquoi nous nous sommes limités aux trois catégories décrites (Carbone, 2000).

L'implication de l'hyperhomocystéinémie, dans les lésions endothéliales, a été évaluée dans notre

travail par un dosage de l'homocystéine sanguine et la réalisation d'un test de surcharge à la méthionine afin de mettre en évidence une hyperhomocystéinémie non présente en conditions basales. Nous démontrons ici que ce test, très lourd en exploration de routine, peut être remplacé par le dosage du facteur VIII activé avec lequel les résultats sont étroitement corrélés (voir analyse de régression logistique).

Plus controversée est l'implication des différents cofacteurs de la transformation de cette méthionine en homocystéine, cofacteurs qui sont les vitamines B1, B6, B12 et l'acide folique. Nous avons pris l'initiative de les doser également et cela nous a apporté des informations intéressantes.

A côté de ces éléments d'implication évidente, les avis sont très partagés sur le rôle que jouent les facteurs thrombophiliques héréditaires. Nous nous sommes déjà longuement expliqués sur l'intérêt d'envisager l'ensemble de ces facteurs héréditaires et de les confronter aux différentes formes de la maladie placentaire vasculaire. Nous les avons donc tous repris, comme décrit dans le premier chapitre. Nous avons également mesuré les taux des divers facteurs de coagulation.

Enfin, il paraissait évident d'utiliser des tests globaux d'hémostase qui, dans une étude de régression logistique, pourraient éventuellement remplacer un des facteurs particuliers, plus difficiles et plus onéreux à doser.

Nous n'avons pas dosé la glycémie, ni réalisé de tests spécifiques de type O'Sullivan ou HGPO puisque le diabète gestationnel n'augmente pas la fréquence de la prééclampsie, au contraire du diabète préexistant à la grossesse qui augmente sa fréquence.

Nous n'avons pas dosé non plus les marqueurs thyroïdiens. La littérature montre cependant une tendance à l'hypothyroïdie plus importante dans la population sujette à prééclampsie. La validité des mesures et la nécessité éventuelle de tests de stimulation, ne sont toutefois pas standardisés. N'ont pas été dosés non plus les marqueurs inflammatoires, comme les leucocytes, la CRP, la vitesse de

sédimentation ou encore des interleukines (IL6, IL8, TNF alpha) qui sont présents en phase aigüe de la maladie mais ne représente pas des facteurs de risque permanents.

Nous aurions pu également doser les vitamines anti-oxydantes (vitamine C, vitamine E) et autres composés anti-oxydants maintes fois cités de manière controversée dans la prévention de la PE (Chappel, 1999 et Rumbol, 2006).

Il y avait également divers marqueurs angiogéniques. Mais ici plus encore que dans l'anamnèse, il est évident qu'il fallait se limiter quant au nombre de paramètres à doser dans la biologie sanguine. L'ensemble des données non sélectionnées pourrait faire l'objet de nouvelles études explorant, par la biologie, un autre domaine du terrain maternel.

Le troisième volet de notre étude comportait l'étude morphologique et fonctionnelle cœur / reins. Le choix des deux techniques d'investigation cardiaque, ECG et échographie, repose sur les directives cardiologiques classiques et accessibles aisément. L'étude échographique de l'épaisseur des parois vasculaires coronaires et carotidiennes (le rapport d'épaisseur intima/média de ces vaisseaux notamment) pourrait faire l'objet d'une étude dans le décours d'une PE par rapport à une population témoin.

Le calcul du volume plasmatique était un paramètre très judicieux puisque nous avons trouvé des différences hautement significatives entre les deux groupes. Seul point négatif, cette mesure est techniquement compliquée, ce qui rend ce test peu pratique dans une exploration de routine. Nous avons vu qu'il existe pendant la grossesse un rapport inverse entre volume plasmatique et uricémie. Il eut peut-être été judicieux de remplacer la mesure du volume plasmatique par le dosage de l'acide urique. Nous ne disposions pas de ce paramètre dans nos tests biologiques. Cela soulève dès lors la question de savoir s'il n'eut pas fallu envisager d'autres marqueurs de la fonction rénale. Nous avons vu, dans l'étape I, que nous avons pris pour référence les travaux de Jungers (p. 47) et que les

paramètres les plus significatifs de la filtration rénale dans le cadre d'un terrain pré-éclamptique étaient la clairance à la créatinine, l'albuminurie de vingt-quatre heures et la diurèse. Mais nous n'avions pas pensé initialement que l'analyse statistique aurait pu remplacer certains paramètres difficiles d'accès en routine par d'autres plus usuels. Il en est ainsi de l'uricémie et peut-être de même de la natrémie, voire des taux d'angiotensine II ou d'oxyde nitrique, ces deux derniers étant toutefois actuellement difficiles à doser en routine.

4) Analyse approfondie des résultats et discussion

a) Résultats anamnestiques

L'anamnèse est toujours d'une importance primordiale dans toute approche clinique et ce travail en est à nouveau la preuve. A une époque de sophistication des techniques mises en œuvre pour la pratique médicale, il est judicieux d'insister sur le rôle majeur d'un interrogatoire précis d'une patiente pour orienter son diagnostic avant de recourir à une quelconque exploration.

Dans cette étude, la donnée anamnestique la plus significative à rechercher est l'antécédent familial et surtout maternel d'hypertension artérielle. Les autres paramètres familiaux ne semblent pas ici jouer de rôle majeur. Comme déjà signalé, nous n'avons pas séparé, pour des raisons de taille d'échantillons, l'antécédent familial de l'HTA de l'antécédent familial de PE, comme cela est fait occasionnellement dans la littérature.

Sur les antécédents obstétricaux de la patiente, le poids de naissance de l'enfant et son âge gestationnel sont deux paramètres sensibles, ce qui est bien sûr logique puisque les patientes sont souvent accouchées en période de prématurité. Les variables d'appariement que sont l'âge, la parité et la gestité, sont corrélées. A noter ici l'intérêt de la représentation graphique qui montre, en ce qui concerne les fausses couches précoces, que si le tableau recensé ne montre pas de différence

significative, l'approche graphique montre que le groupe pathologique a une distribution très différente du groupe témoin, ce qui suggère que l'existence de fausses couches précoces peut être liée à des troubles thrombophiliques, comme démontré dans la littérature, notamment en ce qui concerne les anticorps antiphospholipides.

Nous avons insisté sur le rôle primordial de l'anamnèse. Il en va de même des données cliniques élémentaires que sont le poids, l'index de masse corporelle, la mesure de la pression artérielle tant systolique que diastolique.

Comme dans de nombreux travaux cliniques, nous montrons à nouveau qu'une bonne anamnèse et un bon examen clinique élémentaire permettent de définir à eux seuls une valeur prédictive positive de près de 70 % dans notre groupe à risque, et une valeur prédictive négative de 80 % dans notre groupe témoin, ce qui confère une valeur totale prédictive de 71 % !

Mais cela conforte l'hypothèse que l'index de risque doit inévitablement comprendre les données anamnestiques ainsi que cliniques, et que l'intérêt justement de ce travail est de démontrer que ce calcul de notre R1 (première étape de calcul de risque) nous permet d'arrêter là, pour 70 % des patientes à risque, l'exploration et donc le coût de la mise au point, pour se concentrer sur leur prévention primaire. Maintenant d'aucuns pourraient nous rétorquer que la formule développée dans notre R1 n'apporte rien de nouveau puisque les paramètres anamnestiques sélectionnés dans cette formule sont connus comme signant un statut à haut risque de PE. C'est inexact, car considérés séparément, ces facteurs de risque, issus de l'examen médical, comme la PA, l'index de masse corporelle, l'histoire familiale et personnelle de la patiente, le tabac, ne sont pas suffisamment discriminants. Alors que combinés les uns aux autres, et a fortiori avec des tests biologiques et fonctionnels, ils peuvent devenir un formidable outil préventif.



Paramètres anamnestiques

- Age
- Index de masse corporelle
- Histoire d'HTA chez la mère de la patiente
- Histoire familiale de PE
- Parité
- Gestité
- PA systolique
- PA diastolique

b) Analyse des résultats biologiques

La réalisation d'une biologie est une demande fréquente en médecine, de manière générale. Nul n'ignore que cette démarche apporte certes des informations intéressantes mais qu'elle représente un coût d'autant plus élevé que les données recherchées nécessitent des techniques sophistiquées.

Or, la recherche de facteurs de coagulation ou de facteurs thrombophiliques, ou encore plus la réalisation de tests génétiques ainsi que de tests de surcharge est très onéreuse. Il est donc impératif de sélectionner les demandes aux paramètres les plus représentatifs de la pathologie explorée.

Nous avons vu que, dans notre démarche, la recherche en premier lieu d'un index de risque basé sur l'anamnèse permet de limiter le nombre de patientes qui devraient bénéficier d'une biologie sanguine.

La deuxième étape consiste à limiter l'étendue de cette biologie sanguine.



Tests de laboratoire

- APTT, PT
- Numération plaquettaire
- Facteur VIII activé
- Anticorps anticardiolipines IgG-IgM
- Antithrombine III
- Protéine C activée
- Protéine S libre
- Homocystéinémie
- Vitamines B

Nous cheminons progressivement, comme annoncé initialement, dans notre démarche puisque nous avons limité, dans un premier temps, le nombre de patientes accédant à la biologie et qu'ici nous limitons le nombre d'éléments demandés dans cette biologie.

Toujours dans cette même démarche, l'analyse de régression logistique nous fournit un deuxième index de risque (R2) qui n'intègre, dans sa formule, que l'APTT, le PT, le facteur VIII activé, la protéine S libre, l'homocystéine et la vitamine B1. La sensibilité de ce second risque nous donne une prédiction totale de 88 % et il va permettre de réduire à nouveau le nombre de patientes qui finalement se présenteront à la troisième étape de l'exploration, à savoir les épreuves fonctionnelles cœur / reins.

c) Analyse de l'étude morpho-fonctionnelle cœur / reins

Un nombre restreint de patientes aboutissent normalement à cette troisième étape.

L'analyse statistique détaillée de ce troisième volet montre que chacun des paramètres, à l'exception de la diurèse, représente un intérêt théorique réel. Il faut toutefois tempérer cette vision des choses par les réflexions suivantes :

- L'analyse du volume plasmatique, bien qu'enrichissante, est de réalisation difficile en pratique courante.
- Les échographies cardiaques ont été réalisées après les grossesses et peuvent donc traduire un impact de la grossesse sur le cœur, impact éventuellement très différent selon que la patiente a développé ou non une prééclampsie et que celle-ci s'est avérée très précocement ou qu'elle a été sévère, ce qui nous éloigne de la notion d'index pronostique. En effet, s'il est enseigné que les lésions causées par une PE au niveau des organes maternels sont réversibles, il est toutefois montré que les patientes qui ont présenté une PE sont plus sujettes à hypertension artérielle et à accident ischémique cardiaque plus tard dans leur vie, voire à une altération modérée de leur fonction rénale (Lafayette, 2005).
- Il en est donc de même pour la fonction rénale car si classiquement les lésions glomérulaires spécifiques de la prééclampsie sont rapidement réversibles, une caractéristique d'ailleurs très rarement vue dans les autres pathologies glomérulaires, il n'en est pas moins vrai que les études de pointe d'anatomo-pathologie basées sur des biopsies réalisées par les équipes japonaises (Ogino, 1999) et par les équipes américaines (Lafayette, 2005), montrent que beaucoup de femmes à antécédent prééclamptique ont gardé focalement des lésions de type sclérotique. Et si leur fonction rénale est maintenant cliniquement normale, aucun rapport n'a documenté le devenir de ces patientes prééclamptiques vingt à trente ans plus tard. Il est impossible de dire si leur prédisposition à développer plus facilement une prééclampsie lors d'une grossesse ultérieure est liée à des facteurs

prédisposant déjà existant comme l'hypertension artérielle ou des antécédents héréditaires ou encore si la perte de néphrons durant leur première prééclampsie en est une des causes principales.

Nous sommes donc ici, comme pour l'exploration cardiaque, dans une situation post-maladie, sans pouvoir dire si c'est une lésion rénale qui est le facteur de risque de développer la maladie placentaire vasculaire ou si c'est la maladie elle-même qui a endommagé le rein, ce qui donne des différences significatives dans notre analyse statistique. Il nous paraît évident qu'un rein lésé favorisera la survenue de la maladie placentaire vasculaire, le tout étant de savoir si cette lésion est antérieure ou postérieure à la maladie. S'agit-il d'un terrain initialement prédisposé ou d'un terrain quelque peu modifié par cette grossesse pathologique ? Aurions-nous trouvé identiquement le même terrain dans notre groupe pathologique si nous avions pu explorer nos patientes avant leur première grossesse ? Impossible d'apporter avec certitude la réponse.



Investigation additionnelle

- Volume plasmatique relatif
- Autre ?

d) Analyse globale

Nous avons sélectionné statistiquement les données anamnestiques, cliniques, biologiques et morpho-fonctionnelles les plus représentatives de la pathologie étudiée. Il est évident que cette liste était au départ non exhaustive et que certains paramètres auraient pu, avec pertinence, être ajoutés à nos données. Nous avons expliqué point par point la raison de ce choix mais il est certain que ces choix peuvent prêter à discussion. L'on ne peut nous reprocher d'avoir été trop restrictifs dans le choix des paramètres ou que cette sélection n'a pas été suffisamment réfléchie. Par contre, le seul reproche pertinent pourrait plutôt venir du type même d'étude qui a été choisi, c'est-à-dire une étude réalisée après pathologie et non avant pathologie, si bien que d'aucuns pourraient affirmer que nous avons réalisé, avec nos différents tests, non pas une prédiction, mais plutôt une « post-diction ».

Nous avons évoqué cet état de fait, pensant que la remarque s'applique surtout à l'étude morpho-fonctionnelle cœur / reins et nous pensons qu'effectivement cette étape, dans notre étude, pourrait être remise en question, à l'exception de l'analyse du volume plasmatique, même si, dans ce cas précis, il existe des difficultés à réaliser le test en exploration de routine. A l'issue de ce travail, nous démontrons que des examens complémentaires ciblés doivent faire partie de l'exploration des femmes enceintes et que cette troisième étape de risque a toutes ses raisons d'être.

Le doppler utérin est un marqueur de pathologie gravidique d'origine vasculaire. Il présente un intérêt d'ordre pronostique, mais dans le décours de la grossesse. Il existe une bonne corrélation entre la mise en évidence d'une vélocimétrie utérine pathologique (incisure protodiastolique ou notch, index diastolique bas) et la récurrence de la maladie placentaire vasculaire (Nicolaidis, 1990). Ce spectre utérin doit être analysé entre 22 et 24 SA (Uzan, 1991). Aucune anomalie du doppler utérin maternel n'a été toutefois décrite en dehors de la grossesse en relation avec une future pathologie vasculaire de gestation et son apparition dans la grossesse est trop tardive pour permettre une prévention

thérapeutique (Subtil, 2003, Part 2) Peut-être faudrait-il élargir l'exploration à la vélocimétrie du myomètre ? Ou envisager d'autres tests encore ?

L'idée originale de ce travail a été d'associer toutes les formes de pathologies placentaires vasculaires et de les confronter à l'ensemble des données du terrain maternel, ce qui est une approche originale et non encore réalisée. De plus, la réalisation d'un index pronostique en plusieurs étapes, comportant non pas un paramètre de risque mais l'ensemble des paramètres les plus représentatifs ou du moins ceux nous permettant d'obtenir la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité, est là une avancée dans le souci de réaliser une prévention primaire de la prééclampsie. Notre hypothèse de travail était de réaliser, comme dans le triple test du syndrome de Down, un coefficient de risque basé sur la combinaison de plusieurs paramètres. Cette idée originale nous paraît être la seule manière d'appréhender la prévention primaire de cette affection.

5) De l'hypothèse à la thèse

L'étude réalisée permet maintenant de soutenir les théories suivantes, passant ainsi de l'hypothèse à la thèse :

1. L'**anamnèse** de la patiente est un élément primordial d'orientation vers un risque de la maladie placentaire vasculaire, quelle qu'en soit l'expression.
2. La recherche de **marqueurs biologiques spécifiques** et en particulier de la coagulation et de la thrombophilie *en dehors de la grossesse* permet de révéler un terrain maternel propice à la survenue de la maladie placentaire vasculaire.
3. Certains **tests fonctionnels** peuvent améliorer la sensibilité du dépistage.

6) Réponses aux questions posées dans l'introduction

Nous avons répondu aux questions suivantes :

- Il existe **en dehors de la grossesse** un terrain maternel différent entre patientes pathologiques et groupe témoin ;
- Nous avons mis en évidence, parmi une pléiade de paramètres tant anamnestiques, biologiques que fonctionnels, les variables les plus significatives entre nos deux populations de patientes ;
- Nous avons construit un index prédictif permettant de dépister avec une grande sensibilité nos patientes pathologiques ;
- Nous allons proposer une thérapeutique préventive reposant sur les anomalies du terrain maternel mises en évidence.

Ces réponses nous ont conduit à de nouvelles questions :

- Est-il possible d'améliorer encore la qualité de notre index prédictif en envisageant en dehors de la grossesse de nouvelles variables au vu des progrès récents dans la compréhension de la maladie ?
- Que vaut notre prévention sur une large cohorte de patientes à antécédents de maladie placentaire vasculaire ?
- Est-il possible de tester notre index prédictif sur des patientes nullipares, plus sujettes au développement d'une PE que les patientes multipares ?

CHAPITRE V

PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES

L'objectif de cette thèse était de montrer l'influence du terrain maternel préexistant, mis en évidence par l'anamnèse de la patiente, la recherche de marqueurs biologiques spécifiques et la réalisation de certains tests fonctionnels, sur la survenue d'une PE. Il va de soi que, bien au-delà de la démonstration de l'existence d'un terrain maternel favorable au développement de la pathologie, la finalité de cette étude était de pouvoir établir un outil de dépistage efficace permettant de définir une population à risque en dehors de la grossesse, population qui pourrait bénéficier d'un traitement préventif approprié lors de la mise en route de la grossesse. Nous ne pouvons donc clôturer ce travail sans évoquer les possibilités thérapeutiques disponibles dans le cadre d'une prévention primaire, même si ce deuxième volet peut faire à lui seul l'objet d'une nouvelle étude de grand intérêt. Nous allons proposer une stratégie thérapeutique afin de réaliser cette prophylaxie, relater les résultats encourageants obtenus dans notre propre groupe pathologique lorsque ces patientes à haut risque de PE ont décidé de mener à nouveau une grossesse malgré leurs lourds antécédants.

PREVENTION PRIMAIRE

Le terme général **prévention** peut s'appliquer à trois situations différentes :

- . La *prévention primaire* a pour but de prévenir la survenue de la maladie (« averting the occurrence ») ;
- . La *prévention secondaire* vise à stopper l'évolution de la maladie avant l'émergence des signes cliniques reconnaissables (« breaking off the disease process ») ;
- . La *prévention tertiaire* veut prévenir les complications causées par l'évolution de la maladie, en quelque sorte synonyme de traiter la maladie (« prevention of complications ») (Dekker, 2001).

Définir un groupe à risque était certes un premier défi que nous avons relevé, mais cela ne prend pleinement son sens que si une prévention peut être établie. Définir cette politique préventive est un autre défi tout aussi difficile et qui mériterait, à lui seul, comme nous l'avons écrit, un nouveau travail de grande envergure.

Nous allons toutefois développer sommairement les possibilités thérapeutiques existantes en terme de **prévention primaire**, justifier nos choix et présenter les résultats préliminaires de cette attitude thérapeutique appliquée à nos patientes du groupe pathologique lorsque ces femmes ont envisagé et mené à bien une nouvelle grossesse.

1) Possibilités thérapeutiques

*** Inhibiteurs des superoxydes**

Comme nous l'avons vu en détail précédemment, le signal ultime reliant le déficit de placentation (phase 1) à la maladie maternelle (phase 2) est un accroissement du stress oxydant.

Réduire préventivement la production des radicaux libres superoxydes est donc une approche attractive. Mais cet abord n'est pas réalisable actuellement, d'abord parce que des inhibiteurs spécifiques et efficaces des radicaux libres n'existent pas encore, ensuite parce que nombre de fonctions hémostatiques dépendent d'eux, d'où leur utilisation ne serait pas sans risque, et enfin parce que certains antioxydants dans des conditions spécifiques peuvent subitement agir comme pro-oxydants (Halliwell, 1992).

Une approche indirecte est d'utiliser des « éboueurs » (« scavengers ») des radicaux superoxydes. Ainsi, Dekker (1996) propose l'administration de N-acétylcystéine comme précurseur de Glutathione peroxydase, important antioxydant protecteur de la fonction mitochondriale.

L'acide ascorbique (vitamine C), réduisant les radicaux oxygénés et azotés, et le tocophérol (vitamine E), inhibant la peroxydation lipidique, sont des antioxydants exogènes proposés seuls ou en association en supplémentation dans la prévention de la PE. Mais les études menées dans ce sens ont donné des résultats peu encourageants et très controversés (Stratta,1994 ; Gulmezoglu,1996 ; Chappel,1999). Toujours est-il que l'idée d'accroître le niveau des « scavengers » plutôt que d'inhiber la production des radicaux libres est une voie qui mérite de plus amples explorations.

L'acide acétylsalicylique (Aspirine[®]) pourrait d'ailleurs jouer en partie son rôle préventif grâce à ses effets antioxydants au niveau placentaire (Walsh, 1994).

* **L'Aspirine à faible dose**

Redman écrivait en 1993 que « la prééclampsie est un processus trophoblaste-dépendant lié à une dysfonction plaquettaire partiellement atténué par des agents anti-agrégants ». S'il est évident que l'aspirine à faible dose modifie le rapport prostacyclines / thromboxanes (PGI₂/TXA₂) et diminue ainsi l'agrégation plaquettaire, les différentes études ont des avis divergeants quant à l'efficacité de l'aspirine à faible dose sur la prévention de la PE. L'équipe de Beaufls (1985) qui avait la première démontré l'efficacité de cette prévention, recommande l'utilisation d'aspirine à faible dose de manière systématique dans tous les groupes à risque de prééclampsie, le traitement devant être débuté suffisamment tôt (avant la 13^e SA) et être maintenu jusqu'au huitième mois, des doses suffisantes devant être utilisées (100 à 160 mg/j). Par contre, l'équipe de Parazzini (1993), de Sibai (1993), le CLASP Trial (1994), l'ECPPA Trial (1996) , le NIH Study (1998) et d'autres études (Subtil, 2003, Part1) ne montrent aucun avantage à l'utilisation de l'aspirine à faible dose, sauf en cas d'hypertension artérielle chronique. Mais toutes ces études diffèrent dans leur méthodologie (population, définition, début du traitement, doses administrées).

La « Cochrane Review » (Knight, 2000) basée sur une revue systématique de l'efficacité et de la sécurité des antiagrégants plaquettaires (surtout l'Aspirine à faible dose) dans la prévention de la PE

montre une réduction de 15 % du risque de PE (RR : 0,85), de 7 % du risque d'accouchement prématuré (RR : 0,92) et de 14 % du taux de décès fœtaux et néonataux (RR : 0,73).

Au vu de ces données, la prescription d'aspirine à faible dose dès la conception et jusqu'à 36 SA a été notre choix pour nos patientes du groupe pathologique lors de leur(s) grossesse(s) ultérieure(s).

* Autres agents modulateurs de la balance $\text{PGI}_2\text{-TXA}_2$: les acides gras polyinsaturés Omega-3

S'il est évident que l'huile d'olive et l'huile de poisson ont un intérêt pour la santé, leur effet bénéfique en terme de prévention de la PE a également été étudié dans diverses recherches (FOTIP Trial ; Olsen, 2000). Là aussi, les résultats sont contradictoires et pas assez convaincants pour recommander leur utilisation comme agent préventif.

* Les anticoagulants

Etant donné qu'un dysfonctionnement endothélial est à l'origine de la PE, une thérapeutique préventive anticoagulante a été proposée par différents auteurs.

La préférence va aujourd'hui (Sanson, 1999 ; Brenner, 2003) vers une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), sans danger pour le fœtus (pas de passage transplacentaire). Les propriétés pharmacologiques des héparines disponibles (daltéparine, énoxaparine, nadroparine, tinzaparine) ne permettent pas de donner la préférence à une molécule en particulier. Peu d'études comparatives pendant la grossesse existent quant à leur efficacité relative et leurs éventuels effets secondaires et les comparaisons décrites dans d'autres indications ne montrent pas de différence significative. Toutefois, tant aux Etats-Unis (FDA) qu'en Europe (AMM), seule l'énoxaparine (Clexane[®]) a l'agrément au cours de la grossesse, les autres formes ne disposant pas de suffisamment de publications pour leur validation. La dose conseillée correspond à une prévention d'un risque élevé, c'est-à-dire à 40 mg par jour d'énoxaparine, cette thérapeutique étant maintenue jusqu'à la veille d'un accouchement programmé ou d'une césarienne programmée et reprise dans le post-partum immédiat.

Peu d'effets secondaires sont répertoriés chez ces patientes jeunes (pas d'ostéoporose, une thrombopénie discrète et physiologique), le problème majeur étant finalement la compliance au traitement, celui-ci nécessitant une injection sous-cutanée journalière durant toute la grossesse, des perspectives d'une molécule pouvant être administrée oralement étant loin actuellement d'une possibilité thérapeutique efficace et non toxique.

Aucune étude ne démontre l'intérêt d'une héparinothérapie préventive dans la PE, qu'il s'agisse de prévention primaire, secondaire ou tertiaire. Par contre, si un trouble de la coagulation a été mis en évidence, comme une thrombophilie acquise ou héréditaire par exemple, la prophylaxie par HBPM est largement documentée et conseillée (Brenner, 2002). Nous l'avons d'ailleurs déjà signalé en présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides au cours de la grossesse où une association HBPM + aspirine donne les meilleurs résultats (Kuttch, 1996 et Rai, 1997).

Au vu de ces données, la prescription d'HBPM se justifie lors de la mise en évidence préalable d'un trouble de la coagulation.

Cette prescription n'a pas été étendue à toutes les patientes du groupe pathologique, d'une part parce que son intérêt généralisé n'est nullement démontré, d'autre part parce que la maladie placentaire vasculaire peut aussi conduire à un hématome rétroplacentaire et qu'en présence d'une HBPM, son issue pourrait être gravissime.

* **Les corticoïdes**

Bien que la PE repose sur une amplification des réponses inflammatoires de la grossesse, leur intérêt préventif n'est démontré dans aucune étude. Il a même été montré que des fortes doses de prednisolone telles que nécessaires pour traiter une poussée lupique durant la grossesse pouvaient précipiter la survenue d'une PE (Laskin, 1997).

Des corticoïdes n'ont pas été utilisés pour prévenir une PE chez nos patientes. La bétaméthasone (Célestone^R) a par contre été utilisée pour améliorer la maturation fœtale pulmonaire chaque fois qu'une menace sévère d'accouchement prématuré s'est présentée.

* **Supplémentations spécifiques**

La mise en évidence d'une hyperhomocystéinémie justifie la prise d'un complexe vitaminé B et d'un supplément d'acide folique tout au long de la grossesse afin de favoriser les voies de dégradation de l'homocystéine en fournissant les cofacteurs nécessaires à la conversion méthionine – homocystéine.

Les supplémentations en magnésium (Skajaa, 1991), en zinc (Repke, 1991), en calcium (Belizan, 1991), en protéines (Green, 1989), en sélénium (Lu, 1990) n'apportent pas de résultats probants.

* **Restriction sodée et diurétiques**

Cette modalité thérapeutique qui reposait sur l'hypothèse que la rétention sodique était un facteur étiologique n'est plus utilisée. De plus, la prescription de diurétiques pendant la grossesse est déconseillée, a fortiori de manière préventive.

* **Médicaments antihypertensifs**

La mise en évidence d'une hypertension artérielle, avant ou pendant la grossesse, nécessite une thérapie antihypertensive. Sans entrer dans les détails de valeurs seuil, de moment d'instauration du traitement, du suivi thérapeutique qui dépassent très largement le cadre de ce travail, notre choix s'est porté sur l'utilisation d'un antihypertenseur à action centrale et, en particulier, sur la clonidine. Il est nécessaire de souligner l'importance de ne pas « surtraiter » les patientes afin d'éviter une hypoperfusion fœtale et de maintenir donc la PA au-dessus de 110/70 mmHg.

2) Choix du traitement préventif



Traitement recommandé

- Anomalies de la diathèse hémorragique
 >> HBPM
- Désordres thrombophiliques
 >> ASA + HBPM
- Hyperhomocystéinémie
 >> Vit B + acide folique
- Hypertension artérielle de grossesse
 >> Clonidine

A côté de ces prises de position thérapeutiques qui nous paraissent relever du bon sens, existent toute une série d'interrogations pour lesquelles les réponses actuelles, en termes de prévention, sont aléatoires :

- Quelle attitude thérapeutique chez une patiente qui ne présente qu'une diminution du volume plasmatique ? Nous préconisons de l'aspirine à faible dose.
- Quelle attitude thérapeutique chez une patiente qui ne présente qu'une anomalie de sa fonction rénale ? Nous préconisons une surveillance biologique régulière de cette fonction rénale et une mise au repos dès le début de la grossesse.
- Quelle attitude thérapeutique chez une patiente à antécédent de prééclampsie mais qui ne présente aucune donnée anamnestique ni aucune donnée biologique anormale ?

Nous préconisons une aspirine à faible dose et une mise au repos dès le début de la grossesse.
- Quelle attitude thérapeutique pour une patiente qui ne présente que des risques anamnestiques ?

Nous préconisons une aspirine à faible dose, un suivi spécialement dirigé sur le facteur de risque mis en évidence (par exemple diabète, anomalie thyroïdienne, prématurité...), et une mise au repos dès le début de la grossesse.

Bien sûr, nous l'avons dit, ces attitudes thérapeutiques sont arbitraires et nécessitent des études ultérieures correctement menées, même s'il est particulièrement difficile, sur le plan éthique, de constituer, par tirage au sort, un groupe pathologique qui ne bénéficierait d'aucune forme de prévention.

3) Résultats préliminaires de l'attitude thérapeutique

Comme nous l'avons signalé lors du recrutement des patientes du groupe pathologique, les patientes ont toutes été informées des résultats de ces explorations, de l'interprétation des différentes valeurs pathologiques éventuelles de la biologie et des épreuves fonctionnelles. Le gynécologue référent fut averti de ces résultats, des éventuelles anomalies décelées et une thérapeutique lui a été proposée en cas de nouvelle grossesse. Cette thérapeutique était bien sûr adaptée au cas particulier de la patiente en fonction de ses explorations et selon les propositions que nous venons de décrire. (cf. lettre au gynécologue référent, *annexe 5*). Nous lui avons demandé de nous tenir au courant de l'évolution d'une éventuelle nouvelle grossesse.

Trente-deux des cent et une patientes explorées du groupe pathologique ont conduit à ce jour une nouvelle grossesse, en respectant les propositions thérapeutiques que nous avons fournies à leur gynécologue référent.

Ci-après, le tableau de ces trente-deux grossesses avec l'antécédent pathologique, le poids et l'âge gestationnel à la naissance précédente, l'anomalie détectée lors de l'exploration, le traitement suivi dans la nouvelle grossesse et le devenir de cette nouvelle grossesse.

.

N° patiente	ATCD patho	Poids/âge gest	Anomalie(s) détectée(s)	Traitement suivi	Devenir nouvelle grossesse (Poids/âge gest)
2	MFIU	1760/36	aCL Hhomocyst	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	Succès (2980/39)
3	HELLP	1455/30	Hhomocyst Petit volume plasmatique (PVP)	ASA + VitB + Ac Folique	PE (2450/36)
4	HELLP+PE	2110/33	AC lupique	HBPM + ASA	Succès (3030/40)
8	PE+RCIU	1655/35	aCL, PVP	HBPM + ASA	Succès (3100/39)
11	RCIU	1720/34	Hhomocyst	VitB + Ac Folique + ASA	Succès (2590/37)
12	PE+HELLP	660/27	aCL Hhomocyst, MTHFR	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	Succès (3090/38)
13	RCIU	2140/38	Nég	ASA	RCIU (2210/38)
14	PE+HELLP	1250/31	APCR, VLeiden Hhomocyst, PVP	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	Succès (3320/39)
18	RCIU	700/29	Prot S	HBPM + ASA	Prema (2420/34)
19	FC tardive	460/23	Hhomocyst	ASA + VitB + Ac Folique	Succès (3120/38)
23	HRP+PE	1255/30	APCR, VLeiden Hhomocyst	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	Succès (3080/38)
30	PE+RCIU	2550/38	ProtS, HTA	HBPM + ASA + Clonidine	Succès (3710/40)
38	RCIU	1085/32	Hhomocyst	ASA + VitB + Ac Folique	RCIU (2030/34)
41	PE+RCIU	1050/31	Nég	ASA	Succès (3400/39)
42	PE+HELLP	875/30	VitB, PVP	ASA + VitB + Ac Folique	Succès (3000/39)
45	PE+RCIU	2600/38	Prot S, PVP, HTA	HBPM + ASA + Clonidine	Succès (3350/38)
46	PE+HELLP	1550/34	Hhomocyst	ASA + VitB + Ac Folique	Prema (2560/35)
50	RCIU	820/29	AB2GPI, PVP	HBPM + ASA	Succès (2840/37)
52	PE+RCIU	2580/38	VitB, PVP, HTA	ASA + VitB + Ac Folique + Clonidine	HRP (2180/30)
53	PE	1750/33	Prot C+Prot S+APCR (VLeiden)+Hhomocyst (MTHFR)	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	Infertilité
58	PE	3830/40	Hhomocyst, PVP	ASA + Vit B + Ac Folique	Succès (3910/40)
59	PE+HELLP	1240/31	Prot S, Hhomocyst, PVP	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	Succès (3300/40)
62	HRP	852/26	Hhomocyst (MTHFR)	ASA + VitB + Ac Folique	Succès (3070/39)
64	MFIU	1235/35	aCL, PVP	HBPM + ASA	Succès (2880/37)
69	PE+HELLP	3490/38	Hhomocyst	ASA + VitB + Ac Folique	PE (2280/34)
71	RCIU+HRP	750/28	Nég	ASA	Succès (3270/38)

75	PE+RCIU	1700/33	APCR (VLeiden) Hhomocyst, PVP	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	HELLP (2390/34)
76	MFIU	540/25	Prot S	HBPM + ASA	Succès (2920/38)
83	RCIU	1890/39	Nég	ASA	RCIU (1790/37)
88	Eclampsie	1790/33	Prot C, Prot S, Hhomocyst, PVP	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	Succès (2990/38)
91	PE+HELLP	2250/36	VitB, PVP	ASA + VitB + Ac Folique	Succès (2980/38)
98	PE	2890/40	VitB, Fact VIII	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	Succès (2910/39)

Tableau V1: 32 nouvelles grossesses du groupe pathologique

L'analyse préliminaire de ce tableau montre qu'en comparant les pathologies survenues dans la grossesse, le poids de naissance et l'âge gestationnel pour chaque patiente entre la grossesse sans traitement avant inclusion dans l'étude et la grossesse suivante avec proposition thérapeutique, il s'avère que sur les trente-deux nouvelles grossesses, vingt-deux ont été couronnées de succès, c'est-à-dire ont atteint le terme sans développement d'une pathologie placentaire vasculaire.

Sur les dix grossesses avec incident, cinq ont présenté la pathologie plus tardivement avec donc beaucoup moins de répercussions sur le fœtus, une ne doit pas être prise en considération car elle n'a pas abouti sur une grossesse mais sur une infertilité secondaire, et quatre seulement n'ont pas donné une réponse satisfaisante. Parmi ces quatre échecs de traitement, deux ne présentaient aucune anomalie détectée dans la biologie des patientes, une a présenté un hématome rétro-placentaire en lien avec une hypertension artérielle difficile à réguler et où la prévention par l'aspirine à faible dose peut être discutée, et la dernière est sans doute le seul vrai échec de la prophylaxie, l'hyperhomocystéinémie mise en évidence ayant été correctement traitée mais n'ayant pas abouti à la prévention recherchée.

Comme nous l'avons formulé au début de cette étape, un certain nombre de nos propositions thérapeutiques reste empirique et il est absolument indispensable de mener une étude complémentaire méthodologiquement solide pour confirmer le bien fondé de ces propositions thérapeutiques. Nous pouvons tout au plus être encouragés par les résultats obtenus même s'il est encore trop tôt pour affirmer que notre attitude est la bonne. En effet, bon nombre d'articles dans la littérature mettent en doute la prévention, tant par héparine de bas poids moléculaire que par aspirine à faible dose. Quoi qu'il en soit, vingt-deux patientes de notre étude, auxquelles on peut ajouter les cinq patientes avec amélioration, ont mené à bien une nouvelle grossesse qu'elles n'auraient probablement pas envisager sans notre motivation.

Ce résultat à lui seul, en dehors de toute considération scientifique, fut très gratifiant et il nous a convaincu d'aller plus avant encore dans ces travaux de recherche.

CHAPITRE VI

CADRE DES NOUVELLES ETUDES

Le passage des hypothèses à la thèse a certes apporté son lot de réponses quant à l'existence d'un terrain maternel prédisposé, dont nous sommes maintenant convaincus. Mais il a également soulevé, comme nous l'avons vu, toute une série d'interrogations et, par voie de conséquence, de nouvelles pistes d'investigations.

- La première est la nécessité de valider, dans une étude prospective, notre index prédictif à trois niveaux. Ce pari osé d'appréhender efficacement les patientes à risque de prééclampsie nécessite une validation pour confirmer l'avancée en termes de prévention primaire.
- La deuxième piste est d'affûter notre index prédictif en testant de nouvelles variables mises en évidence dans les études les plus récentes, de tenter de remplacer le volume plasmatique par l'acide urique et d'introduire éventuellement de nouveaux tests fonctionnels (progrès du doppler, mesure de dysfonction endothéliale, autre technique ?).
- La troisième piste est de valider nos propositions thérapeutiques en réalisant une vaste étude idéalement randomisée, ce qui n'a jamais été entrepris. Mais nous avons déjà souligné la difficulté, sur le plan éthique, de constituer par tirage au sort un groupe pathologique qui ne bénéficierait d'aucune forme de prévention.
- La quatrième piste, encore plus ambitieuse, serait d'élargir l'horizon du terrain maternel avec, pourquoi pas, la collaboration d'autres équipes de recherche, afin d'obtenir un index prédictif encore plus affûté qui tiendrait compte de la complexité globale de l'affection avec toutes ses connexions métaboliques et physiopathologiques. Là est le véritable enjeu de la prévention primaire de la maladie placentaire vasculaire.

CONCLUSION

Le cheminement tout au long de ce travail a été celui d'un clinicien et homme de terrain, soucieux de trouver des outils efficaces permettant de construire une prévention primaire de la pathologie obstétricale représentant le plus haut niveau de morbidité et de mortalité, tant maternel que fœtal.

L'objectif premier était de permettre à des patientes victimes d'une pathologie placentaire vasculaire lors d'une première grossesse de réenvisager, à moindre danger, une nouvelle grossesse.

Convaincus de l'existence d'un terrain maternel prédisposé à ces affections, nous avons recherché méthodiquement, à travers les données anamnestiques et cliniques et à travers des tests biologiques et fonctionnels, des éléments démontrant cette prédisposition. Notre recherche nous permit de mettre en évidence des anomalies directement liées à la survenue de la maladie. Nous avons pu ainsi atteindre notre objectif initial, à savoir proposer une thérapeutique préventive adaptée aux anomalies détectées chez chaque patiente du groupe pathologique. Et sur ce point, vingt-deux de nos patientes pathologiques ont pu non seulement trouver les ressources nécessaires pour oser une autre grossesse après la déconvenue parfois dramatique d'une première expérience, mais aussi mener à bien cette nouvelle grossesse sans incident. Indépendamment de toute autre considération, ce résultat est à lui seul très positif.

Notre vision s'est ensuite élargie avec le nouvel objectif ambitieux d'extrapoler la recherche d'un terrain maternel prédisposé à toutes les mères désireuses d'une grossesse. La construction d'un index prédictif en trois étapes est une avancée incontestable dans le souci de réaliser une prévention primaire de la prééclampsie.

La possibilité future de confirmer la validité de cet index et plus encore la possibilité de l'étendre à toutes les patientes désireuses d'être enceintes ouvre certainement la voie la plus prometteuse de la prévention primaire.

Qui dit prévention, dit mesures préventives, et là aussi nous avons fait des propositions thérapeutiques qui ne demandent qu'à être validées sur de plus larges études, leur succès sur notre échantillon restreint et par trop particulier n'étant pas assez représentatif.

Nous sommes conscient des nombreuses lacunes que renferme ce travail, mais il a pour lui d'avoir proposé une stratégie préventive originale basée sur la complexité du syndrome et sur ses multiples facettes, tant cliniques que physiopathologiques. A chacun d'améliorer ce concept dans des études futures pour aboutir un jour à la formule magique du coefficient de risque de la prééclampsie. Utopie, pensez-vous ? Nous ne le pensons pas et nous restons convaincus de la pertinence de la démarche, tout autant que d'autres le sont en termes de prévention secondaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Abi-Said D., Annegers JF., Combs-Cantrell D. et al. Case-control study of the risk factors for eclampsia. *Am J Epidemiol*, 1995; 142: 437-441.
- Alberman E. The epidemiology of repeated abortion: Early Pregnancy Loss: Mechanism and Treatment. London, *RCOG*, 1988; p 9-15
- Alexander GR., Himes JH., Kaufman RB. et al. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*, 1996; 87: 163.
- Alfirevic Z., Roberts D., Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002; 101: 6-14.
- Ananth CV., Smulian JC., Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol*, 1999; 93: 622-628.
- Arbogast BW., Leeper SC., Merrick RD. et al. Hypothesis: Which plasma factors bring about disturbance of endothelial function in pre-eclampsia? *Lancet*, 1994; 343: 340-341.
- Arngrimson R., Purandare S., Connor M. et al. Angiotensinogen: A candidate gene involved in preeclampsia? *Nat Genet*, 1993; 4: 114-115.
- Barron WM., Lindheimer MD. IN: Medical disorders during pregnancy. Washington Mosluy, 2000; 71-101.
- Battaglia FC., Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*, 1967; 71: 159.
- Beaufils M., Donsimoni R., Uzan S. et al. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet*, 1985; 1(8433): 840-842.
- Beaufils M. HTA gravidique et angiogenèse. *HTA info*, 2006; 21: 12.
- Bateman DA., Ng SK., Hansen CA. et al. The effects of intrauterine cocaine exposure in newborns. *Am J Public Health*, 1993; 83: 190-193.
- Bayhan G., Atamer Y., Atamer A. Significance of changes in lipid peroxides and antioxidant enzyme activities in pregnant women with preeclampsia and eclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2000; 27(2): 142-6.
- Belizan JM., Villar J., Gonzalez L., et al. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med*. 1991; 325:1399-1405.
- Baylis C., Beinder E., Suto T. et al. Recent insights into the roles of nitric oxide and renin-angiotensin in the pathophysiology of preeclamptic pregnancy. *Semin Nephrol*, 1998; 18: 208-230.
- Bell S., Halligan A., Martin A., et al. The role of observer error in antenatal dipstick proteinuria analysis. *Br J Obstet Gynaecol*; 106: 1977-80.
- Berg CJ., Atrash HK., Koonim LM. et al. Pregnancy related mortality in the US 1987-1990. *Obstet Gynecol*, 1996; 88: 161-167.
- Boers GHJ., Smals AG., Trijbels FJ. et al. Unique efficiency of methionine metabolism in premenopausal women may protect against vascular disease in the reproductive years. *J Clin Invest*, 1983; 72: 1971-1976.

- Borg JY. La thrombophilie biologique est-elle un facteur de risque de pathologie vasculaire placentaire? Conférence de consensus. *Ann Med Interne*, 2003; 154: 325-331.
- Brenner B., Hoffman R., Carp H. et al. LIVE ENOX, Investigators. Efficacy and safety of two doses of Enoxaparin in pregnant women with thrombophilia and recurrent Pregnancy loss. The Live-Enox, *J Thromb Haemost*, 2005; 3(2): 227-229.
- Brenner B. Maternal anticoagulant prophylaxis for prevention of pregnancy loss in women with thrombophilia. *Journal of thrombosis and Haemostasis*, 2003; 1: 416-417.
- Broughton Pipkin F. Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia. *Journal of hypertension*, 2004; 22: 237-239.
- Brown MA., Buddle ML. Inadequacy of dipstick proteinuria in hypertensive pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*, 1995; 35: 366-369 (II-10).
- Brown MA., Buddle ML. What's in a name? Problems with the classification of hypertension in pregnancy. *Editorial J Hypertens*, 1997; 15: 1049-1054 (III-12).
- Burke G., Robinson K., Refsum H. et al. Intrauterine growth retardation, perinatal death, and maternal homocysteine levels. *N Engl J Med*, 1992; 326: 69-70.
- Campbell DM., Mac Gillivray I., Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1985; 92: 131-140.
- Carbonne B., Cabane J., Milliez J. Syndrome des antiphospholipides primitives et grossesse. Mise à jour en Gynécologie Obstétrique; *CNGOF XXIV*, 2000; p98.
- Chappel L., et al. Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet*, 1999; 354: 810-16.
- Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1972; 112: 440-450.
- Cincotta RB., Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet*, 1998; 60: 23-27.
- Clapp JF., Capeless E. Cardiovascular function before, during and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol*, 1997; 80, 11: 1469-73.
- Clarke R., Daly L., Robinson K. et al. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*, 1991; 324: 1149-1155.
- Clasp Trial. Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet*, 1994; 343: 619-629.
- Collins R., Duley L. Any hypertensive therapy for pregnancy hypertension, In: Enkins, Keirse, Renfrew, Neilson eds, pregnancy and Childbirth Module, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 04426, 21 apr 1994.
- Copper RL., Goldenberg RL., DuBard MB. et al. Risk factors for fetal death in white, black, and hispanic women. *Obstet Gynecol*, 1994; 94: 490.
- Cotton DB., Gonik B., Dorman KF. et al. Cardiovascular alterations in severe pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 1984; 148: 162-165.

- De Groot CJM., O'Brien TJ., Taylor RN. Biochemical evidence of impaired trophoblastic invasion of decidual stroma in women destined to have pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175: 24-29.
- De Jong CL., Dekker GA., Sibai BM. – The renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia. A review. *Clin Perinatol*, 1991; 18: 683-711.
- De Jong CL., Paarlberg KM., van Geijn HP. et al. Decreased first trimester uric acid production in future preeclamptic patients. *J Perinat Med*, 1997; 25: 347-352.
- Dekker GA., Sibai BM. Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 165: 160-172 (V-10).
- Dekker GA., De Vries JIP., Doelitzsch PM. et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173: 1042-1048.
- Dekker GA., van Geijn HP. Endothelial dysfunction in preeclampsia : Part I. Primary prevention : Therapeutic perspectives. *J Perinatal Med* 1996;24:99-117
- Dekker GA., Sibai BM. Etiology and pathogenesis of pre-eclampsia: current concepts. *Am J Obst Gyn*, 1998; 179: 1359-1375.
- Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*, 1999; 42: 422-435.
- Dekker GA. Prevention of Preeclampsia. In: Hypertensive disorders in women, Sibai. Ed Saunders 2001, 5: 61-84.
- Dizon-Townson DS., Nelson LM., Jang H. et al. The Incidence of the factor V Leiden mutation in an obstetric population and its relationship to deep vein thrombosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 176: 883-886.
- Djebaili et Milliez. The genetics of pre-eclampsia. *Ref Gynecol Obstet*, 2003; 10: 89-92.
- Douglas KA., Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ*, 1994; 309: 1395-1400 (V-10).
- Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*, 2005; 330: 565-572.
- Duggan PM. Which Korotkoff sound should be used for the diastolic blood pressure in pregnancy? *Aust NZ J Obstet Gynaecol*, 1998; 38: 194-197 (III-8).
- Dunlop W., Davison JM. The effect of normal pregnancy upon the renal handling of uric acid. *Br J Obstet Gynaecol*, 1977; 84: 13-21.
- ECCPA Trial: Randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996; 103: 39-47.
- Edelstam G., Lowbeer C., Kral G. et al. New reference values for routine blood samples and human neutrophilic lipocalin during third-trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest*, 2002; 61: 583-592.
- Empson M., Lassere M., Craig JC. et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol*, 2002; 99(1): 135-144.
- Epstein FH. Pregnancy and renal disease. *N Engl J Med*, 1996; 335: 277-278.
- Evain-Brion D. Développement du trophoblaste, *Précis de G.O.*, Implantation et placentation, 2001; 1: 13-22.
- Fievet P., Pleskox L., Desailly I. et al. Plasma renin activity, blood uric acid and plasma volume in pregnancy-induced hypertension. *Nephron*, 2005; 40: 429-432.
- Fox H. Pathology of the placenta. London. *Saunders*, 1978.
- Fretts RC., Usher RH. Causes of fetal death in women of advanced maternal age. *Obstet Gynecol*, 1997; 89: 40.
- Ganzevoort W., Rep A., Bonsel GJ. et al. Plasma volume and blood pressure regulation in hypertensive pregnancy.

- J Hypertens*, 2004; 22: 1235-1242.
- Gardosi J., Chang A., Kaylan B. et al. Customized antenatal growth charts. *Lancet*, 1992; 339(8788): 283-287.
- Gates G. Thromboembolic disease in pregnancy. *Current opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2000; 12: 117-122.
- Ghee CB. & Burrows RF. Prothrombin G20210A mutation is not associated with recurrent miscarriages. *Australian and New Zealand Journal of Obst and Gyn*, 2002; 42: 167-169.
- Cioffi FJ., Amorosa LF., Vintzileos AM. et al. Relationship of insulin resistance and hyperinsulinemia to blood pressure during pregnancy. *J Maternal Fetal Med*, 1997; 6: 174-179.
- Goffinet F., Aboulker D., Paris-Ilado J. et al. Systematic screening with a uterine Doppler in low-risk pregnant women followed by low-dose aspirin in cases with abnormal results. Multicentre Randomized Controlled Trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2000.
- Goffinet F., Grange G. Anomalies de la croissance fœtale. In: *Traité d'Obstétrique*, D. CABROL, Flammarion, 2003.
- Goodlin RC., Cotton DB., Haesslein HC. Severe edema proteinuria hypertension gestosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1978; 132: 595-598.
- Green J. Diet and the prevention of preeclampsia. In Chalmers I., Enkise M., Keiser MJ. (Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford University Press, 1989; 281-300.
- Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thrombosis Research*, 2003; 2152: 1-9.
- Gruenewald P. Chronic fetal distress and placental insufficiency. *Biol Neonate*, 1963, 5: 215.
- Gulmezoglu A., Osthuizen M., Hofmeyr G. Placental malonyldialdehyde and glutathione levels in a controlled trial of antioxidant treatment in severe preeclampsia. *Hypertens Pregn*. 1996; 15: 287-295
- Halligan AWF., Shennan AH., de Swiet M. Definition of eclampsia [Letter]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995; 108: 264 (III-8).
- Halliwell B., Gutteridge J., Cross C. Free radicals antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med*. 1992; 119: 598-620.
- Hamm W., Richardsen G., Switkowski R. Lactate dehydrogenase isoenzymes in patients with Hellp syndrome. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 1996; 200: 115-118 (IV-5).
- Hansen JP. Older maternal age and pregnancy outcome: A review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*, 1986; 41: 726-742.
- Harlap S., Shiono PH., Ramcharan S. A life table of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet*, 1980; 2: 179.
- Harris EN. A reassessment of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 1990; 17: 733-735.
- Hayward C., Livingstone J., Holloways S. et al. An exclusion map for pre-eclampsia: Assuming autosomal recessive inheritance. *Am J Hum Genet*, 1992; 50: 749-757.
- Higgins JR., Walshe JJ., Halligan A. et al. Can 24 – Hour ambulatory blood pressure measurement predict the development of hypertension in primigravidae? *Br J Obstet Gynaecol*, 1997; 104: 356-362 (I-12).
- Innes KE., Marshall JA., Byers TE. et al. A woman's own birth weight and gestational age predict her later risk of developing preeclampsia, a precursor of chronic disease. *Epidemiology*, 1999; 10: 153-160.
- INSERM, 2001, Paris: Expertise collective: alcool, effets sur la santé.

- Irwin DE., Savitz DA., Hertz-Picciotto I. et al. The risk of pregnancy-induced hypertension: Black and white differences in a military population. *Am J Public Health*, 1994; 84: 1508-1510.
- Joffe GM., Esterlitz JR., Levine RJ. et al. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 179: 1032-1037.
- Johnson RJ., Kang DH., Feig D. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*, 2003; 41: 1183-1190.
- Jungers P., Chauveau D., Choukroun G. et al. Pregnancy in women with impaired renal function. *Clin Nephrol*, 1997; 47: 281-288.
- Kadyrov M., Schmitz C., Black S. et al. Preeclampsia and maternal anemia display reduced apoptosis and opposite invasive phenotypes of extravillous trophoblast. *Placenta*, 2003; 24: 540-548.
- Kaminski M., Rumeau-Rouquette C., Schwartz D. Consommation d'alcool chez les femmes enceintes et issue de la grossesse. *Rev. Epidemiol. Sante Pull*, 1976; 24: 27-40.
- Khan KS., Daya S. Plasma glucose and pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet*, 1996; 53: 111-116.
- Kilpatrick DC. HLA-dependent TNF secretory response may provide an immunogenetic link between pre-eclampsia and type 1 diabetes mellitus. *Dis Markers*, 1996; 13: 43-47.
- Klonoff-Cohen HS., Savitz DA., Cefalo RC. et al. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA*, 1989; 262: 3143-3147.
- Klonoff-Cohen HS., Cross JL., Pieper CF. Job stress and preeclampsia. *Epidemiology*, 1996; 7: 245-249.
- Knight M., Duley L., Henderson-Smart D., et al. Antiplatelets agents and preeclampsia (Cochrane Review). In the Cochrane Library, Issue 1, 2000
- Knuist M., Bonsel GJ., Zondervan HA. et al. Risk factors for preeclampsia in nulliparous women in distinct ethnic groups: A prospective cohort study. *Obstet Gynecol*, 1998; 92: 174-178.
- Koike T., Matsuura E. Anti-2-glycoprotein I antibody: specificity and clinical significance. *Lupus*, 1996; 5: 378-380.
- Kupferminc MJ., Eldor A., Steinman N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*, 1999; 340: 9.
- Kutteh WH. Antiphospholipid-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin in superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174: 1584-1589.
- Lafayette R. The kidney in pre-eclampsia. *Kidney international*, vol 67 (2005): 1194-1203.
- Landsbergis PA., Hatch MC. Psychosocial work stress and pregnancy-induced hypertension. *Epidemiology*, 1996; 7: 346-351.
- Larroque B., Kaminski M., Lelong N. et al. Effects on birthweight of alcohol and caffeine consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol*, 1993; 137: 941-950.
- Laskin C., Bombardier C. Hannah M., et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med*. 1998; 337: 148-53.
- Lefkowitz JF., Clarke SH., Barbour LA. Comparison of protein S functional and antigenic assays in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175: 657.

- Leung AS., Millar LK., Koonings PP., et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol*, 1993; 81: 349-353.
- Lewin F., Junger M., Dumont A. Mort fœtale in utero. In: *Traité d'obstétrique*, D. Cabrol, Flammarion, 2003.
- Lie RT., Rasmussen S., Brunborg H., et al. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: Population based study. *Br Med J*, 1998; 316: 1343-1347.
- Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2005; 105(1): 182-192.
- Lindheimer MD., Katz AI. Gestation in women with kidney disease: Prognosis and management. *Ballieres Clin Obstet Gynaecol*, 1994; 8: 837-404.
- Lindqvist PG., Marsal K. Moderate smoking during pregnancy is associated with a reduced risk of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1999; 78: 693-697.
- Lockwood CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 1999; 54: 754.
- Lopez-Jaramillo P., Casas JP, Serrano N. Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanisms. *Braz J Med Biol Res*, 2001; 34: 1227-35.
- Lorentzen B., Henriksen T., Acetylsalicylic acid and pre-eclampsia/growth retardation II. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1994; 114(17): 2033.
- Lu B., Zhang SW., Huang B, et al. Changes in selenium in patients with pregnancy-induced hypertension. *Clin J Obstet Gynecol*. 1990; 25: 325-327.
- Lubchenco LO., Hansman C., Dressler M., et al. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*, 1963; 32: 793.
- Luft FC. Pre-eclampsia and the maternal cardiovascular risk. *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18(5): 860-861.
- Lyall F. Development of the uteroplacental circulation: the role of carbon monoxide and nitric oxide in trophoblast invasion and spiral artery transformation. *Microscop Res Tech*, 2003; 60: 402-11.
- Lyall F. Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy – a review. *Placenta*, 2005; 26 (Suppl A): S31-S36.
- Manning FA., Hohler C. Intrauterine growth retardation: Diagnosis, prognostication, and management based on ultrasound methods. In Fleischer AC., Romero R., Manning FA., Jeanty P., James AE. (eds): *The Principles and Practices of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991, p 331.
- Manning FA., Hubel CA., Fisher SJ., et al. Intrauterine growth retardation. In: *Fetal Medicine*, Principles and Practice, Appleton & Lange, 1995; p 317.
- Many A., Hubel Ca., Fisher SJ., et al. Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am J Pathol*, 2000; 156: 321-331.
- Marcoux S., Brisson J., Fabia J. The effect of cigarette smoking on the risk of preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Epidemiol*, 1989; 130: 950-957.
- Marcoux S., Brisson J., Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of pre-eclampsia and gestational hypertension. *J. Epidemiol Community Health*, 1989; 43: 147-152.

- Margaglione M., Brancaccio V., Guiliani N., et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G (A20210 gene variant). *An Intern Med*, 1998; 129: 89.
- Martin JN., Waren LM., Magann EF., et al. Early risk assessment of severe preeclampsia: Admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: 1407-1414 (IV-8).
- Merviel P. Le tonus vasculaire utéro-placentaire. In: *Implantation et Placentation*, P. MERVIEL, Paris, Masson, 2001.
- Merviel P. Endomètre et décidua. *Précis de G.O.*, Implantation et placentation, 2001; 1: 23-50.
- Millar LK., Wing DA., Leug AS., et al. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*, 1994; 84: 946-949.
- Moore LG., Hershey DW., Jahnigen D., et al. The incidence of pregnancy-induced hypertension is increased among Colorado residents at high altitude. *Am J Obstet Gynecol*, 1982; 144: 423-429.
- Morris NH., Eaton BM., Sooranna SR., et al. NO synthase activity in placental bed and tissues from normotensive pregnant women [letter]. *Lancet*, 1993; 342: 679-680.
- Morrison ER., Miedzybrodzka ZH., Campbell DM., et al. Prothrombic genotypes are not associated with preeclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thrombosis and Haemostasis*, 2002; 87(5): 779-785.
- Moutquin JM., Rainville C., Giroux L., et al. A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 151: 191-196 (III-10).
- Need JA., Bell B., Meffin E., et al. Pre-eclampsia in pregnancies from donor inseminations. *J Reprod Immunol*, 1983; 5: 329-338.
- Nelen WLD., Blom HJ., Steegers EAP., et al. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol*, 2000; 95: 19-24.
- Nessmann C. Membrane ovulaire. In: *Atlas de pathologie placentaire*, NESSMANN C. et LARROCHE J.C., Masson, 2001.
- Nicolaides KH., Bilardo CM., Campbell S. Prediction of fetal anemia by measurement of the mean blood velocity in the fetal aorta. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 162: 1, 209-212.
- NIH Study. Caritis S., Sibai BM., Hauth J., et al. Low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in high-risk women. *N Engl J Med*. 1998; 338: 701-705.
- Norris M., Todeschini M., Cassis P., et al. L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension*, 2004; 43: 614-622.
- North R., Taylor RS., Schellenberg JC. Evaluation of a definition of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999; 106: 767-773 (III-7).
- Ogino S. An electron microscopic study of the glomerular alterations of pure-preeclampsia. *Nip Jin Gak Shi*, 1999; 41: 413-429.
- Olsen S. Secker W., Talor A., et al. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high-risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000; 107: 382-395.

- Owen P., Khan KS. Fetal growth velocity in the prediction of intrauterine growth restriction in a low risk population. *Br J Obst Gynaecol*, 1998; 105: 536.
- Parazzini F., Benedetto C., Frusca T., et al. Low-aspirin in prevention and treatment of intra-uterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341: 396-400.
- Partham P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. *J Exp Med*, 2004; 200: 951-955.
- Pauli RM., Reiser CA. Wisconsin Stillbirth program. *Am J Med Genet*, 1994; 50: 135.
- Paulson DJ., Tahlani AG. Minireview: Cardiovascular abnormalities associated with human and rodent obesity. *Life Sci*, 1991; 51: 1557-1569.
- Perry IJ., Beevers DG. Definition of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994; 101: 587-591 (III-8).
- Piette JC. Towards improved criteria for the antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 1998; 7 (suppl 2): S149-157.
- Piette JC., Boffa MC. Valeur diagnostique de la recherche d'anticorps antiphospholipides. *Presse Med*, 2000; 29: 845.
- Pijnenborg R., Vercruysse L., Hanssens M., Van Assche FA. Trophoblast invasion in preeclampsia and other pregnancy disorders. In: *Preeclampsia* by Fiona Lyall and Michael Belfort, Ed. Cambridge Medicine, 2007;3-19.
- Poppas A., Shroff SG., Korcarz CE., et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy: role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation*, 1997; 95: 2407-2415.
- Preston FE., Rosendaal FR., Walker ID., et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*, 1996; 348: 913-916.
- Prins JB., O'Rahilly SO. Regulation of adipose cell number in man. *Clin Sci*, 1997; 92: 3-11.
- Rai R., Cohen H., Dave M., et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *Br Med J*, 1997; 314: 253-257.
- Rasmussen S., Irgens LM., Albrechtsen S., et al. Women with an history of placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001; 80: 708-712.
- Redman CWG., Jeffries M. Revised definition of preeclampsia. *Lancet*, 1988; 809-12 (IV-10).
- Redman CWG. Current topic: preeclampsia and the placenta. *Placenta*, 1991; 12: 301-8.
- Redman CWG., Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response-a review. *Placenta*, 2003; 24: S21-S27.
- Regan L., Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol*, 2002; 55: 163-80.
- Repke JT. Prevention of preeclampsia. *Clin Perinatol*. 1991; 18: 779-792.
- Rey E., Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 171: 410-416.
- Rey E., Kahn SR., David M., et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*, 2003; 361(9361): 901-908.
- Rijhsinghani A., Yankowitz J., Strauss RA., et al. Risk of preeclampsia in second-trimester triploid pregnancies. *Obstet Gynecol*, 1997; 90: 884-888.
- Roberts JM., Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta*, 2002; 23: 359-372.

- Roberts J. Preeclampsia a tub-stage disorder: what is the kinage? Are there directed fetal placental signals? In: *Preeclampsia* by Fiona Lyall and Michael Belfort, Ed Cambridge Medicine, 2007; 183-194.
- Robillard PY., Hulsey TC., Alexander GR., et al. Paternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in multiparae. *J Reprod Immunol*, 1993; 24: 1-12.
- Robillard PY., Dekker GA., Hulsey TC. Revisiting the epidemiological standard of preeclampsia: primigravidity or primipaternity? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999; 84: 37-41.
- Robson SC., Hunter S., Boys RJ., et al. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol*, 1989; 256: 1060-1065.
- Rodriguez MH., Masaki DI., Mestman J., et al. Calcium/creatinine ration and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1988; 159: 1452-1455 (IV-6).
- Ros HS., Cnattingius S., Lipworth L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *Am J Epidemiol*, 1998; 147: 1062-1070.
- Rumbol A., Crowther C., Haslam R., et al. Vitamins C and E and the risks of Preeclampsia and Perinatal Complications. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1796-1806.
- Saftlas AF., Olson DR., Franks AL., et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the US, 1979 – 1986. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 163: 460-465.
- Sanson BJ., Lensing A., Prins M., et al. Safety of Low-Molecular-Weigth Heparin in Pregnancy: a Systematic Review. *Thromb Haemost*, 1999; 81: 668-672.
- Saudan P., Brown MA., Farrel T., Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 104: 1159-64.
- Saudan P., Brown MA., Buddle M., et al. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol*, 1998; 105: 1177-1184.
- Seidman DS., Samueloff A., Mor-Yosef S., et al. The effect of maternal age and socioeconomical background on neonatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet*, 1990; 33: 7-12.
- Sharkey AM., Charnock-Jones DS., Boocock CA., et al. Expression of mRNA for vascular endothelial growth factor in human placenta. *J Reprod Fertil*, 1993; 99(2): 609-615.
- Shiono PH., Klebanoff MA., Nugent RP., et al. The impact of cocaine and marijuana use on low birth weight and preterm birth: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172: 19-26.
- Sibai BM. Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1991; 78: 451-461.
- Sibai BM., Mabie WC. Hemodynamics of preeclampsia. *Clin Perinatol*, 1991; 18: 727-741.
- Sibai BM., Caritis SN., Thom E., et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy nulliparous pregnant women. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1213-1218.
- Sibai BM., Kustermann L., Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis elevated liver enzyme, and low platelet syndrome, and post partum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1994; 3: 436-445 (V-12).

- Sibai BM., Gordon T., Thom E., et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: A prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172: 642-648.
- Sibai BM., Ewell M., Levine RJ., et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 177: 1003-1010.
- Sibai BM., Ewell M., Levine RJ., et al. Calcium for preeclampsia prevention. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 177: 1003-1010 (II-10).
- Sibai BM., Lindheimer M., Hauth J., et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes in women with chronic hypertension. *N Engl J Med*, 1998; 339: 667-671.
- Sibai BM. Hypertensive disorders in women, chap. 6, p104, Edit. *Saunders*, 2001.
- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2003; 102: 181-192.
- Sibai H., Dekker, Kupferminc. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2005; 26: 785-799.
- Silver HM., Seebeck MA., Carlson R. Comparison of total volume in normal, preeclamptic, and non proteinuric gestational hypertensive pregnancy by subcutaneous measurement of red blood cell and plasma volume. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 179: 87-93.
- Simpson H., Robson SC., Bulmer JN., Barber A., Lyall F. Transforming growth factor β expression in human placenta and placental bed during early pregnancy. *Placenta*, 2002; 23: 44-58.
- Skajaa K., Dorup I., Sandstrom BM. Magnesium intake and status and pregnancy outcome in a Danish population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991; 98: 919-928.
- Sowers JR., Saleh AA., Sokol RJ. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia in African-Americans. *Am J Hypertens*, 1995; 8: 1-4.
- Steeger EA., Mulder TP., Bisseling JG., et al. Glutathione S-transferase alpha as marker for hepatocellular damage in preeclampsia and HELLP syndrome (letter). *Lancet*, 1995; 345: 1571-1572 (V-5).
- Steer PJ. Definition of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999; 106: 753-755.
- Stone P., Cook D., Hutton J., et al. Measurement of blood pressure, oedema and proteinuria in a pregnant population of New Zealand. *Aus N Z J Obstet Gynaecol*; 35: 32-7.
- Stratta P., Canavese C., Porsu M., et al. Vitamin E supplementation in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1994; 37: 246-249.
- Subtil D., Goeusse P., Puech F., et al. Essai Régional Aspirine Mère-Enfant (ERASME) Collaborative Group. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women (part 1). *BJOG*, 2003 ; 110(5): 475-84.
- Subtil D., Goeusse P., Puech F., et al. Essai Régional Aspirine Mère-Enfant (ERASME) Collaborative Group. Randomised comparison of uterine artery Doppler and aspirin (100 mg) with placebo in nulliparous women (part 2). *BJOG*, 2003 ; 110(5): 485-91.
- Svensson PJ., Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med*, 1994; 330: 517.
- Swain LS., Gilstrap LC. Antithrombin III deficiency in pregnancy. *Prim Care Update Ob/Gyn*, S6:111, 1999.

- Tsatsaris V., Goffin F., Munaut C. Overexpression of the Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor in Pre-eclamptic Patients: Pathophysiological Consequences. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 5555-5563.
- Tuohy JF., James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol*, 1992; 99: 891-894.
- Uzan M., et al. *Guide pratique de Doppler en obstétrique*, 2ème édition, Masson
- Van Assche FA., Spitz B., Hanssens M., et al. Increased thromboxane formation in diabetic pregnancy as a possible contributor to preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 168: 84-87.
- Van Dijk, Mulders J., Poutsma A., et al. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10922 with a new member of the winged helix gene family. *Nat Gen*, 2005.
- Van Pampus MG., Wolf H., Westenberg SM., et al. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with preeclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998; 76: 31-36 (IV-5).
- Vesce F., Farina A., Giorgetti M., et al. Increased incidence of preeclampsia in pregnancies complicated by fetal malformation. *Gynecol Obstet Invest*, 1997; 44: 107-111.
- Vettraino IM., Roluy J., Tolley T., Parker WC. Collagenase-1, stromelysin-1 and matrilysin are expressed within the placenta during multiple stages of human pregnancy. *Placenta*, 1996; 17: 557-63.
- Villar MA., Sibai BM. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic blood pressure during the third trimester. *Am J Obstet Gynecol*, 1989; 160: 419-423 (III-8).
- Walker. Thrombophilia in pregnancy. *Journal of Clinical Pathology*, 2000a; 53: 573-580.
- Walker. Preeclampsia. *The Lancet*, 2000b; 356: 1260-1265.
- Walsh S. Lipid peroxidation in pregnancy. *Hypertens Pregn*. 1994; 13: 1-31.
- Warkany JB., Monroe B., Sutherland BSS. Intrauterine growth retardation. *Am J Dis Child*, 1961; 102: 24.
- Watanabe S., Kang DH., Feng L., et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity hypertension. 2002; 40: 355-360.
- Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. *Obstet Gynecol*, 1985; 66: 657-660 (IV-7).
- Witlin AG., Saade GR., Mattar F., et al. Risk factors for abruptio placentae and eclampsia: analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: 1322-1329.
- Wu XW., Muzny DM., Lee C., et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol*, 1992; 34: 78-84.

ANNEXES

Annexe 1:

Etiopathogénie de la prééclampsie – aperçu de sa complexité

Dans un processus normal de grossesse, le blastocyste doit s'implanter et débiter son invasion dans l'endomètre afin que le sang maternel puisse rapidement perfuser les cotylédons placentaires. Cette invasion trophoblastique est particulière à la placentation humaine. Elle est limitée en profondeur, s'arrêtant au tiers interne du myomètre et orientée vers les artères spiralées. Cette invasion a lieu de façon progressive et continue dès la huitième semaine de grossesse, lorsque les trophoblastes interstitiels ont colonisé l'entièreté de la muqueuse utérine et qu'ils atteignent le myomètre. A ce niveau, ces trophoblastes interstitiels se différencient en cellules plurinucléées, connues sous le nom de « cellules géantes du placenta » et correspondant à la forme de différenciation terminale de la voie extravilleuse. Cette coque trophoblastique constitue également l'origine d'une autre sous-population de trophoblastes extravilloux : les trophoblastes endovasculaires. En effet, là où la coquille recouvre l'embouchure des artères spiralées (précédemment érodées lors de la pénétration du syncytiotrophoblaste primaire), les trophoblastes s'organisent en « bouchons » trophoblastiques intravasculaires, obstruant ainsi les terminaisons de ces artères. C'est à partir de ces bouchons que les trophoblastes endovasculaires progressent de façon rétrograde le long des artères spiralées. Au cours de cette progression, les trophoblastes remplacent progressivement l'endothélium préalablement modifié par l'invasion des trophoblastes interstitiels.

Au cours du premier trimestre de la grossesse, cette migration endovasculaire affecte la quasi-totalité des artères spiralées présentes dans l'épaisseur de la caduque. Au cours du second trimestre, une seconde vague de migration endovasculaire affecte les segments intramyométriaux de ces artères, remplaçant partiellement l'assise endothéliale. Les branches des artères utérines qui irriguent le placenta (artères utéro-placentaires) sont donc obturées jusqu'à la treizième semaine de grossesse par

les bouchons trophoblastiques. Ces derniers laissent toutefois perler du plasma qui seul pénètre dans la chambre intervillueuse. La circulation placentaire du premier trimestre de la gestation est donc une circulation plasmo-choriale et non hémochoriale.

Parallèlement à ces phases de différenciation affectant le compartiment foetal du placenta, d'autres modifications remanient fondamentalement la muqueuse utérine. Ainsi, dès l'initiation de l'implantation, sous l'influence du blastocyste et de l'environnement normal, l'endomètre maternel est le siège d'importantes modifications physiologiques connues sous le terme de réaction déciduale. Ce processus se caractérise schématiquement par l'infiltration de nombreux leucocytes d'origine maternelle et par le profond remaniement de la composition et de l'organisation des matrices extracellulaires endométriales. Les cellules du stroma endothélial deviennent des cellules déciduales en accumulant lipides et glycogène, tandis que le stroma s'épaissit et enrichit sa vascularisation.

La migration trophoblastique au sein de la caduque est soumise à un strict contrôle spatio-temporel. En effet, le trophoblaste se conduit comme un tissu « pseudo-tumoral » envahissant l'endomètre, ce dernier « luttant » contre cette invasion (Merviel, 2001). On parle d'*invasion contrôlée du trophoblaste*.

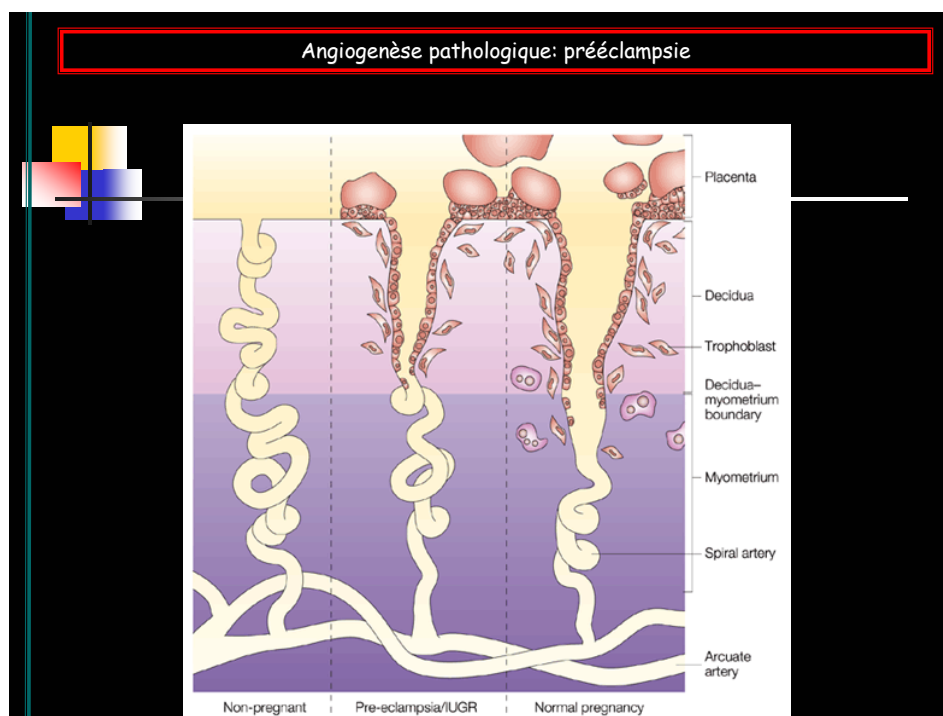
Les données récentes indiquent que la régulation de l'infiltration trophoblastique *repose sur l'établissement d'un dialogue complexe entre les cellules trophoblastiques et les tissus maternels infiltrés* (Evain-Brion, 2001). Ce dialogue implique des messagers aussi divers que les cytokines, les chémokines et les facteurs de croissance, les cellules du système immunitaire maternel et tous les composants des matrices extracellulaires (MEC). En effet, ces matrices constituent à la fois des sites d'ancrage permettant l'adhésion cellulaire et un réseau fibrillaire au travers duquel les trophoblastes doivent s'infiltrer de manière à atteindre les artères spiralées maternelles. Cette infiltration nécessite la mise en œuvre de mécanismes permettant aux trophoblastes d'adhérer à ces matrices, de les dégrader localement et migrer à travers les zones digérées, la répétition de ces trois étapes fondamentales assurant la progression continue du trophoblaste au sein de la caduque.

Ainsi, les cytotrophoblastes endocavitaires envahissent la lumière des artères spiralées, s'attachent dans la paroi des vaisseaux, et produisent une dilatation artériolaire en libérant des agents vasodilatateurs, tels NO et le monoxyde de carbone (Lyll, 2005).

Durant le deuxième trimestre, les sections endométriales et myométriales superficielles des artères spiralées sont bordées par des cellules originaires du cytotrophoblaste, qui ont transformé ces vaisseaux en artères de faible résistance et de grande capacité, permettant une perfusion adéquate de l'unité foetoplacentaire.

Lorsque cette invasion endovasculaire ne se réalise pas jusqu'au myomètre superficiel, ces vaisseaux conservent une haute résistance et ils restent très sensibles aux agents vasomoteurs, avec pour résultat immédiat une chute dramatique du flux sanguin dans l'espace intervilloux.

Ainsi, au cours de la prééclampsie, les cellules trophoblastiques sont incapables de mimer l'aspect des cellules endothéliales vasculaires et de migrer au sein des vaisseaux sanguins, créant ainsi ce qu'il est usuel d'appeler un *déficit de l'invasion trophoblastique*.



Des études récentes ont montré que non seulement l'invasion de ces cellules trophoblastiques était déficiente mais que le nombre de ces cellules par unité de surface était également diminué (Kadyrov, 2003), montrant que l'apoptose elle-même pouvait être modifiée.

Nous avons vu que la progression du trophoblaste au sein de la caduque nécessitait trois étapes fondamentales : adhérer aux matrices extracellulaires, dégrader et migrer.

Dans cette confrontation entre trophoblastes et tissus maternels infiltrés interviennent donc des facteurs intrinsèques (cellules trophoblastiques) et des facteurs extrinsèques (tissus maternels).

S'établit entre eux un dialogue complexe impliquant cellules tueuses (natural killer), hormones (hCG : human chorionic gonadotrophin), cytokines (TGF- β s), facteurs de croissance (VEGF : vascular endothelial growth factor, PIGF : placental inhibitor growth factor, angiopoïetin 2), agents vasodilatateurs (NO, CO), agents régulateurs intracellulaires (L-Arg), molécules d'adhésion (ICAM : intercellular adhesion molecule, VCAM : vascular cell adhesion molecule, PECAM : plateled endothelial cell adhesion molecule), enzymes matricielles (MMPs : matrix metalloproteinases, TIMPs : tissue inhibitors of MMPs) et tension d'O₂ dans l'interface foeto-maternel.

Tout déficit ou déséquilibre dans ce dialogue conduit à une anomalie de la placentation.

Il a ainsi été montré dans la prééclampsie une prévalence de certains halotypes inhibés de cellules tueuses (HLA-C and KIR genes) (Parham 2004), la déficience de facteurs angiogéniques (Sharkey, 1993), la capacité réduite de production de NO par les cellules du cytotrophoblaste (Baylis, 1998 et Lyall, 2000), un taux anormalement bas de L-Arginine dans les villosités trophoblastiques (Norris, 2004), la réduction importante de l'expression de TGF- β s dans le trophoblaste (Simpson, 2002) et de MMP-1 dans les cellules déciduales endothéliales (Vettraino, 1996).

En définitive, il existe un très grand nombre d'intervenants dans la pathogénie de cette maladie et par là-même une multitude de formes histopathologiques ne permettant pas une définition unique de signes pathognomiques (Pijnenborg, 2007).

Le lien entre ischémie utéro-placentaire et lésion endothéliale à distance reste hypothétique.

S'il est actuellement unanimement accepté que ces lésions relèvent d'une libération par le placenta hypoperfusé de différents facteurs dans la circulation maternelle, l'importance relative de ces facteurs restent controversés. Différentes théories se sont affrontées :

- *La théorie inflammatoire* repose sur la constatation que les femmes pré-éclamptiques présentent des marqueurs d'inflammation similaires à ceux observés chez les patientes présentant un sepsis grave : élévation de l'IL6, de l'IL8, du TNF-alpha (Redman, 2003). De plus, la CRP est élevée en cas de pré-éclampsie. Une des hypothèses serait que le placenta de ces femmes pré-éclamptiques libère dans la circulation maternelle des débris placentaires qui, une fois libérés dans la circulation maternelle, induiraient des lésions endothéliales, ainsi qu'une production accrue de cytokines inflammatoires par le placenta en réponse à l'hypoxie qui entraînerait une augmentation de leurs taux plasmatiques et, par là même, une activation des cellules endothéliales et leur altération fonctionnelle.
- *La théorie vasculaire* repose sur la constatation d'une diminution de la production de NO, ou plutôt d'une diminution de la demi vie de NO et d'une réduction de son activité, secondaire à une faible concentration intratissulaire en L-Arginine. Cette diminution de NO, ainsi que de prostacyclines, entraîne une activation plaquettaire qui favorise la libération de thromboxane et d'endothéline d'origine endothéliale (Roberts, 2002). Ces deux facteurs, en augmentant la sensibilité à l'angiotensine 2, favorisent la vasoconstriction, l'élévation des résistances vasculaires et l'hypertension, symptômes cliniques de la prééclampsie.

Une autre théorie vasculaire repose sur les *facteurs de croissance angiogénique*. Le placenta produit bien sûr toute une série de facteurs de croissance et notamment des facteurs de croissance angiogénique tels que le VEGF et le PlGF. Ces deux facteurs jouent un rôle important dans

le développement vasculaire du placenta. Leur effet est médié via deux récepteurs membranaires, le VEGFR-1 et le VEGFR-2. Il existe une forme soluble du VEGFR-1 (sVEGFR-1 ou sFlt1) qui semble jouer un rôle important dans la prééclampsie. En effet, le placenta des femmes prééclampsiques libère, dans la circulation maternelle, du sVEGFR-1 en quantités anormalement élevées. Ce récepteur soluble se fixe au VEGF et au PlGF circulant, annihilant leurs effets, alors que ces facteurs sont indispensables à la survie des cellules endothéliales. Il en résulte une altération des fonctions endothéliales et une augmentation de la perméabilité vasculaire. De plus, la perte du sVEGFR-1 au niveau du lit placentaire pourrait avoir une incidence sur le développement placentaire (Tsatsaris, 2003).

- *La théorie du stress oxydant* repose sur le fait qu'il existe une augmentation de protéines et de lipides oxydés (acides gras oxydés, LDL oxydés) (Lorentzen, 1994), que ce soit au niveau placentaire ou dans la circulation maternelle. De plus, le placenta libère des radicaux libres, des anions superoxydes (Dekker, 1998), qui sont particulièrement abondants dans les placenta prééclampsiques (Many, 2000). Ces anions superoxydes résultent d'un dysfonctionnement dans la production de NO, en lien avec un taux insuffisant d'Arginine intracellulaire (Many, 2000).

Dans la circulation maternelle, ces anions superoxydes toxiques proviennent également d'une augmentation de l'activité de la xanthine oxydase, une enzyme qui intervient dans la formation d'acide urique. Tous ces éléments agressent l'endothélium vasculaire maternel et influent sur le fonctionnement des neutrophiles et des macrophages.

Parallèlement, une diminution des défenses anti-oxydantes est observée chez la patiente prééclampsique : diminution de la vitamine E circulante, diminution des enzymes anti-oxydantes au niveau placentaire (Bayhan, 2000).

Stress oxydant :

liaison phase 1 – phase 2



■ Marqueurs circulants

- Non lipides
 - Anticorps anti LDL (Uotila, 1998)
 - Activité oxydante ac-ascorbique (Hubel, 1997)
 - Elévation des nitrosothiols (Tyurin, 2001)
- Lipides
 - Produits d'oxydation lipidique (Hubel, 1997)
 - Anticorps anti LDL oxydés (Uotila, 1998)

■ Tissus maternels

- Elévation des résidus nitrotyrosine dans les vaisseaux sanguins (Roggensack, 1999)
- Neutrophiles et monocytes activés (Van Dadelozen, 1999)

■ Déciduale

- Athérose avec macrophages chargés en lipides (Zeek, 1950)
- Elévation des peroxides lipidiques (Staff, 1999)
- Elévation des isoprostanes (8-iso-PGF2alpha) (Staff, 1999)
- Protéines carbonyles (Zusterzeel, 2001)

■ Placenta

- Non lipides
 - Elévation de la xanthine oxydase dans les cellules trophoblastiques d'invasion (Many, 2000)
 - Elévation des résidus de nitrotyrosine dans les vaisseaux sanguins face foetale (Myatt, 1996)
- Antioxydants
 - Réduction de la superoxyde dismutase (Many, 2000)
 - Réduction de la glutathion peroxydase (Walsh, 1993)
- Lipides
 - Elévation de la malonyldialdéhyde (Cester, 1994)
 - Elévation des lipides peroxides (Wang, 1992)
 - Protéines carbonyles (Zusterzeel, 2001)
 - Elévation des isoprostanes (8-iso-PGF2 alpha) (Walsh, 2000)



VEGF : liaison phase 1 – phase 2

■ Grossesse normale

- le VEGF est en grande partie fixé au sVEGFR-1
- taux élevés de PIGF

En cas de preeclampsie

Dans le placenta

↑ VEGF
↑ VEGFR-1
↑ sVEGFR-1

→ **Hypoxie placentaire**

Dans la circulation maternelle:

↑ sVEGFR-1
↑ total VEGF
↓ PIGF

→ **maladie endothéliale**

Tsatsaris, 2003

Toutes ces théories coexistent vraisemblablement et convergent dans une même direction : une activation endothéliale, une augmentation globale de la réponse inflammatoire, et comme signal ultime un accroissement systémique du stress oxydant. Ces changements conduisent à une vasoconstriction subséquente, une réduction du flux sanguin des divers organes cibles et une apparition plus tardives des symptômes cliniques.

Récemment, une hypothèse intéressante voit dans tous ces signes de souffrance placentaire, non pas un simple retentissement toxique, mais un mécanisme destiné à modifier le métabolisme et la physiologie maternelle afin d'accroître la disponibilité en nutriments, surtout au niveau placentaire (Roberts, 2007). Une extension de cette approche est que certaines femmes, en raison de leur constitution propre, ne peuvent tolérer ces changements et évoluent vers la prééclampsie. Cette hypothèse viendrait corroborer la touche héréditaire de l'affection ainsi que l'incidence de troubles nutritionnels ou métaboliques sur la maladie.

L'avenir nous apportera certainement plus de précisions encore sur le mécanisme très complexe de l'étiopathogénie de la prééclampsie.

Annexe 2

Fiche d'information sur les antécédents obstétricaux

FICHE 1

PREGNANCY INFORMATION

Parity P
Gestivity G
Abortion A
Miscarriage M

Pregnancy P1

Child Data

Pregnancy pathology

Date of birth	PIH	Y/N
Birth gestational age (weeks)	PE	Y/N
Caesarean section Y/N	HELLP	Y/N
Birth weight (g)	IUFS	Y/N
Apgar 1 min	IUGR	Y/N
5 min	Abruptio placentae	Y/N
	Late miscarriage	Y/N

Pregnancy P2

Child Data

Pregnancy pathology

Date of birth	PIH	Y/N
Birth gestational age (weeks)	PE	Y/N
Caesarean section Y/N	HELLP	Y/N
Birth weight (g)	IUFS	Y/N
Apgar 1 min	IUGR	Y/N
5 min	Abruptio placentae	Y/N
	Late miscarriage	Y/N

Pregnancy P3

Child Data

Pregnancy pathology

Date of birth	PIH	Y/N
Birth gestational age (weeks)	PE	Y/N
Caesarean section Y/N	HELLP	Y/N
Birth weight (g)	IUFS	Y/N
Apgar 1 min	IUGR	Y/N
5 min	Abruptio placentae	Y/N
	Late miscarriage	Y/N

Annexe 3

Fiche d'information sur les données anamnestiques et cliniques de la patiente

FICHE 2

PATIENT NAME

DATA BASE

- Date of birth (age)
- Weight (Kg)
- Length (m)
- Blood Pressure PAS (mmHg)
- Blood Pressure PAD
- Gynaecologist
- Town

MEDICAL HISTORY

- | | |
|----------------------|-----|
| - Diabetes | Y/N |
| - HTA | Y/N |
| - Thrombosis | Y/N |
| - Pulmonary embolism | Y/N |
| - Renal disease | Y/N |
| - Other pathology | Y/N |

FAMILY HISTORY

- Paternal history

- | | |
|--------------------|-----|
| Diabetes | Y/N |
| HTA | Y/N |
| Thrombosis | Y/N |
| Renal disease | Y/N |
| Pulmonary embolism | Y/N |

- Maternal history

- | | |
|--------------------|-----|
| Diabetes | Y/N |
| HTA | Y/N |
| Thrombosis | Y/N |
| Renal disease | Y/N |
| Pulmonary embolism | Y/N |

DRUG ADDICTION

- | | |
|--------------|-----|
| - Alcohol | Y/N |
| - Tobacco | Y/N |
| - Coffee | Y/N |
| - Medication | Y/N |

Annexe 4

Procédure pour la patiente du test à la Méthionine

Informations aux patientes concernant le « méthionine challenge test »

Ceci est une étude concernant une pathologie dénommée hyperhomocystéinémie ; chez les patientes ayant présenté une des pathologies obstétricales suivantes : fausses-couches tardives à répétition, décollement prématuré d'un placenta normalement inséré, survenue d'une pré-éclampsie ,d'un hellp syndrome,d'une mort fœtale in utéro ou d'un important retard de croissance en intra-utérin, l'hyperhomocystéinémie peut en être une des causes.

Il existe en effet une corrélation possible entre les signes cliniques précoces de ces pathologies de la grossesse et les troubles métaboliques impliquant un acide aminé (constituant des protéines) particulier nommé *méthionine*.

Chez les personnes saines, il existe une conversion régulière entre méthionine et homocystéine et vice-versa, de sorte qu'aucun excès d'homocystéine n'existe. Par contre chez certaines patientes, il manque un enzyme pour dégrader cette homocystéine qui s'accumule dans le sang, la substance en excès pouvant alors altérer la paroi des vaisseaux sanguins de sorte que les sujets exposés sont à risques de développer une pathologie de type thrombose ou anomalies de grossesse décrites.

Pour dépister les patientes à risques, il est nécessaire de procéder de la façon suivante :

1. Le test dure globalement 04 heures
2. Il sera réalisé dans le laboratoire de biologie clinique pré-défini.
3. Les sujets seront à jeun depuis la veille minuit.
4. Une prise de sang sera réalisée au laboratoire le lendemain, au plus tôt.
5. Après cela, les gélules contenant la méthionine (à préparer par le pharmacien) seront toutes avalées avec un jus d'orange, il faudra le boire en une fois.
6. QUATRE heures après cela, une seconde prise de sang sera réalisée.
7. Au cours de toute cette période et afin de ne pas fausser le test nous vous demanderons de ne consommer aucun repas. Il vous est loisible de prendre du café ou du thé, sucré ou non, sans autres additifs.

La méthionine est donc un constituant naturel et essentiel de nos protéines, et régulièrement consommée dans notre alimentation journalière. Les gélules qui vous sont donnés ne présentent donc, comme vous l'avez sans doute compris, aucun danger.

Pour une interprétation correcte et adéquate des résultats, il faut avertir l'équipe soignante d'une éventuelle prise de vitamines.

Nous restons à votre entière disposition pour tous les renseignements complémentaires et nécessaires à la bonne marche de ces investigations.

Dr P.Emonts

Dr S.Seaksan

Pr H. THOUMSIN

Pr JM. FOIDART

Annexe 5

Fiches de liaison d'une des patientes du groupe pathologique et lettre au gynécologue référent

(35)

PATIENT NAME

DATA BASE

- Date of birth (age) 10.05.1971 (31)
- Weight (Kg) 62
- Length (m) 1,64
- Gynaecologist
- Town

BMI = 23,1

MEDICAL HISTORY

- Diabetes Y / (N)
- HTA Y / (N)
- Thrombosis Y / (N)
- Pulmonary embolism Y / (N)
- Renal disease Y / (N)
- Other pathology Y / (N)

FAMILY HISTORY

- Paternal history		- Maternal history	
Diabetes	Y / (N)	Diabetes	Y / (N)
HTA	Y / (N)	HTA	Y / (N)
Thrombosis	(Y) / N	Thrombosis	Y / (N)
Renal disease	Y / (N)	Renal disease	Y / (N)
Pulmonary embolism	Y / (N)	Pulmonary embolism	(Y) / N

DRUG ADDICTION

- Alcohol Y / (N)
- Tobacco (Y) / N
- Coffee Y / (N)
- Medication Y / (N)

PREGNANCY INFORMATION

Parity P 2
Gestity G 4
Abortion A 0
Miscarriage M 2

Pregnancy P1

Child Data	Pregnancy pathology
Date of birth 2000	PIH Y/N
Birth gestational age (weeks) 34	PE Y/N
Caesarean section Y/N	HELLP Y/N
Birth weight (g) 1280	IUFD Y/N
Apgar 1 min 8	IUGR Y/N
5 min 9	Abruptio placentae Y/N
	Late miscarriage Y/N

Pregnancy P2

Child Data	Pregnancy pathology
Date of birth 2002	PIH Y/N
Birth gestational age (weeks) 31	PE Y/N
Caesarean section Y/N	HELLP Y/N
Birth weight (g) 1030	IUFD Y/N
Apgar 1 min 9	IUGR Y/N
5 min 10	Abruptio placentae Y/N
	Late miscarriage Y/N

Pregnancy P3

Child Data	Pregnancy pathology
Date of birth	PIH Y/N
Birth gestational age (weeks)	PE Y/N
Caesarean section Y/N	HELLP Y/N
Birth weight (g)	IUFD Y/N
Apgar 1 min	IUGR Y/N
5 min	Abruptio placentae Y/N
	Late miscarriage Y/N

11

35

Patient Name

Date of birth 10.05.1971

31 ans

62

Testing haemostasis

- Platelets	Number	$10^3/\text{mm}^3$	278
	Function (PFA)	s	118
- aPTT		s	30
- PT		%	100
- Thrombotest (in A)		s ratio	1,0

Haemorrhagic diathesis

- Factor II (activated)	UI	1,48 ↑
- Factor VII (activated)	UI	1,52 ↑
- Factor VIII (activated)	UI	1,62
- Factor XI (activated)	UI	1,38

Thrombophilic Disorders

- Antithrombin III	%	103
- Activated Protein C	%	97
- Free Protein S	%	61 ↓
- Activated Protein C Resistance	ratio	20
→ Factor V LEIDEN, Mutation R506Q		af
- Factor II mutation G20210A		heterozygote
- Antiphospholipid antibodies		⊖
Lupus anticoagulant		
Anticardiolipin antibodies IgG	(UGPL/ml)	10,0
IgM	(MGPL/ml)	4,2
Anti-beta 2-glycoprotein-I antibodies	(U/ml)	5,3
- Hyperhomocysteinemia and vitamin B deficiency		
Homocysteinemia Time 0	($\mu\text{mol/L}$)	16,1 ↑
Homocysteinemia Time 240 Methionin test	($\mu\text{mol/L}$)	74,9 (+)
MTHFR Mutation C677T		homozygote
Vitamin B1	($\mu\text{g/L}$)	38
Vitamin B6	($\mu\text{g/L}$)	7,2
Vitamin B12	(ng/L)	276

Chronic hypertension and renal disease

- Blood Pressure	mmHg	110/60
- Plasmatic volume	(L)	1,804 ↓
	ml/kg	29 ↓
- Renal function		
Diuresis	(L)	1,100
Albuminuria/24 h	mg/24 h	11
Clearance of creatinine	ml/min	81
- Cardiologic approach		
ECG		nl
Ultrasound		ESV

A l'attention du **Docteur P.....**,

Cher Confrère,

Votre patiente, **Madame J.V.....**, née le ../../., a subi l'ensemble des tests portant sur l'étude de la recherche d'un terrain maternel dans le cadre d'un ATCD de pré-éclampsie ou d'une pathologie similaire placentaire.

Pour rappel, cette étude inclut des patientes ayant présenté dans leurs antécédants, une pathologie de la grossesse de type prééclampsie sévère, HELLP syndrome, hématome rétroplacentaire, retard de croissance intra-utérin sévère, mort fœtale in utero ou un antécédent de 3 fausses couches inexpliquées du second trimestre.

Les **résultats** qui nous sont parvenus concernant votre patiente nous permettent de tirer les conclusions suivantes :

- 1. Tendance nette à la thrombophilie par la mutation du facteur 5 Leiden ainsi que par une déficience en protéine S.**
2. Absence d'anticorps anti-phospholipides.
3. Absence d'hyperhomocystéinémie.
4. Exploration cardiaque et vasculo-rénale rassurante.

En résumé, nous retiendrons des investigations réalisées, une tendance nette à la thrombophilie.

En fonction de ces résultats et à la lumière des connaissances et des acquis les plus récents, il nous paraît judicieux de vous proposer la **prophylaxie** suivante en cas de nouvelle grossesse:

- ☐ Aspirine 100 mg par jour dès le début de la grossesse.
- ☐ Anticoagulants par HBPM dès la 12^{ème} SA. (Fraxiparine° 0.3 ou Clexane° 0.4)
- ☐ En cas de pression artérielle diastolique supérieure à 100 mmHG : utilisation d'un antihypertenseur (1^{ère} intention= Catapressan 3x1/2cp par j.puis adapter selon variations de Pa).

Ces traitements seront instaurés dès le début de la grossesse et se termineront à 36SA pour l'Aspirine Junior et 24h avant l'induction ou la césarienne pour l'HBPM, afin de permettre à la patiente de bénéficier d'une éventuelle anesthésie loco-régionale à l'accouchement.

Nous restons à votre entière disposition pour tous les renseignements complémentaires que vous jugeriez utiles, tant sur l'exploration réalisée que sur le bon déroulement d'une nouvelle grossesse.

Nous vous serions reconnaissant de nous tenir au courant des suites obstétricales de cette patiente afin de confronter nos conseils préventifs au décours de la nouvelle grossesse.

En vous remerciant pour l'intérêt porté à cette recherche et pour la confiance que vous nous avez toujours accordée, nous vous prions de croire, cher Confrère, à l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Liège, le 200.

Prof THOUMSIN H.

Prof FOIDART JM.

Dr SEAK SAN S.

Dr EMONTS P.

Annexe 6

Fiches de liaison d'une des patientes du groupe contrôle et lettre au gynécologue référent

136

T35

PATIENT NAME

DATA BASE

- Date of birth (age) 10-08-1968 (34)
- Weight (Kg) 51
- Length (m) 1,52
- Gynaecologist
- Town AYWAILE 4920

BMI = 22,1

MEDICAL HISTORY

- Diabetes Y / ☒ N
- HTA Y / ☒ N
- Thrombosis Y / ☒ N
- Pulmonary embolism Y / ☒ N
- Renal disease Y / ☒ N
- Other pathology Y / ☒ N

FAMILY HISTORY

- Paternal history		- Maternal history	
Diabetes	Y / ☒ N	Diabetes	Y / ☒ N
HTA	☒ Y / N	HTA	Y / ☒ N
Thrombosis	Y / ☒ N	Thrombosis	Y / ☒ N
Renal disease	Y / ☒ N	Renal disease	Y / ☒ N
Pulmonary embolism	Y / ☒ N	Pulmonary embolism	Y / ☒ N

DRUG ADDICTION

- Alcohol Y / ☒ N
- Tobacco Y / ☒ N
- Coffee ☒ Y / N
- Medication Y / ☒ N

PREGNANCY INFORMATION

Parity P1
Gestity G2
Abortion A1
Miscarriage M0

Pregnancy P1

Child Data	Pregnancy pathology
Date of birth 2003	PIH Y / ☒ N
Birth gestational age (weeks) 40	PE Y / ☒ N
Caesarean section Y / ☒ N	HELLP Y / ☒ N
Birth weight (g) 3250	IUFD Y / ☒ N
Apgar 1 min 9	IUGR Y / ☒ N
5 min 10	Abruptio placentae Y / ☒ N
	Late miscarriage Y / ☒ N

Pregnancy P2

Child Data	Pregnancy pathology
Date of birth	PIH Y / N
Birth gestational age (weeks)	PE Y / N
Caesarean section Y / N	HELLP Y / N
Birth weight (g)	IUFD Y / N
Apgar 1 min	IUGR Y / N
5 min	Abruptio placentae Y / N
	Late miscarriage Y / N

Pregnancy P3

Child Data	Pregnancy pathology
Date of birth	PIH Y / N
Birth gestational age (weeks)	PE Y / N
Caesarean section Y / N	HELLP Y / N
Birth weight (g)	IUFD Y / N
Apgar 1 min	IUGR Y / N
5 min	Abruptio placentae Y / N
	Late miscarriage Y / N

136

51

Annexe 7

Définition des 89 variables avec leur numéro respectif de colonne

DEFINITION OF VARIABLES

ANAMNESIS

Column number	Variable name	Values
1	Patient number	1 to 151
2	Group	0 = control 1 = pathologic case
3	Age	year
4	Height	meter
5	Weight	kilogram
6	Body-mass index (BMI)	index
7	Diabetes	0 = no 1 = yes
8	HTA	0 = no 1 = yes
9	Thrombosis	0 = no 1 = yes
10	Other pathology	0 = no 1 = yes
11	Tobacco	0 = no 1 = yes

Paternal History (PH)

12	PH-diabetes	0 = no 1 = yes
13	PH-HTA	0 = no 1 = yes
14	PH-thrombosis	0 = no 1 = yes
15	PH-renal disease	0 = no 1 = yes
16	PH-pulmonary embolism	0 = no 1 = yes

Maternal History (MH)

17	MH-diabetes	0 = no 1 = yes
----	-------------	-------------------

18	MH-HTA	0 = no 1 = yes
19	MH-thrombosis	0 = no 1 = yes
20	MH-renal disease	0 = no 1 = yes
21	MH-pulmonary embolism	0 = no 1 = yes

Patient obstetrical History

22	Parity	1 to 6
23	Gestivity	1 to 10
24	Abortion	0 to 3
25	Miscarriage (early)	0 to 8

Pregnancy n° 1 (P1)

26	P1 - PIH (PIH = Pregnancy induced HTA)	0 = no 1 = yes
27	P1 - PE (PE= Preeclampsia severe)	0 = no 1 = yes
28	P1 - HELLP (HELLP = Hellp syndrome)	0 = no 1 = yes
29	P1 - IUFD (IUFD = intrauterine foetal death)	0 = no 1 = yes
30	P1 - IUGR (IUGR = intrauterine growth foetal retardation)	0 = no 1 = yes
31	P1 - AP (AP = abruptio placentae)	0 = no 1 = yes
32	P1 - LM (LM = late miscarriage)	0 = no 1 = yes
33	P1 - Infant's birth weight	g
34	P1 - Caesarian section	0 = no 1 = yes
35	P1 - Birth gestational age	weeks

Pregnancy n° 2 (P2)

36	P2 - PIH	0 = no 1 = yes
37	P2 - PE	0 = no 1 = yes
38	P2 - HELLP	0 = no 1 = yes
39	P2 - IUFD	0 = no 1 = yes
40	P2 - IUGR	0 = no 1 = yes
41	P2 - AP	0 = no 1 = yes
42	P2 - LM	0 = no

43	P2 - Infant's birth weight	1 = yes g
44	P2 - Caesarian section	0 = no 1 = yes
45	P2 - Birth gestational age	weeks
<u>Pregnancy n° 3 (P3)</u>		
46	P3 - PIH	0 = no 1 = yes
47	P3 - PE	0 = no 1 = yes
48	P3 - HELLP	0 = no 1 = yes
49	P3 - IUFD	0 = no 1 = yes
50	P3 - IUGR	0 = no 1 = yes
51	P3 - AP	0 = no 1 = yes
52	P3 - LM	0 = no 1 = yes
53	P3 - Infant's birth weight	g
54	P3 - Caesarian section	0 = no 1 = yes
55	P3 - Birth gestational age	weeks

BIOLOGY

56	Platelets number	10 ³ /mm ³
57	Platelets function	s
58	APTT	s
59	PT	%
60	Thrombotest (INR)	ratio
61	Factor II activated	UI
62	Factor VII activated	UI
63	Factor VIII activated	UI
64	Factor XI activated	UI
65	Antithrombin III	%
66	Activated Protein C	%
67	Free Protein S	%
68	Activated Protein C Resistance (APCR)	ratio
69	Factor V Leiden mutation R506Q	not done if APCR is normal (= 1,9) 0 = no 1 = yes - homozygote 2 = yes - heterozygote
70	Factor II mutation G 20210 A	0 = no

		1 = yes - homozygote 2 = yes - heterozygote 0 = no
71	Lupus anticoagulant	1 = yes
72	Anticardiolipin antibodies IgG	UPGL/ml
73	Anticardiolipin antibodies IgM	MGPL/ml
74	Anti-beta 2-glycoprotein-I antibodies	U/ml
75	Homocysteinemia (TO)	μmol/L
76	Homocysteinemia after Methionin test (T4)	μmol/L
77	MTHFR mutation C677T	0 = no 1 = yes - homozygote 2 = yes - heterozygote
78	Vitamin B1	μg/L
79	Vitamin B6	μg/L
80	Vitamin B12	ng/L

OTHER PARAMETERS

81	Systolic blood pressure	mmHg
82	Diastolic blood pressure	mmHg
83	Total plasmatic volume	L
84	Relative plasmatic volume	ml/kg
85	Diuresis	L
86	Albuminuria/24h	mg/24h
87	Clearence of creatinine	ml/min
88	Electrocardiogram (ECG)	0 = normal 1 = abnormal
89	Cardiac ultrasound	0 = normal 1 = abnormal

Annexe 8
Matrice statistique reprenant la totalité des données des deux groupes de patientes

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1	1	30	1,72	71	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1	0	0	0	0	1
2	1	26	1,62	66	25,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1
3	1	29	1,55	79	32,9	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0
4	1	30	1,59	99	39,1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0
5	1	35	1,6	73	28,5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0
6	1	34	1,6	66	25,8	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	5	0	3	0	0	0	0	0
7	1	33	1,7	62	21,5	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	1	0	0	1	1	0	1
8	1	29	1,56	72	29,6	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1
9	1	30	1,56	58	23,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0
10	1	34	1,53	62	26,5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
11	1	28	1,58	66	26,4	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
12	1	30	1,66	70	25,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1
13	1	29	1,48	55	25,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
14	1	27	1,82	77	23,2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1
15	1	31	1,6	78	30,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	0	0	1	0	0	0	1
16	1	32	1,58	80	32	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0
17	1	32	1,6	58,5	22,8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1	0	0	0	0	1
18	1	28	1,76	90	29	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
19	1	26	1,7	80	27,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	4	0	3	0	0	0	0	0
20	1	26	1,68	63	22,3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	3	0	1	0	0	0	1	1
21	1	32	1,65	92	33,8	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	8	2	0	1	0	0	0	0
22	1	32	1,72	68	22,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0
23	1	23	1,62	58	22,1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	0	3	0	0	0	0	1
24	1	31	1,69	66	23,1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1
25	1	26	1,68	74	26,2	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
26	1	38	1,6	71	27,7	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1
27	1	30	1,58	64	25,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1
28	1	31	1,6	75	29,3	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0	1	0	1	0	0	1
29	1	21	1,7	56	19,4	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	1	0	0	1	0	0	1
30	1	28	1,6	61	23,8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1

1	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
1	0	0	1330	0	34																					333	82	34,6	85	1,11
2	0	0	1790	1	37																					208	78	30	98	0,99
3	0	0	1455	1	30																					208	88	33	100	0,99
4	0	0	2110	1	33																					265	92	26	100	0,9
5	0	1	495	1	25																					198	120	27	98	0,97
6	0	0	3240	0	41	0	1	0	0	1	0	0	764	0	28											188	91	42,6	82	1,15
7	0	0	1220	1	33																					212	86	30	1,05	0,92
8	0	0	1655	1	35																					286	108	27	100	0,99
9	0	0	2170	0	35																					208	112	32,5	100	1
10	0	0	1560	1	36																					242	92	31,2	100	1,3
11	0	0	1720	1	34																					253	89	34	98	1,22
12	0	0	660	1	27																					198	88	26	96	0,9
13	0	0	2140	1	38																					283	112	35	95	1,03
14	0	0	1250	1	31																					297	122	30	99	1,01
15	0	0	2700	0	38	0	1	0	0	0	0	0	1865	1	32											314	127	35	89	0,92
16	0	0	3200	0	38	1	1	0	0	0	0	0	3230	0	38	1	1	0	0	0	0	0	3165	0	35	194	140	28	98	0,9
17	1	0	1500	1	34																					287	134	36	95	0,95
18	0	0	700	1	29																					204	97	31	83	1,11
19	0	1	230	0	18	0	0	0	0	0	0	1	460	0	23	0	0	0	0	0	0	1	290	0	20	322	91	31	97	1
20	0	0	1620	0	34	0	1	1	0	1	0	0	760	1	29											197	134	32	100	1
21	0	0	3100	0	40	1	0	0	0	0	0	0	4000	0	40	1	1	0	1	0	0	0	890	0	24	330	132	34	92	1,1
22	0	0	3345	0	39	0	0	0	0	0	0	0	3300	0	38	0	0	0	0	1	1	0	910	1	29	332	88	35	90	1,1
23	0	0	2300	0	39	0	0	0	0	1	0	1	67	0	21	0	1	0	0	0	1	0	1255	1	30	244	83	31	100	1,1
24	1	0	1850	1	34																					212	82	29	100	1
25	0	0	2360	1	36																					325	108	32,7	100	1
26	0	0	1970	1	36																					240		33,2	100	1
27	0	0	1390	1	32																					204	92	31,8	100	1
28	0	0	435	1	25																					206	146	26	98	0,86
29	0	0	2000	0	37																					195	82	30	97	0,85
30	0	0	2550	1	38																					297	87	32,8	100	1

1	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89
1	1,23	1,18	2	1,14	113	86	91	2,1		0	0	5,2	3,8	1,4	12	33,6	0	29	7,1	792	125	70	2,32	33	1,2	7,2	88	0	0
2	1,32	1,21	1,26	1,42	115	93	98	1,91		0	0	26,3	28,2	14,7	11,2	37,4	0	20,9	3,8	401	125	70	2,49	38	1,01	6	90	0	0
3	1,4	1,21	0,92	1,21	100	111	95	2,6		0	0	8,1	8,3	6,1	6	34,9	0	8,8	4,6	210	120	70	2,185	27,6	1,4	2	87	0	0
4	1,5	1,42	1,8	1,22	115	127	118	2,26		0	1	7,2	12,4	4,8	8,1	35,2	0	50	5,2	181	130	65	2,278	23	1,2	4	79	0	0
5	1,32	1	1,81	1,27	117	122	90	2		0	0	12,9	8,1	7,4	8,6	46,5	0	13,1	5,6	259	110	70	2,3	32	1	6,2	12	0	0
6	0,68	0,91	0,55	1,21	97	94	71	2,1		1	0	12,1	6,8	9,1	44,5	172	1	82	14	712	130	75	2	30,3	1,2	24	108	0	0
7	0,66	0,91	1,4	1,12	119	99	92	2,2		0	0	4,9	2,1	2,1	8	34,3	0	12,4	6,6	287	125	75	2,517	41	1,2	8	102	0	0
8	1,02	1,12	1,48	0,94	100	98	88	2,4		0	0	7,6	22,4	2,8	8,2	12,4	0	58	11	704	135	75	2,01	28	1,4	26	132	0	1
9	1,15	1,08	0,91	0,78	118	92	79	2,2		0	0	11,4	11,7	6,2	12,65	37,91	1	32	3,8	337	130	65			1,4	9,7	162	0	0
10	1,01	0,93	1,26	1,2	112	106	89	2,2		0	0	14,6	12,2	12,3	8,8	23,2	0	70	5,6	355	130	75	2,4	38,7	1,6	2	156	0	0
11	1,06	0,84	1,24	0,77	98	99	87	2,12		0	0	2,4	2,2	1,8	7,9	30,1	0	12,4	5,9	138	120	70	2,1	32				0	0
12	1,05	1,21	2,28	1,13	103	96	87	1,93		0	0	24,2	12,2	12	18,2	36,3	2	55	6,7	320	120	70	2,705	39	2	1	79	0	1
13	0,99	0,69	0,72	1,01	121	98	80	2,4		0	0	14,1	5,9	1,2	7,1	18,6	0	78	3,7	300	115	65	2,2	40	1,5	14	124	0	0
14	0,7	0,85	1,3	0,92	100	105	76	1,4	2	0	0	7	7	8	8,3	46	0	173	5,2	305	130	75	2,196	29	2,2	12	108	0	1
15	1,16	1,21	1,33	1,04	134	112	106	2		0	0	28,1	14,2	6,2	9,6	73,9	0	38,7	5,8	249	135	80	2,575	33	1,1	12	104	0	1
16	1,2	1,04	1,39	1,02	100	98	92	2,8		0	0	10,1	6,9	6,8	19,2	58,7	0	10,1	6	331	140	80	2,01	25	1,2	38	132	0	1
17	0,96	1,24	0,92	0,97	114	104	86	2,2		0	0	12,4	12,1	4,9	32,5	39	0	7,6	7,6	234	125	75	1,583	27	0,7	12	78	0	0
18	1,81	2	1,1	1,39	96	141	63	2,7		0	0	7,3	8,3	10,4	9,6	35,4	0	64,5	9,1	303	130	70	3,15	35	1,7	9	151	0	0
19	1,09	0,97	1,38	1,12	128	97	85	2,4		0	0	4,2	3,1	1,6	17,8	63,2	0	64	5,2	230	140	80			1,05	4	78	0	0
20	1,29	1,28	1,09	1,14	113	120	65	2,4		0	0	14	6,3	2,1	7,4	30,1	0	80	4,2	380	115	70	2,25	36	0,8	2	89	0	1
21	1,33	1,2	0,98	1,5	104	130	100	2,3		0	1	18,1	12,8	5,2	7,75	32,15	0	28	4,2	212	150	80	2,4	26	1,5	40	160	0	1
22	1,22	1,06	1,87	1,24	113	89	98	2,2		0	0	5,5	3,8	1,7	12	34,2	0	38	16	890	120	70	2,31	34	1,2	7	90	0	0
23	0,91	0,82	1,02	1,01	98	72	58	1,42	2	0	0	6,2	6,1	2,5	6,8	31,4	0	22,2	6,7	387	125	75	2,05	35	1,1	11	94	0	0
24	1,15	1,06	1,41	0,95	102	128	73	1,8	2	0	0	5	2	2,8	6,86	32,5	0	47	9,2	550	135	75			1,52	2	130	0	0
25	1,42	1,53	1,47	1,17	112	142	73	2,8		0	0	10,7	3,4	4,5	14	54	0	82	7,8	704	130	80			1,8	4	229	0	1
26	1,3	0,68	1,8	1,27	121	142	108	2,5		0	0	6,2	8,5	8,6	12	39,7	0	8,7	6,2	206	125	75	2,608	37	1,2	6	91	0	0
27	1,09	1,33	1,15	1,36	130	106	61	2,8		0	0	14,2	6,2	2,7	15,5	51,1	0	82	16	428	125	65	2,15	34	1,6	2	46	0	0
28	1,38	1,32	1,66	1,22	108	105	112	3,35	0	0	0	12,4	7,2	7,2	19,4	87,8	0	10	6	193	135	75	1,85	25	1	30	75	0	1
29	0,93	1,02	1,58	0,97	98	131	118	2		0	0	13,1	8,9	8	8,1	31,6	0	166	5,9	395	130	80	2,395	42	1,4	9	82	1	1
30	1,28	1,79	1,11	1,02	98	102	62	2		0	0	3,1	1	3,1	12	35,6	0	82	10,3	443	160	85			1,1	21	157	0	1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
31	1	31	1,68	68	24,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	2	1	0	0	0	0
32	1	37	1,72	109	36,8	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0
33	1	32	1,58	43	17,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1
34	1	38	1,62	68	25,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	1	0	0	0
35	1	31	1,64	62	23,1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	4	0	2	0	1	0	0	1
36	1	31	1,64	71	26,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
37	1	33	1,7	60	20,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	1	1	0	1
38	1	27	1,56	58	23,8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
39	1	35	1,68	57	20,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	1	0	0	1	0	0	1
40	1	37	1,6	60	23,4	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	4	0	3	0	0	0	0	0
41	1	20	1,64	54	20,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1
42	1	29	1,56	62	25,5	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	1	1	0	1
43	1	29	1,57	94	38,1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0
44	1	28	1,64	78	29	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
45	1	28	1,6	90	35,2	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1	0	1	0	0	1
46	1	28	1,7	51	17,6	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1
47	1	36	1,76	81	26,1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	0	2	1	1	0	0	1
48	1	33	1,6	49	19,1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	2	3	0	1	1	1	1	0	1
49	1	27	1,57	64	25,9	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0
50	1	23	1,62	69	26,3	0	0	0	0	0											1	1	0	0	0	0	0	0	1
51	1	35	1,69	62	21,7	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	0	0	0	0
52	1	27	1,64	113	42	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	1	0	0	1	0	0	1
53	1	34	1,56	51	20,9	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1	0	1	0	0	0
54	1	31	1,66	65	23,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1
55	1	32	1,59	64	25,3	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	5	1	3	0	1	1	0	0
56	1	23	1,6	82	32	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	2	0	0	0	1	0
57	1	28	1,62	53	20,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
58	1	28	1,65	95	34,9	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
59	1	27	1,62	62	23,6	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	2	0	1	0	1	1	0	1
60	1	31	1,58	58	23,2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0

1	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
31	1	0	1820	1	33																					304	82	32,4	100	1
32	0	0	3200	0	38	0	0	0	0	0	0	0	3100	0	37	0	1	0	0	0	1	0	2880	1	33	148	162	28	92	0,91
33	0	0	1050	1	30																					212	128	30	100	1,16
34	0	0	1110	1	30																					238	89	39	100	1
35	0	0	1980	1	34	0	1	1	0	1	0	0	1030	1	31											278	118	30	100	1
36	0	0	881	1	28																					308	131	28	82	0,89
37	0	0	1785	1	36																					323	81	30	100	1
38	0	0	1085	1	32																					213	108	37	98	1,02
39	1	0	2180	1	38																					198	112	31	97	1,12
40	1	0	1250	1	30																					192	82	33	99	1,16
41	0	0	1050	1	31																					387	77	38,2	73	0,9
42	0	0	875	1	30	0	1	1	0	1	0	0	1670	1	36											212	92	29	98	0,9
43	0	0	2240	1	37																					286	131	32	100	0,96
44	0	0	1650	1	38																					204	141	40	89	1,2
45	0	0	2600	0	38																					199	138	30	99	0,98
46	1	0	1550	1	34																					182	140	38	88	1
47	0	0	1250	1	30	1	1	0	0	1	0	0	900	1	30											302	82	37	100	1,04
48	0	0	2200	1	38	0	1	0	0	1	0	0	1725	1	35											204	94	28	96	1,27
49	0	0	2800	0	38	0	1	1	0	1	0	1	210	1	22											238	92	36	100	1
50	0	0	820	1	29																					302	85	33	98	0,92
51	0	0	3250	0	42	1	0	0	0	0	1	0	946	1	26											197	89	38	98	1
52	0	0	2580	1	38																					304	89	34	100	1
53	0	0	1750	1	33																					262	87	32	100	0,97
54	0	0	650	1	28																					163	98	40	92	1,12
55	0	0	890	1	28																					198	130	33	100	1
56	0	0	2665	0	39																					272	94	26	92	0,9
57	0	0	3125	0	38	0	0	0	0	0	1	0	1122	1	29											188	130	34,6	92	1,04
58	0	0	3830	0	40																					212	78	30	100	1,06
59	0	1	290	0	22	0	1	1	0	1	0	0	1240	1	31											187	140	36	99	1,05
60	0	0	1080	0	29																					282	92	32	97	1,01

1	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89
31	0,94	1,31	1,06	2	104	95	79	2,5		0	0	12,8	5,2	10,5	21,5	60,3	0	38,6	17,7	241	125	70			0,6	13	161	0	0
32					121	88	82	2			0	4,2	3,8	1	10,1	20,9	0	72	12,4	145	150	90	2,98	27				0	1
33	1,21	1,14	1,72	1,48	110	87	72	2,1		0	0	7,5	7,1	1	7,1	25,7	0	10	4,2	199	110	60	1,91	44	1,35	12	82	1	1
34	1,21	1,08	1,87	0,99	78	88	78	2		0	0	12,2	15	12,1	12,6	44,7	0	17	4,2	312	140	80	2,07	30	1,1	26	128	0	1
35	1,48	1,52	1,62	1,38	103	97	61	2		2	0	10	4,2	5,3	16,1	74,9	1	38	7,2	276	110	60	1,804	29	1,1	11	81	0	1
36	0,84	0,88	1,4	0,91	120	132	97	2,8		0	0	3,1	2,9	2	5,7	30,7	0	20,3	6,3	248	145	85	1,98	28	1,2	11	88	0	1
37	1,12	1,05	1,21	1,3	104	98	92	2,3		0	0	4,7	1,2	2,3	8,7	24,1	0	43,6	15,5	647	120	70	2,42	40	1,5	2	91	0	0
38	1	0,98	0,92	1,14	104	98	102	2,3		0	0	6,2	5,4	2,7	14,1	47,6	0	24	13,1	297	120	70	2,2	38				0	0
39	0,78	0,82	1,74	1,2	124	86	79	2,3		0	0	15	19,1	8,7	5,9	12,3	0	59	5,1	352	130	75	2,273	40	1	12	80	0	0
40	0,74	1,02	1,03	0,81	104	84	87	1,92		0	0	7,4	2,1	2	14,3	41,9	0	12,1	6,2	136	130	75	1,98	33	0,8	14,8	79	0	
41	0,79	1,02	1,74	0,93	110	103	85	2		0	0	6,9	6,4	2,4	12	31	0	28	3,8	475	120	70	2,1	39	1,35	20	92	0	0
42	0,84	0,97	1,15	1,04	96	95	71	1,92		0	0	12,3	10,1	6,7	10,3	32,9	0	9,3	4,7	171	125	60	2,054	33	1	21	78	0	0
43	1,2	1,12	0,88	0,82	114	104	95	2,5		0	0	11,4	6,7	8,1	13,3	43,1	0	56	4,7	181	140	80	2,733	29	1,5	28	112	1	1
44	1,26	1,16	0,96	1,02	107	89	88	2,2		0	0	6,2	2,5		8,2	30,6	0	28	9,2	600	130	75	2,1	27	1,35	12	93	0	0
45	1,12	1,14	1,31	0,98	101	98	64	2		0	0	4,8	1,2	3,1	12	37,2	0	12	4,6	195	150	85	2,1	23	1,1	21	157	0	1
46	1,07	0,9	1,01	0,76	107	94	72	2,8		0	0	12,2	8,2	3,4	17,5	38,7	0	26	4,5	252	120	70	2,21	43	1,1	8	78	0	0
47	1,2	1,08	1,62	1	110	113	113	1,96		0	0	9,2	2,4	2,1	8,9	54,4	0	21,8	11,6	236	155	85	2,382	29	1,2	14	82	0	0
48	1,17	0,99	1,46	1,15	103	98	76	2,2		0	0	2,9	1,2	2	7,9	42,9	0	15,3	6,7	176	100	60	0,815	17	1	4	82	0	1
49	1,12	1,08	1,37	0,96	120	89	94	2,3		0	0	2,6	2,3	2,1	9,2	24,3	0				120	70	2,56	40	1,25	2	96	0	0
50	0,98	1,02	0,95	1,04	108	107	89	2,4		0	0	13,8	10,7	27,4	10,2	27,6	0	62	6,6	158	120	70	2,05	30	1,1	8	120	0	0
51	0,78	1,04	0,42	0,92	108	94	92	2,2		0	0	6,4	6,2	2,8	12	37,2	0	22,2	6,8	804	125	70	2,3	37				0	0
52	1,02	1,08	1,34	1,01	128	130	115	2,4		0	0	15	12,8	12,7	14,2	42,2	0	25	3,8	193	150	90	2,05	18	1,05	28	135	0	0
53	0,84	0,82	0,9	0,82	94	74	52	1,35	2	0	0	10	10	8,3	6,4	33,5	1	24,2	6	209	130	75	2,156	42	1,2	15	92	0	0
54	1,12	0,94	1,28	0,91	112	91	91	2,1		0	0	2,4	4,3	1,7	12,2	28	0	72	12	704	125	70	2,3	35	1,4	6	78	0	0
55	1,12	1,23	1,09	1,14	120	118	61	2,1		0	0	13,8	6,2	6,3	8,2	30,1	0	82	16	728	130	70	2,38	37	1	12	96	1	1
56	1,38	1,38	1,78	1,12	118	97	110	2,1		0	1	8,4	7,2	2,3	9,2	33,1	0	23	3,8	196	135	75	2,03	25	1,2	12	110	0	0
57	1,06	1,07	1,74	1,35	104	103	72	2,1		0	0	7,8	2,3	4,7	14,9	29,5	0	32	6,6	412	125	75			0,8	5	77	0	0
58	0,93	1,23	1,34	1,12	106	90	94	2,04		0	0	12,5	6,9	3,1	9,6	32,2	0	77	5,4	190	140	80	2,346	25	1,55	12	89	0	0
59	0,75	0,72	0,69	1,1	95	88	67	2,3		0	0	4,7	1,2	1,2	8,5	45,9	0	36	7,7	164	110	65	1,821	29	1,2	12	90	0	1
60	1,02	0,98	1,81	1,36	121	105	62	2,4		0	0	2,4	2,1	4,8	13,2	52,2	0	80	4,7	290	120	60	2	34,5	1,3	7	78	0	0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
61	1	34	1,6	86	33,6	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1
62	1	22	1,65	60	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
63	1	30	1,58	57	22,8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
64	1	31	1,72	74	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
65	1	34	1,6	70	27,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
66	1	32	1,6	111	43,4	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	3	0	1	0	0	0	0	0
67	1	27	1,7	75	25,9	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	1	0
68	1	28	1,6	60	23,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0	1
69	1	29	1,65	57	20,9	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0
70	1	30	1,6	70	27,3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
71	1	22	1,76	64	20,7	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	1
72	1	27	1,61	60	23,1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0
73	1	34	1,62	76	29,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	10	0	8	0	0	0	0	0
74	1	27	1,5	70	31,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	1	0	1	0	1	1
75	1	23	1,71	82	28	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0	1	0	0	1
76	1	23	1,63	48	18,1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1
77	1	31	1,72	82	27,7	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
78	1	37	1,74	69	22,8	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3	4	1	0	0	0	0	0	0
79	1	32	1,74	77	25,4	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	6	3	0	0	0	0	0	0
80	1	40	1,56	59	24,2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	10	2	2	0	0	0	0	0
81	1	29	1,73	56	18,7	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0
82	1	38	1,64	50	18,6	0	0	0	0	0						0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	1	0	1	0
83	1	29	1,63	58	21,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1
84	1	28	1,74	75	24,8	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	1	0	0	0
85	1	26	1,72	68	23	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1
86	1	36	1,66	91	33	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	3	0	2	0	1	1	0	0
87	1	29	1,73	76	25,4	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	1	1
88	1	23	1,72	81	27,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	1	0	0	1
89	1	32	1,62	60	22,9	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	1
90	1	34	1,72	70	23,7	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0	0	0

1	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
61	0	0	600	1	28																					312	89	35	100	1,24
62	1	0	852	0	26																					294	97	33	98	0,9
63	0	0	1365	1	37																					301	92	29	82	1,01
64	0	0	1235	1	35																					312	121	34	92	0,98
65	0	0	820	1	27																					308	82	34	91	0,96
66	0	0	3720	0	38	0	1	0	0	0	0	0	2890	0	33											247	79	30,4	100	1
67	0	0	1600	0	30	0	1	0	0	0	0	0	1750	1	33											254	82	33	98	0,85
68	0	0	2100	1	37																					152	148	42	88	1
69	0	0	3490	1	38																					272	81	31	100	1,12
70	1	0	920	1	25	0	0	0	0	0	0	0	3370	0	41											298	131	34	96	1,13
71	1	0	750	1	28																					212	86	30	98	1,02
72	0	0	3400	0	39	0	0	0	0	0	0	0	3450	0	39	0	0	0	0	0	1	0	3430	1	38	304	102	32	94	1
73	0	1	750	0	26	0	0	0	0	0	0	1	810	0	26	0	0	0	0	0	0	1	780	0	25	312	82	28	100	0,98
74	0	0	540	1	26	0	1	0	0	0	0	0	912	1	29	0	1	0	1	1	0	1	430	0	24	206	88	32	99	1,02
75	0	0	1700	1	33																					217	90	29	100	1
76	0	0	540	0	28																					204	128	30,4	100	1
77	0	0	3200	0	36																					204	120	30	100	0,85
78	0	0	3300	0	38	0	0	0	0	0	0	0	3310	0	38	0	1	0	0	1	0	0	1240	1	33	197	141	29	89	0,92
79	0	0	3600	0	40	0	0	0	0	0	0	0	3000	0	40	0	1	0	0	1	0	0	1500	1	33	267	81	31	96	0,97
80	0	0	3780	0	41	0	0	0	0	0	0	0	3100	0	40	0	1	0	0	1	0	0	2020	0	36	204	138	41	90	0,98
81	0	0	2750	1	36																					238	88	31	100	1,18
82	0	0	580	0	25	0	1	1	0	0	0	0	630	1	26											188	138	30,3	100	1
83	0	0	1890	0	39	0	0	0	0	1	0	0	1790	0	37											242	108	37	100	1
84	0	0	2490	1	34	0	1	0	0	1	0	0	1750	1	34											252	92	32	99	0,91
85	0	0	1980	0	36																					306	84	36,2	100	1
86	0	1	380	0	22	0	1	1	0	1	0	0	1240	1	32											287	78	33	100	1,02
87	0	0	385	1	37	0	0	0	0	1	0	0	2230	1	37											302	87	29	99	1
88	0	0	2250	1	36	0	1	1	0	0	0	0	1790	1	33											197	86	35	92	1,09
89	0	0	2470	0	39																					278		31	100	1
90	0	0	3650	0	40	0	0	0	0	0	0	0	3450	0	40	0	0	0	1	1	0	0	910	0	31	238	130	36	99	1

1	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89
61	0,84	0,72	1,03	0,77	92	116	71	2,18		0	0	11,4	3,2	7,5	7,9	30,1	0	12,1	6,2	136	155	90	0,991	12	1	29	132	0	1
62	1,12	1,24	1	0,96	108	88	89	2,1		0	0	8,4	6,9	4,9	12,8	39,9	1	35	3,8	481	125	65	2,34	39	1,2	8,2	100	0	0
63	1,08	1,12	1,37	0,99	114	113	73	2,9		0	0	4,7	4,1	4	17,2	66,7	0	2,9	3,4	229	145	85	1,81	32			0	1	
64	1,02	1,2	1,34	1,08	127	104	100	2		0	0	26,9	12,8	4,6	10,1	54,2	0	23	4,2	600	130	75	2,175	29	1,1	26	124	0	0
65	1,2	0,98	1,28	1,01	112	88	85	2,2		0	0	11,2	8,4	7,6	12	28,4	0	81	7,2	408	130	75	2	29	1,6	21	89	0	0
66	1,12	1,1	1,12	1,06	121	98	92	2,4		0	0	7,4	2,6	6,3	12,1	34,2	0	23	3,9	214	145	80	2,15	19			0		
67	0,96	1	0,99	0,89	119	117	80	2,8		0	0	15	9,1	24,1	10,4	31	0	64	3,9	477	145	85	2,24	30	1,1	28	119	1	1
68	1,06	0,92	1,04	0,96	108	97	76	2,6		0	0	10,4	10,6	3,8	17,6	39,2	0	28	6,2	304	120	70	2,38	40			0	0	
69	0,93	0,84	0,96	0,68	103	72	70	2,3		0	0	10,8	2,2	7,4	7,7	37,8	0	27,9	90	247	125	70	2,28	40	1,4	9	78	0	0
70	1,17	1,02	0,82	1,14	110	82	87	3,3		0	0	10,7	12,3	5,1	6,1	20,6	0	12,9	48	125	125	75	2,41	35	1,2	12	89	0	0
71	1,08	1,12	1,19	1,21	117	128	104	2,3		0	0	6,2	6,1	3,2	8,4	23,2	0	78	12,3	718	120	70	2,38	37	1,2	3	88	0	0
72	1,62	1,48	1,22	0,98	108	137	63	2,4		0	0	6,2	6,4	3,8	10,1	34,2	0	38	7,2	710	120	70	2	34	1,4	2	113	0	0
73	0,81	1,17	1,43	1,09	99	104	88	2,2		0	0	8,3	3,7	5,2	7,5	37,3	0	10,3	8,3	507	135	75	1,6	21	1	28	107	0	0
74	0,82	0,68	0,94	1,05	122	104	106	1,62	2	0	0	8,4	1,2	1	8,1	20,4	0	20,2	7,9	188	130	70	1,94	28	1	22	103	0	0
75	1,09	0,97	1,41	0,95	110	121	78	1,7	2	0	0	5,8	2,7	5,9	6,9	31,5	0	20	3,9	187	145	80	1,98	24	1,6	36	132	0	1
76	1,28	1,74	1,23	1,71	91	102	50	2,6		0	0	10,4	10,4	2,9	14,6	39,4	0	28	7,2	353	115	70	2,2	46	0,805	3	95	0	0
77	0,93	1,21	2,19	1,08	98	162	118	2,5		0	0	6,2	1,8	3,1	8,1	31,6	0	16,6	5,9	395	130	75	2,395	29	1,25	12	99	0	1
78	0,99	1,24	1,17	1,03	107	113	81	2,6		0	0	13,9	5,1	2,4	11,8	50,4	0	9,7	5,4	161	145	85	2,916	43	1,5	57	117	0	1
79	0,96	1,13	1,28	0,99	121	109	79	2		0	0	5,2	1,8	1,2	3,2	18,4	0	23,2	3,7	201	140	80	2,4	31	1,4	12	100		
80	1,21	1,08	1,38	1,03	112	88	89	2		0	0	3,2	3	3	6,4	20,2	0	28	7,2	388	125	35	2,24	38					
81	0,69	1,1	1,1	0,97	112	92	77	2		0	0	12,4	13,4	2,7	8,4	6,5	0	8,8	6,2	277	120	70	1,723	31	1,2	12	78	0	0
82	1,45	1,58	1,4	1,35	110	133	64	2,5		0	0	12	6	3,1	6,8	32,4	0	12	4,8	730	125	75	2,1	42	1,4	20	81	0	0
83	1,2	0,99	1,31	0,88	112	138	117	2,4		0	0	2,8	7,6	3,4	12,1	35,4	0	29	5,2	712	120	70	2,1	36	1,2	3,4	79	0	0
84	1,14	1,1	1,32	1,04	121	118	93	1,92		0	0	4,2	4	1,8	22,3	46,2	0	10,7	5,5	224	125	75	2,946	39			0	0	
85	1,36	1,29	0,76	1,01	121	94	75	2,1		0	0	4,6	4,5	1,8	10,8	30,3	0	38	9,2	289	130	75			1,4	6	186		
86	1,12	0,94	1,06	1,9	120	98	92	2,4		0	0	4,8	4,2	7,6	18,7	44,1	0	32	3,8	282	135	80	2,28	25	1	26	112	0	0
87	1,48	1,37	0,96	1,04	98	112	82	2,1		0	1	4,8	3,7	3,6	12,2	38,4	0	10,2	5,2	308	130	70	2,1	28	1,4	21	94	0	0
88	0,97	0,7	1,43	0,73	101	66	64	2,3		0	0	6,9	7	1,5	16,4	40,63	0	32	7	195	130	80	1,95	24	1,1	36	161		
89	1,21	1,08	1,39	1,31	98	92	96	2		0	0	4,8	4,2	1,7	6,4	21,2	0	29,2	7,4	702	120	70	2,3	38	0,98	28	118	0	0
90	1,19	1,08	1,4	1,28	98	98	87	2		0	0	5,1	6,3	4,2	11,8	29,2	0	42	11,7	902	140	80	2,45	35	1,3	9	91	0	0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
91	1	31	1,61	52	20,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	
92	1	36	1,55	64	26,6	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	3	3	0	0	0	1	0	0	0
93	1	35	1,6	55	21,5	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1
94	1	28	1,62	60	22,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
95	1	28	1,58	54	21,6	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1
96	1	28	1,64	85	31,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	2	0	0	1	1	0	1
97	1	33	1,68	74	26,2	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	1	0	0	1	1	0	1
98	1	17	1,72	70	23,7	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
99	1	20	1,58	62	24,8	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1
100	1	41	1,7	62	21,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
101	1	30	1,63	64	24,1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
102	0	26	1,58	56,3	22,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
103	0	27	1,7	65	22,5	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
104	0	33	1,62	51	19,4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	2	0	0	0	0	0
105	0	22	1,54	75	31,6	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
106	0	26	1,64	70	26	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
107	0	24	1,71	82	28	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	3	0	2	0	0	0	0	0
108	0	29	1,57	60	24,3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
109	0	38	1,54	52	21,9	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0
110	0	37	1,72	78	26,4	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4	1	0	0	0	0	0	0
111	0	28	1,61	58	22,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
112	0	30	1,58	66	26,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
113	0	28	1,58	55	22	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
114	0	40	1,7	72	24,9	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	2	0	0	0	0	0	0
115	0	30	1,5	52	23,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
116	0	38	1,75	64	20,9	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	5	6	0	1	0	0	0	0	0
117	0	31	1,78	74	23,3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
118	0	28	1,54	54	22,8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
119	0	20	1,64	61	22,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0
120	0	29	1,58	67	26,8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0

1	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
91	0	0	2250	1	36																					212	89	33	100	1,08
92	0	0	3000	1	36	0	0	0	1	1	0	0	900	1	29	0	0	0	0	0	0	0	2600	1	35	274	121	28	99	0,97
93	0	0	2070	1	36																					197	94	34	100	0,98
94	0	0	1460	1	34																					291	89	30	96	1,01
95	0	0	1170	1	32																					202	90	33	93	1,07
96	0	0	2590	1	38																					297	150	35,8	100	1
97	0	0	1175	1	32																					307	78	44	100	1,01
98	0	0	2890	0	40																					382	79	30,9	100	1
99	0	0	1210	1	35																					276	117	39,9	90	1,05
100	0	0	3020	0	39	0	1	0	0	1	0	0	1780	1	34											265	86	30	100	0,95
101	0	0	3450	0	37																					237	82	33	100	1
102	0	0	2950	0	38																					258	88	33	98	1
103	0	0	3350	0	40																					325	140	45	92	1,2
104	0	0	3640	0	39																					228	100	38	98	1
105	0	0	3780	0	40																					212	82	32	88	1
106	0	0	3300	0	40	0	0	0	0	0	0	0	3550	0	40											198	80	32	98	0,9
107	0	0	2550	0	37																					297	83	43	92	1
108	0	0	3420	1	39																					342	140	40	92	1
109	0	0	2720	1	38																					288	91	28	97	1
110	0	0	3250	0	38	0	0	0	0	0	0	0	3430	0	39	0	0	0	0	0	0	0	3520	0	38	237	88	32	94	0,9
111	0	0	3495	0	40	0	0	0	0	0	0	0	3130	0	38											302	89	37	97	0,8
112	0	0	3350	0	40																					212	89	130	98	0,9
113	0	0	2990	0	40																					213	82	32,3	100	1
114	0	0	3790	0	40	0	0	0	0	0	0	0	3590	0	40	0	0	0	0	0	0	0	3040	0	40	218	130	33	98	1
115	0	0	3270	0	38	0	0	0	0	0	0	0	3380	0	39											211	82	32	98	1
116	0	0	3480	0	40	0	0	0	0	0	0	0	3290	0	39	0	0	0	0	0	0	0	2990	0	38	287	112	40	97	0,8
117	0	0	2980	0	37	0	0	0	0	0	0	0	3620	1	39											221	94	28	98	1,01
118	0	0	3170	0	38																					278	84	40	100	1
119	0	0	3660	0	40																					235	84	40	98	1
120	0	0	3400	0	39																					274	88	41	97	1,02

1	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89
91	1,02	1,3	1,12	1,28	112	86	85	2,3		0	0	3,9	1,7	1,2	9,2	42,4	0	7	5	142	120	70	1,95	37,5	1,35	10	82	0	0
92	0,81	1,12	1,32	1,29	105	99	65	2,3		2	0	12,1	12,7	12,2	6,8		2	79	7,4	245	100	60	1,907	30	1,1	7	81	0	1
93	0,9	1,1	0,92	0,9	125	99	82	2,4		0	0	18	20	15	7,5	26,6	0	14,4	5	347	135	75	1,909	35				0	0
94	1,08	1,02	1,24	1	124	101	78	2,1		0	0	9,2	2,6	4,8	13,2	40,4	0	27	4,1	606	120	70	2,3	38	1	12	98	0	1
95	0,78	0,65	0,81	0,72	139	97	79	1,65	2	0	0	18,2	24,1	18,6	10,7	31,4	0	11,4	7,3	155	145	85	1,9	35	1	28	104	0	0
96	1,48	1,52	1,1	0,69	110	115	72	2,2		0	0	6	8	3	13	27,7	0	34	21	465	135	80	1,925	23	2,8	100	192		
97	0,87	0,92	0,97	0,7	90	95	74	1,91		0	0	12,7	12,5	12,6	6,4	18,8	0	9,2	84	195	125	70	2,75	37	1,2	2	94	0	0
98	0,92	1,02	0,76	1,6	124	102	76	2,1		0	0	10,7	6,6	0	10,7	43,5	0	18	4,2	202	130	70	2,4	34	1,5	20	104	0	1
99	1,03	1,03	1,72	1,29	110	97	84	2,7		0	1	7,4	22,2	2,5	7,12	21,4	0	70	12	615	120	70			1	2	90	0	0
100	1,59	1,38	1,45	1,22	115	94	100	1,91		0	0	28,7	32,1	14,2	11	28,1	0	13,3	5,4	224	130	70	2,317	37	0,8	6	76	0	0
101	1,51	1,31	0,92	0,92	100	137	109	2,8		0	0	3,2	4,1	1,4	15,3	38,3	0	72	8,4	363	140	85	2,2	35	0,75	15	105	0	0
102	0,92	1,21	1,23	1,84	99	87	91	2		0	0	14	12	10	13	28	0	65	12	814	120	70	2,31	41	1,4	2	78	0	0
103	1,21	1,24	0,82	1,73	101	88	89	2,1		0	0	32	18	4	12	30	0	22	3,8	250	125	70	2,42	37	1,2	8	87	0	0
104	0,94	0,89	1,21	0,93	112	88	80	3		0	0	5,7	2,8	4,2	11,1	30,6	0	20	7,8	192	130	75	1,9	37,2	1,2	12	80	0	0
105	1,43	1,21	2,08	1,02	112	114	98	2,9		0	0	12	10	16	12	30	0	82	12	578	135	80	2,8	37,3	1	4	105	0	0
106	1,32	1,3	1,46	1,23	91	86	74	2,4		0	0	8,2	6,4	10	8,2	20	0	80	5,9	488	110	65	2,4	35,3	1,1	14,8	87	0	0
107	0,84	1,02	1,2	0,97	112	102	96	2,4		0	1	14,8	12	10,2	11	21	0	80	12	804	135	85	3,2	39	1,4	28	102	0	1
108	0,72	1,03	0,9	1,29	111	94	92	2,8		0	0	12,2	10,1	10	10	24,2	0	24	6,3	487	120	70	2,4	40	1,4	12	85	0	0
109	1	1,09	1,27	1,01	99	104	86	1	2	0	0	8	6,2	7,2	6,1	9,2	0	22	4,2	190	110	65	1,9	36,5	1	2,2	81	0	0
110	1,26	0,7	0,91	0,91	122	138	103	2		0	0	10	7,2	7,4	16	38	0	44	12	721	120	75	3,3	42	1,3	17	88	0	0
111	0,92	1,22	1,72	0,86	112	104	99	2,2		0	0	6,4	6,2	4,1	8,2	23,1	0	80	3,8	701	125	70	2,8	48,3	1	9,4	77	0	0
112	1,12	1,26	1,23	0,89	112	88	76	2,2		0	0	3,4	2,6	7,1	14	34	0	22	15	129	125	75	2,8	42,4	1,1	12,4	89	0	0
113	1,52	1,5	1,21	1,27	116	117	102	3,2		0	0	5,6	2,5	4,3	12,1	40,8	0	65,8	7,8	571	125	75	2,2	40	1,125	5	84	0	0
114	0,92	0,89	1,47	0,8	112	140	126	1,91		0	0	7,2	4,4	5,1	17	45	0	80	15	920	130	80	2,9	40	1,2	12	98	0	0
115	1,31	1,28	1,92	1,34	124	152	126	2,3		0	0	3,1	2,9	2,8	12	29	0	80	16	278	115	65	2,2	42,3	1,3	12	81	0	0
116	1,29	0,92	1,71	1,1	97	88	88	2,3		0	0	6,2	6,1	6,1	8,2	23	0	23	5,4	488	120	70	2,6	40,6	1,2	13,2	88	0	1
117	1,23	1,11	1,82	1,2	121	140	128	2,1		0	0	5,2	3,1	3,2	12	32	0	74	7,8	198	125	70	2,6	35	1,2	14	88	0	0
118	1,24	1,28	1,98	1,26	112	98	74	2,2		0	0	7,2	6,4	3,1	8,1	24	0	66	7,8	234	130	70	2,2	40,7	1,3	12	81	0	0
119	1,42	1,51	1,49	1,28	128	132	90	2		0	0	7,4	7,2	3,6	9	21	0	69	7,8	580	130	75	2,3	37,7	1,5	6,1	81	0	0
120	0,92	0,94	0,97	0,88	110	97	82	2,2		0	0	7,4	2,3	2,2	9	24,2	0	69	17	412	120	70	2,3	40	1,2	7,2	80	0	0

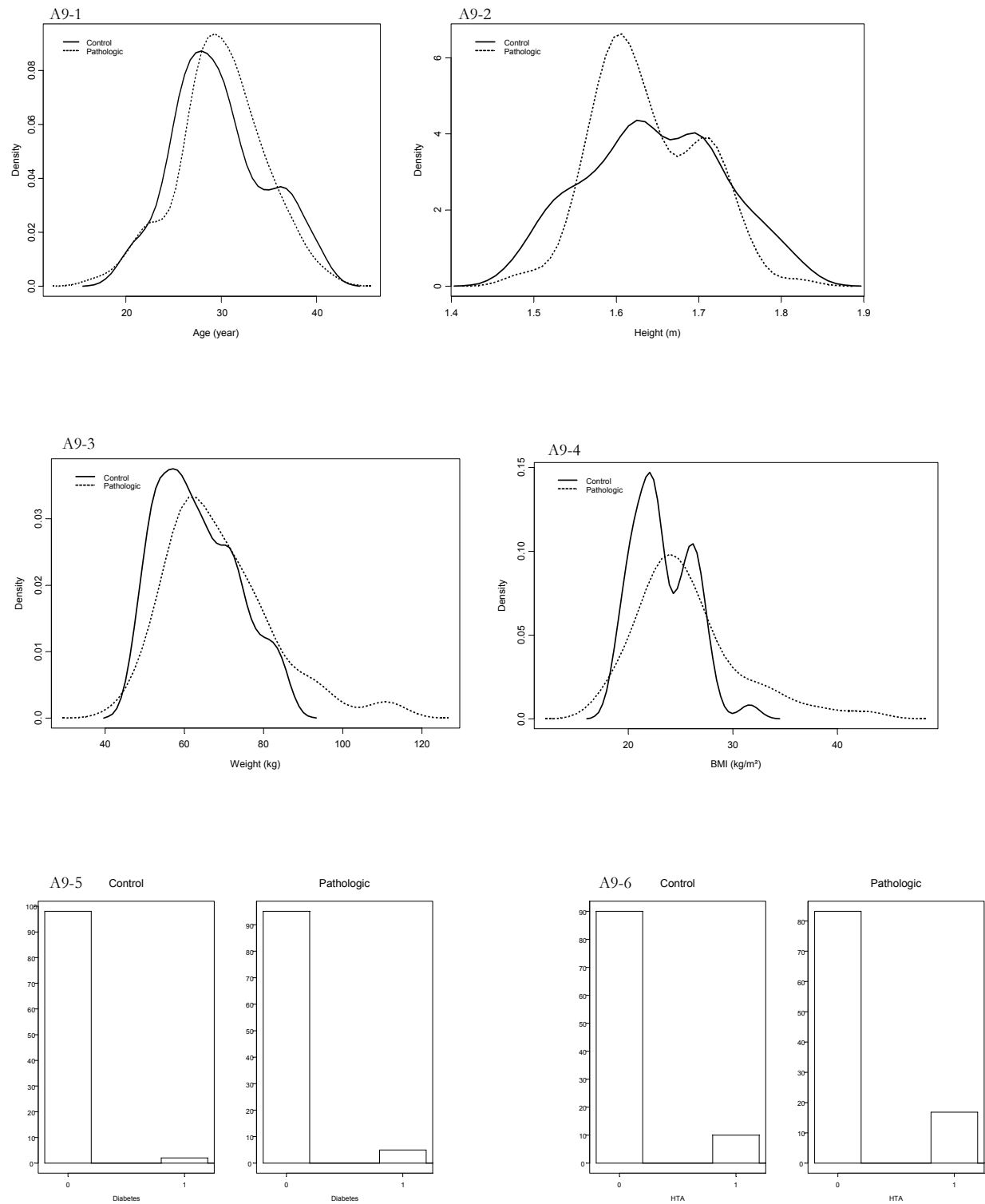
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
121	0	28	1,62	58	22,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
122	0	30	1,56	67	27,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	3	0	2	0	0	0	0	0
123	0	25	1,75	71	23,2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
124	0	36	1,71	74	25,3	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0	0	0
125	0	28	1,65	72,5	26,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
126	0	30	1,52	48	20,8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3	1	1	0	0	0	0	0
127	0	21	1,68	58	20,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
128	0	31	1,7	62	21,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
129	0	34	1,68	64	22,7	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
130	0	25	1,78	78	24,6	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
131	0	26	1,76	81	26,1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
132	0	36	1,62	68	25,9	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
133	0	26	1,62	54	20,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
134	0	29	1,68	71	25,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
135	0	23	1,8	85	26,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0
136	0	34	1,52	51	22,1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0
137	0	37	1,64	60	22,3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4	1	0	0	0	0	0	0
138	0	26	1,74	61	20,1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
139	0	32	1,72	64	21,6	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3	2	0	0	0	0	0	0
140	0	27	1,62	52	20,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
141	0	30	1,7	54	18,9	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
142	0	36	1,52	48	20,8	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
143	0	40	1,68	63,5	22,5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	0	0
144	0	27	1,65	52,5	19,3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1	0	0	0	0	0
145	0	28	1,62	70,5	26,9	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
146	0	31	1,7	58,5	20,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
147	0	26	1,63	57	21,4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
148	0	32	1,48	59	26,9	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	2	0	0	0	0	0	0
149	0	25	1,66	55,5	20,1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
150	0	34	1,82	84	25,4	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	1	0	0	0	0	0
151	0	31	1,6	49	19,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0

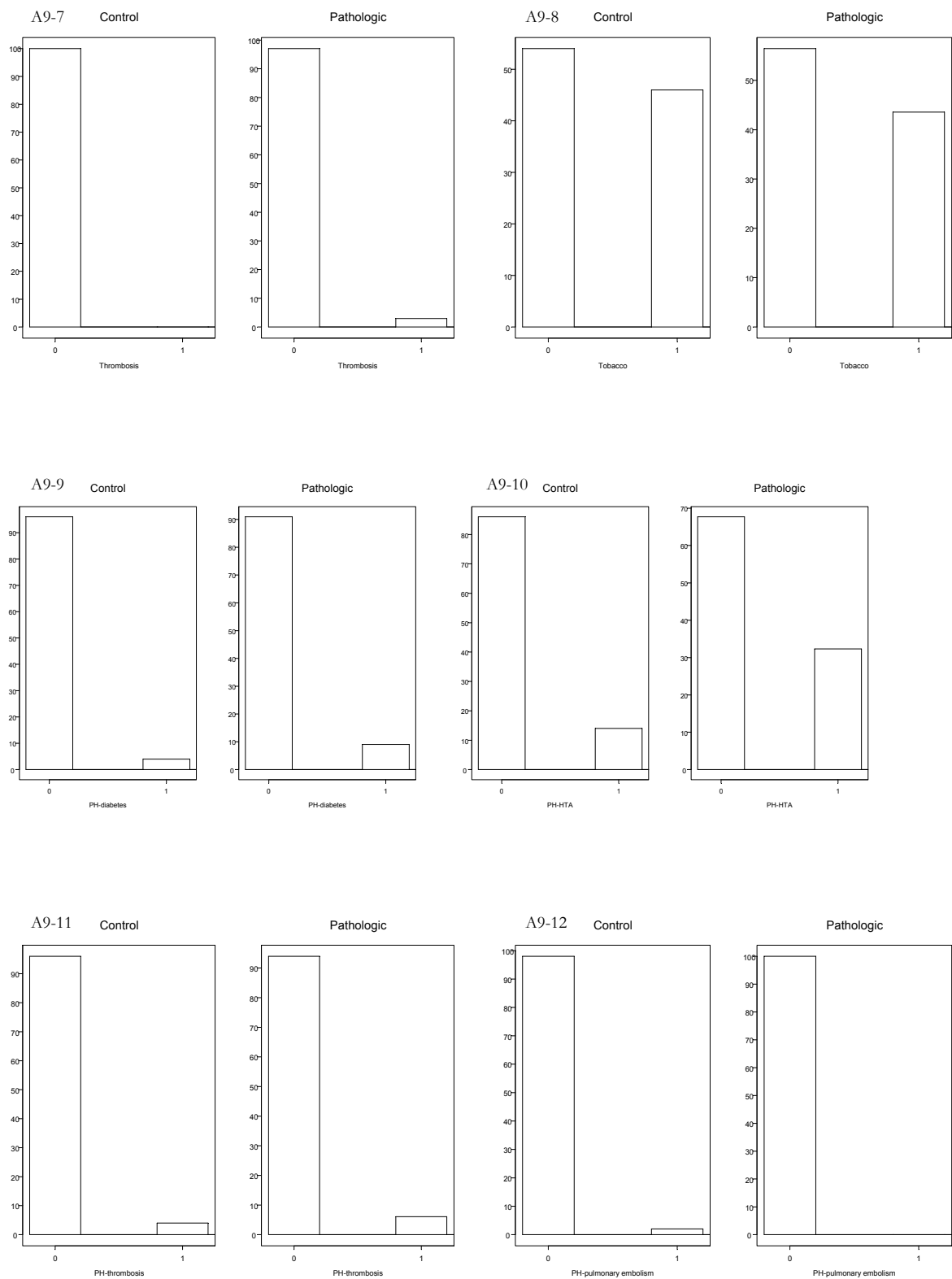
1	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
121	0	0	3880	0	40																					302	78	35	100	1
122	0	0	2790	0	38																					235	87	36	99	1,1
123	0	0	2590	0	39																					212	89	37,2	100	1
124	0	0	3900	0	40	0	0	0	0	0	0	0	3920	0	40	0	0	0	0	0	0	0	4020	0	40	237	112	39	97	1,2
125	0	0	3300	0	39																					268	89	33	99	1,03
126	0	0	3040	0	39																					168	142	40	100	1,01
127	0	0	3400	0	39																					312	78	30	99	1
128	0	0	3340	0	39																					223	82	33	99	1,1
129	0	0	2890	0	38	0	0	0	0	0	0	0	2380	0	36											232	87	34	100	1
130	0	0	3680	1	39																					227	89	34	98	1,1
131	0	0	3080	0	40																					298	82	33	100	1
132	0	0	3000	0	38	0	0	0	0	0	0	0	3020	0	38											413	57	35,9	100	1
133	0	0	3620	0	40																					278	83	38	98	1,1
134	0	0	3620	0	38																					268	87	33	100	1
135	0	0	2890	1	38																					482	88	31	100	1,01
136	0	0	3250	0	40																					262	86	33	100	1
137	0	0	2910	0	38	0	0	0	0	0	0	0	3020	0	39	0	0	0	0	0	0	0	3140	0	39	302	87	34	96	1,02
138	0	0	3610	0	39																					217	84	36	100	1
139	0	0	3010	0	38																					212	141	38	99	1,1
140	0	0	3010	0	38																					162	138	36	96	1,4
141	0	0	3380	0	40	0	0	0	0	0	0	0	3710	0	39											368	112	34	85	
142	0	0	2720	0	37	0	0	0	0	0	0	0	3050	0	37											236	88	31	97	1,02
143	0	0	3300	0	39	0	0	0	0	0	0	0	3420	0	39	0	0	0	0	0	0	0	3110	0	38	264	126	40	97	1,01
144	0	0	3400	0	38																					278	86	33	98	1
145	0	0	2970	0	36																					298	78	32	98	1,03
146	0	0	3400	0	39	0	0	0	0	0	0	0	3490	0	40											358	138	39	85	1,2
147	0	0	3120	0	38																					307	83	33	100	1
148	0	0	2610	0	37																					397	78	36	100	1
149	0	0	3490	0	40																					164	128	38	89	1
150	0	0	3900	0	40	0	0	0	0	0	0	0	4020	0	40											328	92	29	100	1,28
151	0	0	3250	0	38	0	0	0	0	0	0	0	3350	0	38											208	80	35	100	1

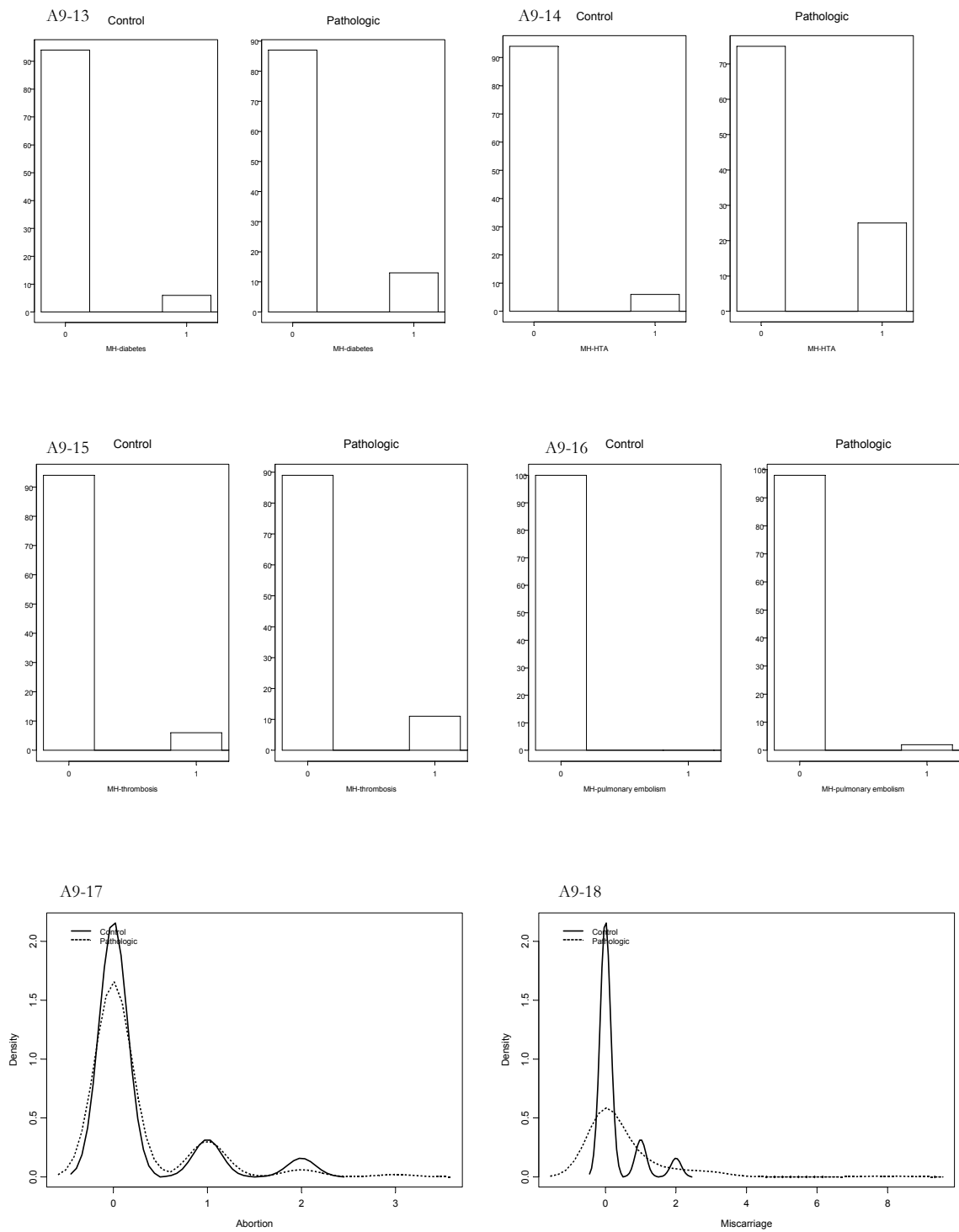
1	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89
121	1,32	1,09	1,85	1,2	101	98	88	2		0	0	7,2	7	4,8	14	29	0	60	13	478	125	75	2,3	39,6				0	0
122	1,34	1,32	1,68	1,21	112	106	89	2		2	0	6	6	2,1	9,1	19,9	0	80	13	555	130	70	2,63	38,8	1,3	5,2	89	0	1
123	1,24	1,28	1,62	0,99	128	150	126	2		0	0	4,8	3,2	4,1	6,3	18	0	22	4,8	701	120	80	2,6	36,6	1,2	2,1	97	0	0
124	0,88	0,89	1,25	1,02	97	150	129	2,4		0	0	2,1	2	1,9	14	40	0	82	17	920	135	80	2,8	37,8	1,5	12	99	0	1
125	1,04	1,21	1,82	0,98	104	92	87	2		0	0	7,2	5,4	3,2	7,6	20		81	10	751	125	75	2,3	32	1,4	12	94	0	0
126	0,98	1,21	1,82	1,25	98	102	72	1,92		0	0	2,4	2,4	1,9	16	40	0	80	7,8	920	120	70	1,92	40	1,02	3	76	0	0
127	1,08	1,12	1,45	1,19	98	102	89	2,1		0	0	12	7	6	12	37	0	66	5,4	328	125	65	2,52	43	1,2	2	86	0	0
128	1,48	1,12	1,42	1,43	97	104	91	2		0	0	7	5,2	5,1	12	32	0	81	13	762	130	70	2,45	39,5	1,4	7,2	85	0	0
129	1,26	1,16	1,62	1,25	108	112	80	2,2		0	0	12,1	10,1	7,2	11	30	0	42	7,1	303	125	75	2,4	37,5	1,4	2	91	0	0
130	0,88	1,25	1,93	0,79	108	88	72	2		0	0	7,6	2,1	4,8	8	22	0	67	7,6	530	140	80	2,9	37,1	2	17	108	0	0
131	1,31	1,38	1,91	1,17	116	117	101	3,3		0	0	5,8	2,7	4,5	11,1	30,8	0	69	8,2	588	135	75	2,75	34	1	21	117	0	0
132	1,09	1,32	1,88	1,32	98	144	97	2,3		0	0	5	2	4	9	21	0	82	15	761	120	75	2,8	41,2	1,2	3,2	88	0	0
133	1,44	0,81	0,99	1,23	122	141	108	1,8	0	0	0	7,4	3,1	4,2	8	18	0	54	4,8	292	130	70	2,2	40,7	1	4,2	78	0	0
134	1,28	1,25	1,74	1,36	112	124	100	2,6		0	0	7	4	4	8	20	0	82	10	761	130	75	2,5	35	1,4	6,2	92	0	0
135	1	1	1,8	0,9	87	85	82	2		0	1	10	12	8	6	12	0	24	4,1	268	135	80	2,7	32	1	28	118	0	1
136	0,96	1,09	1,02	1,18	98	92	90	2,4		0	0	2	1,2	1,2	8	20	0	81	12,2	736	125	75	2,1	41	1,2	3	78	0	0
137	1,26	1,28	1,66	0,98	98	96	96	2,4		0	0	4	2	2	10	29	0	82	3,8	612	120	75	2,45	40	1	5,2	79	0	0
138	0,89	0,87	1,35	0,78	89	117	88	2,1		0	0	2	1	2	6	17	0	88	15	801	130	75	2,6	42,6	1,2	6	81	0	0
139	1,08	1,26	1,6	1,04	97	97	92	2,3		0	0	6	1	2	6	8	0	28	11	769	120	70	2,3	36	1,3	12	90	0	0
140	1	1,25	1,27	0,82	97	97	88	2,1		0	0	7	1	1	4	10	0	62	11	612	125	75	2,2	42	1,2	3	78	0	0
141	1,23	1,18	2	1,14	112	128	102	2		0	0	2	3	0	7	17	0	82	17	977	125	70	2,25	41	1,3	9	79	0	0
142	1,38	1,05	1,32	1	94	96	96	2		0	0	10	6	6	12	30	0	34	4,9	624	130	70	2,01	42	1,4	3	75	0	0
143	0,7	0,8	1,6	1	104	92	88	1,92		0	0	7	2	1	9	23	0	54	9,2	600	120	70	2,65	42				0	0
144	0,92	1,48	2	1,1	112	88	78	2		0	0	2	1	2	17	30	0	82	17	920	120	65	2,1	40	1	12	80	0	0
145	1,21	1,4	1,78	0,99	122	128	104	2,6		0	0	8,2	8,3	6,5	8	19	0	61	3,7	432	140	80	2,9	41,1	1,2	11	91	0	1
146	1,17	1,32	1,53	0,89	98	92	92	2,1		0	0	10	6		4	12	0	23	6,2	194	125	70	2,52	43	1,4	0,2	76	0	0
147	0,89	0,88	1,91	1,25	131	146	82	2		0	0	5,2	5,3	1,4	6	14	0	34	3,8	790	120	70	2,52	44	1,1	5,2	91	0	0
148	0,98	1,35	1,29	1,7	100	86	89	2		0	0	11	3	3	10	22	0	39	12	521	130	80	2,3	39					
149	1	1,29	1,94	1,15	97	92	81	2,1		0	0	5,3	1,2	2,3	2	4	0	61	7,3	443	100	60	2,42	44	1,5	3	78	0	0
150	1,28	1,34	1,98	1	122	98	75	2,1		0	0	4,2	14,1	2,8	8	24	0	36	7,3	499	140	80	2,82	34	1,7	28	118	0	0
151	1,1	1,09	1,04	0,65	91	124	91	2,2		0	0	6,2	2,1	4,1	10,2	29,1	0	78	18	883	100	65	1,9	39	1,1	1	75	0	0

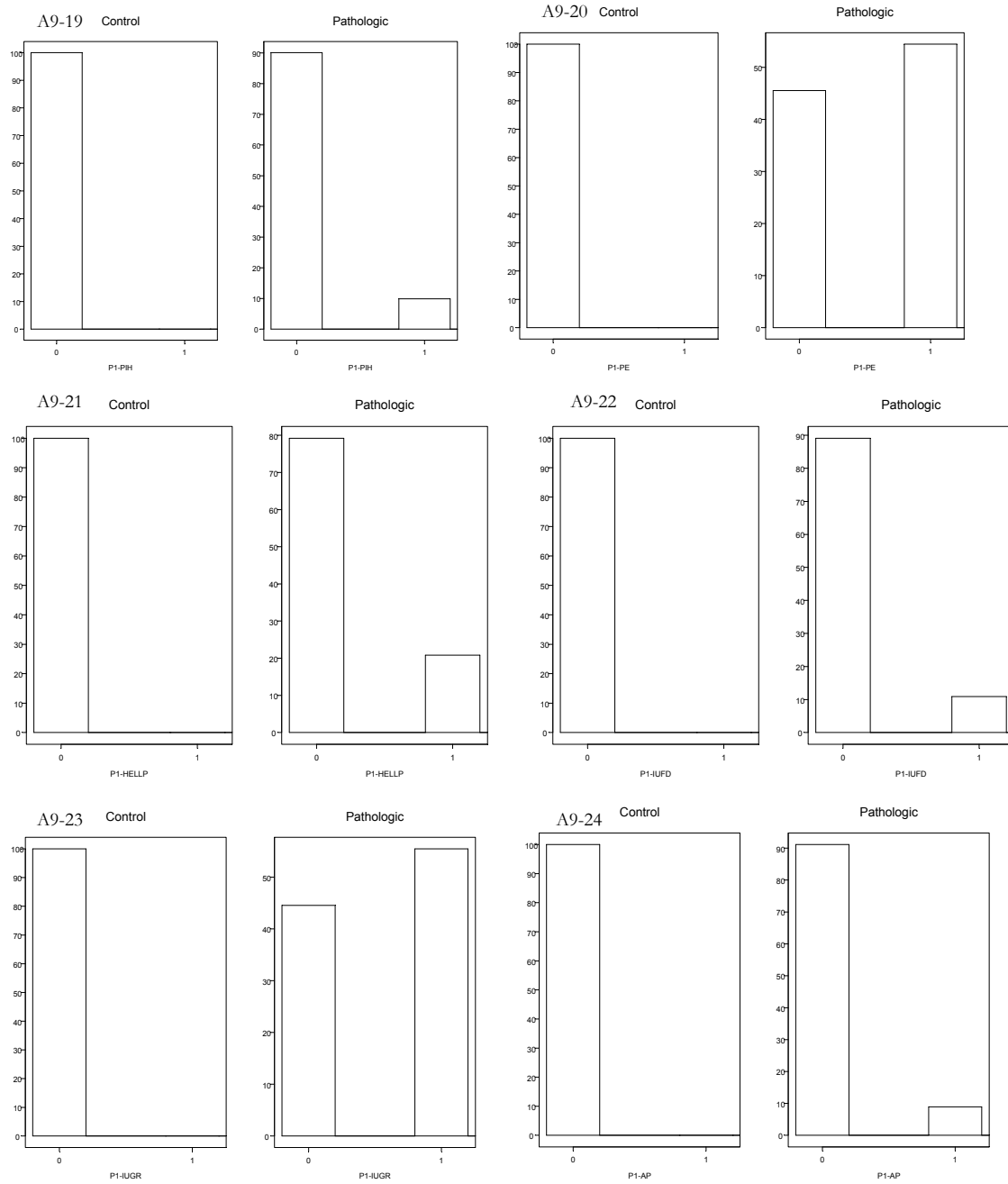
Annexe 9

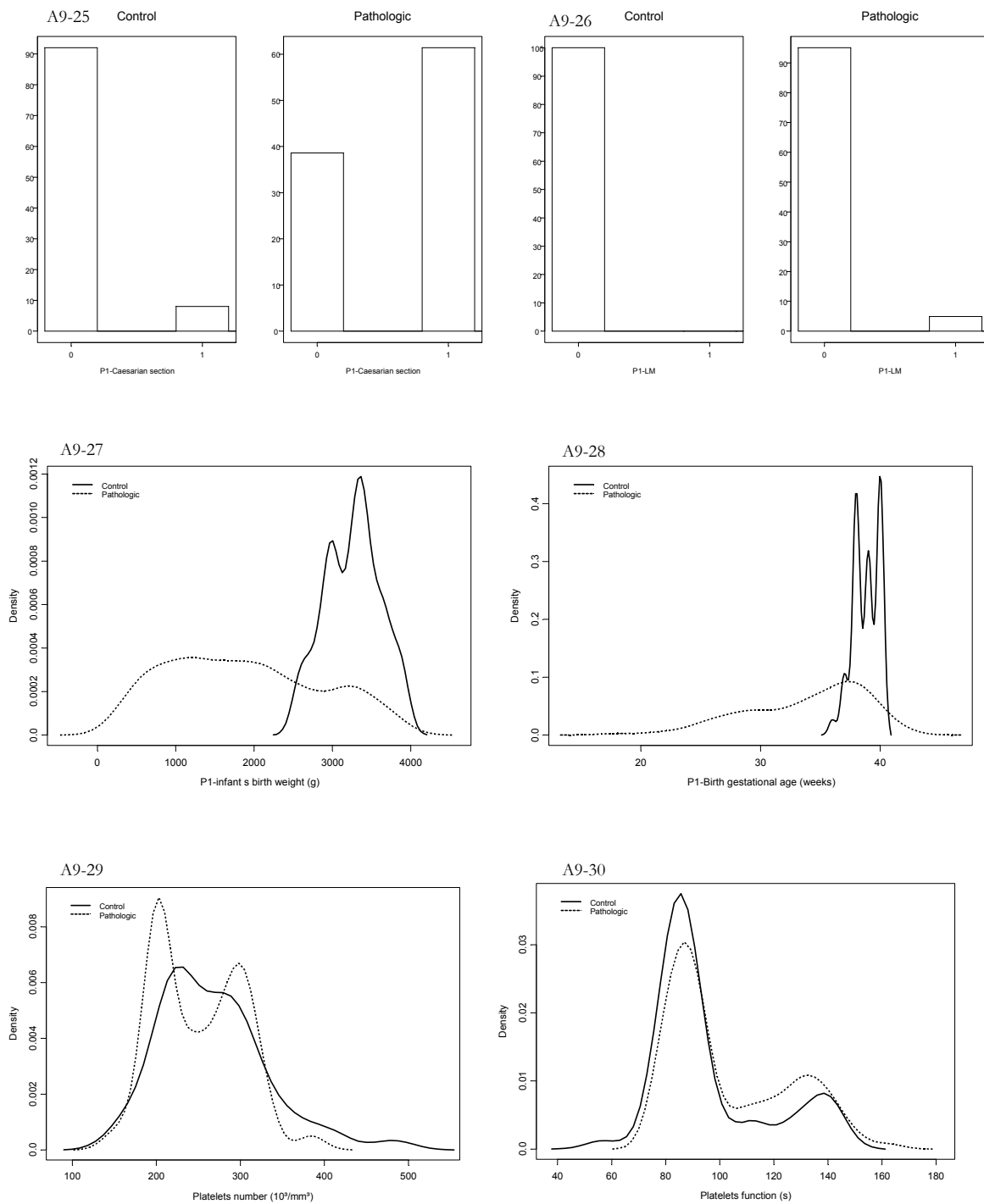
Ensemble des représentations graphiques de toutes les données en comparant pour chaque paramètre le groupe pathologique et le groupe contrôle

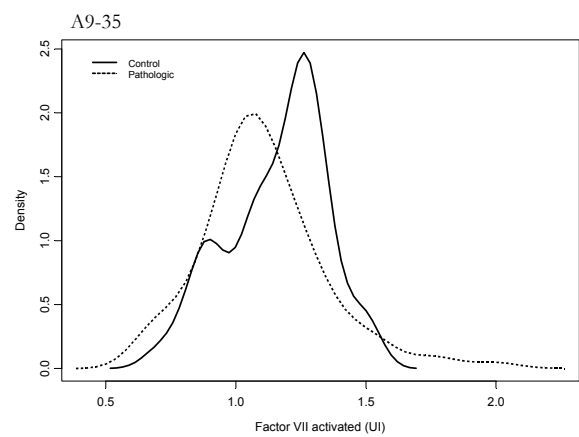
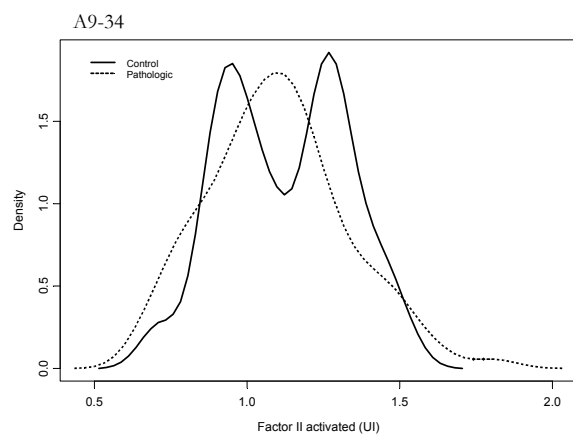
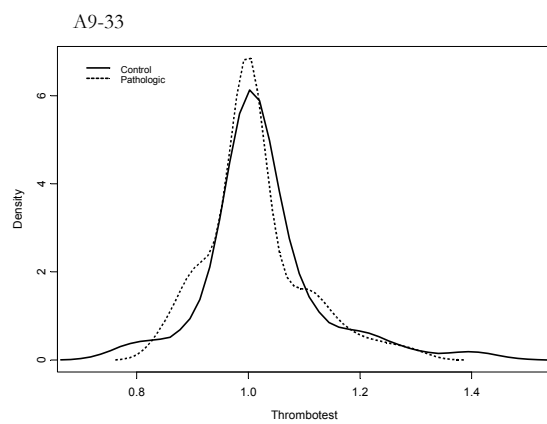
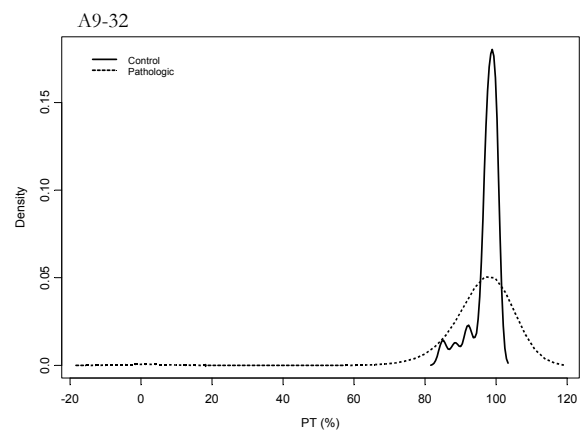
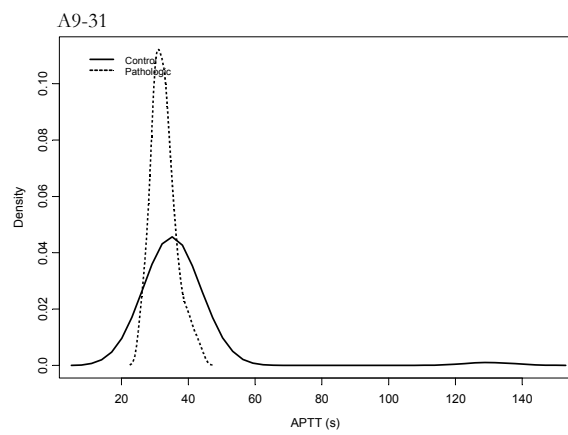


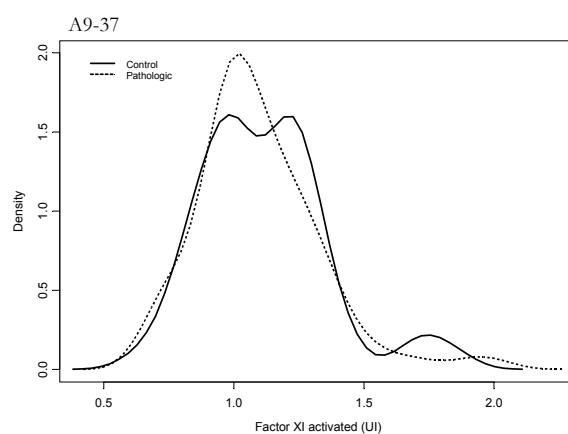
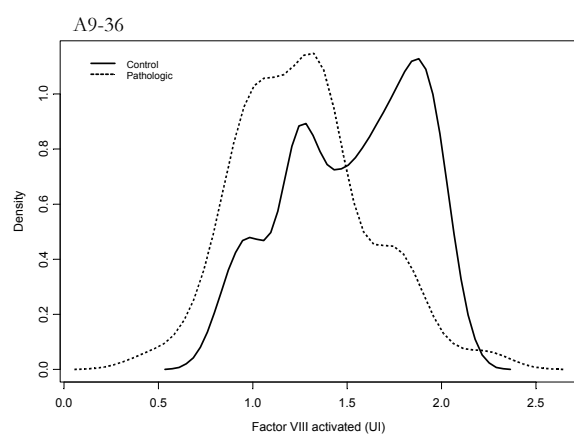


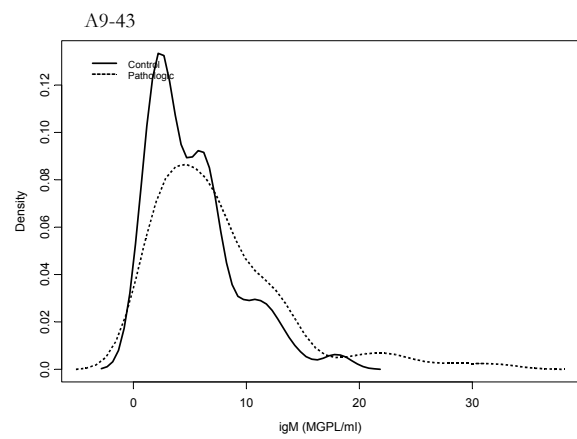
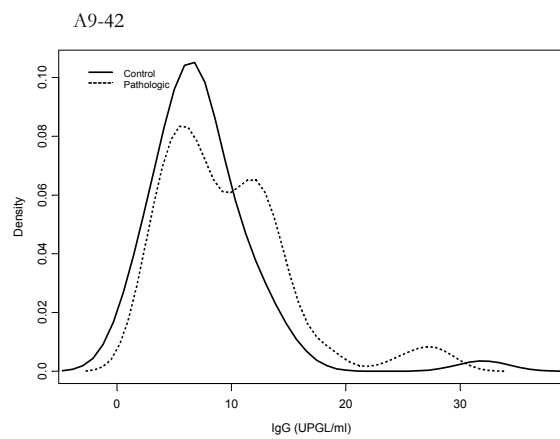
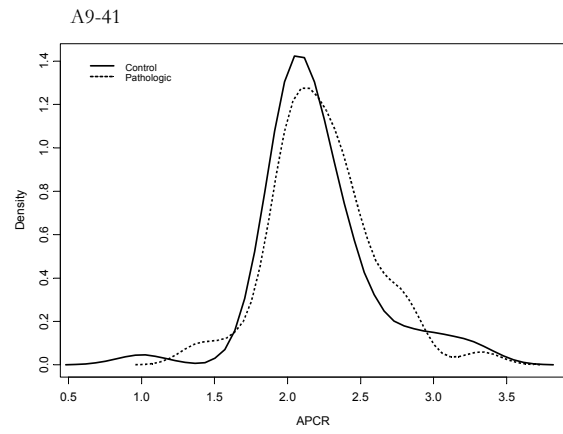
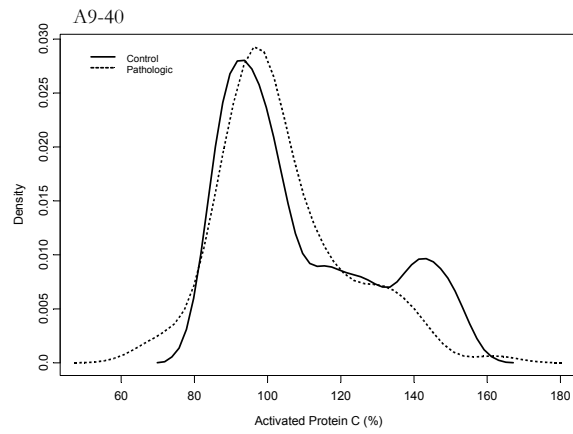
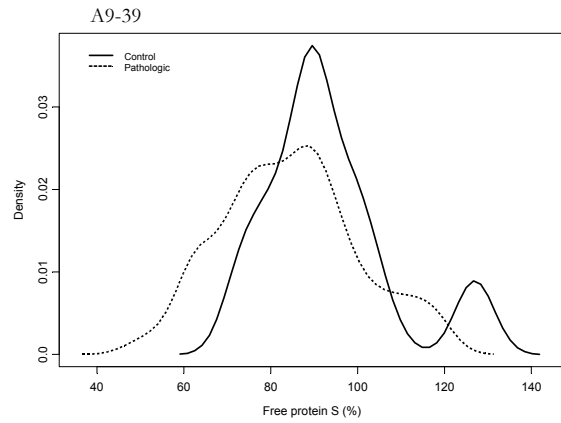
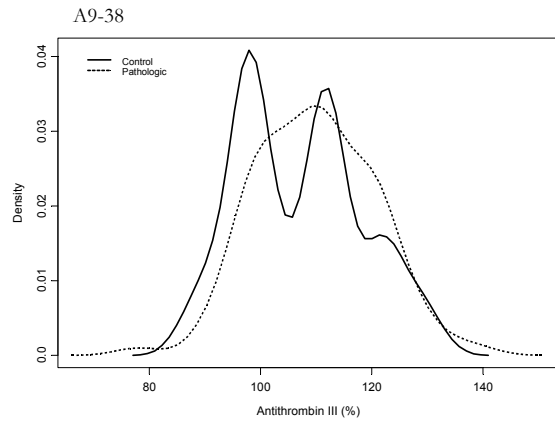


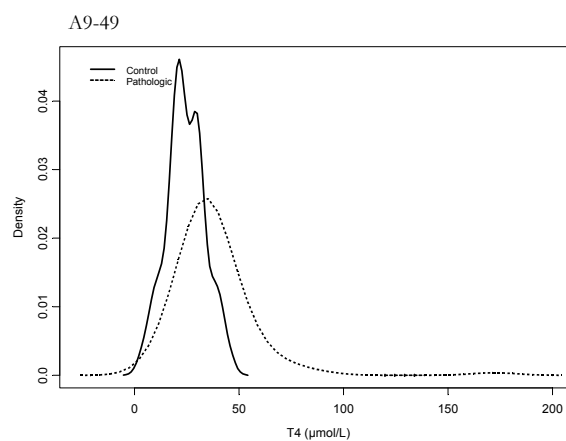
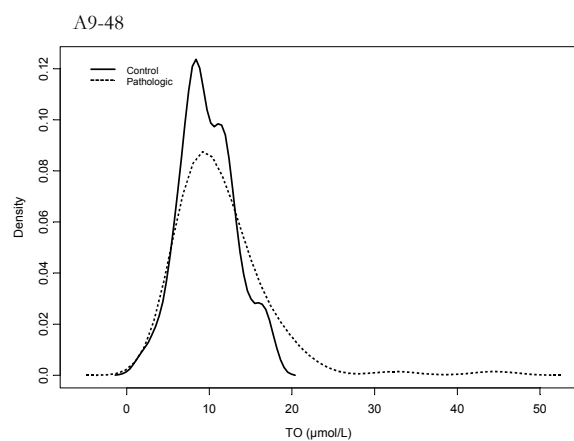
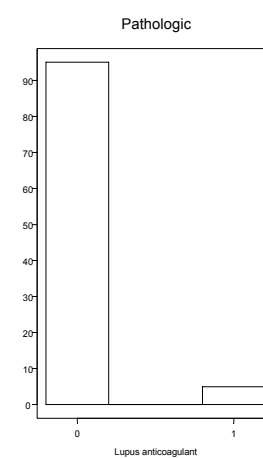
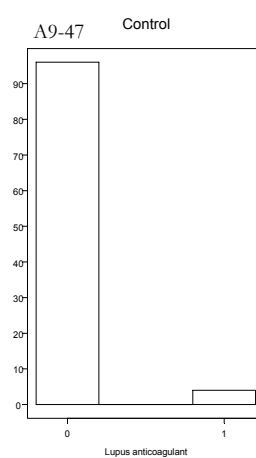
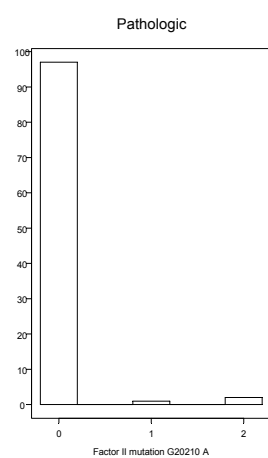
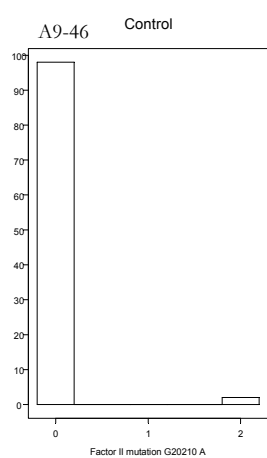
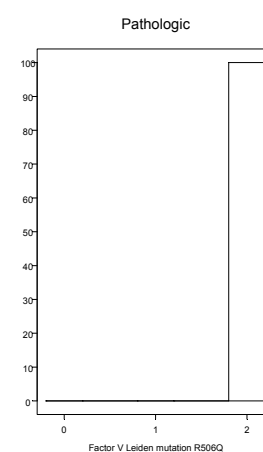
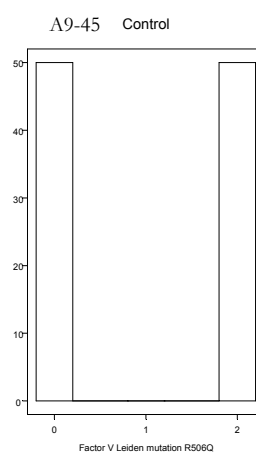
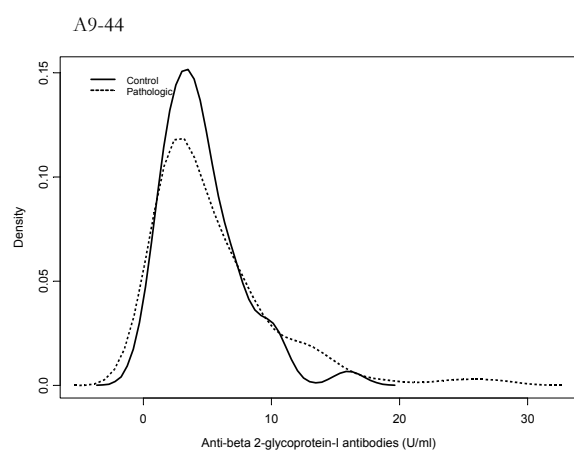


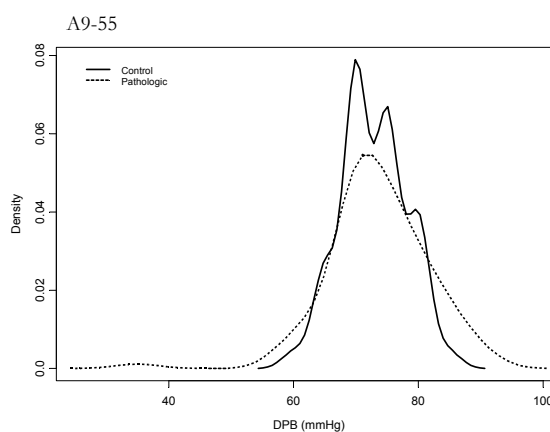
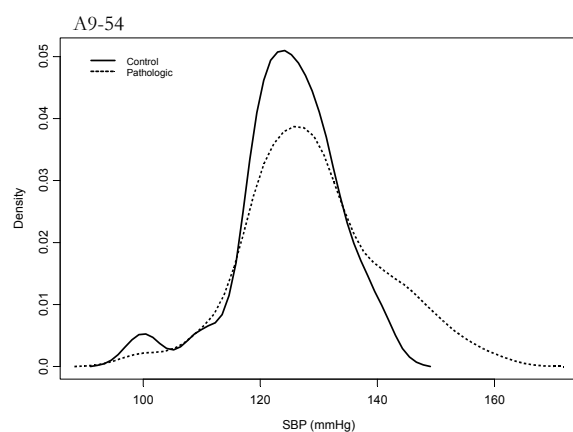
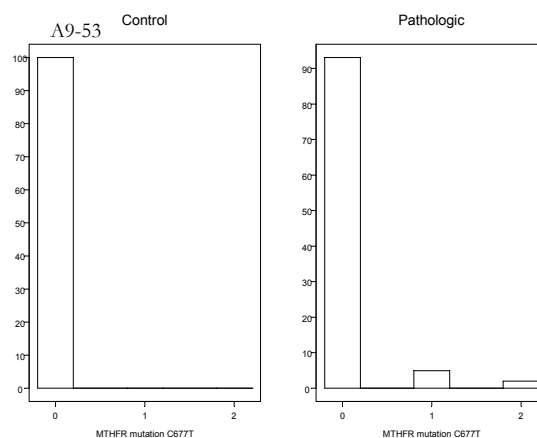
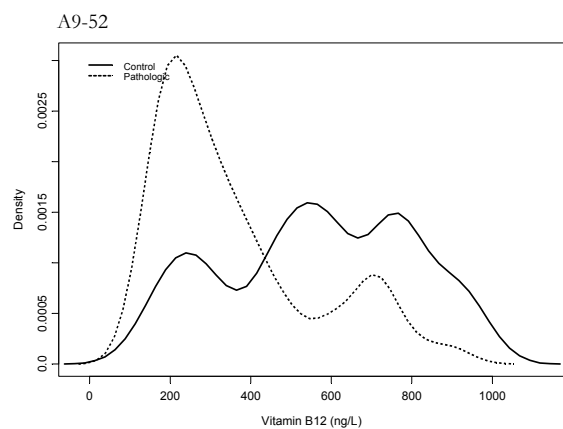
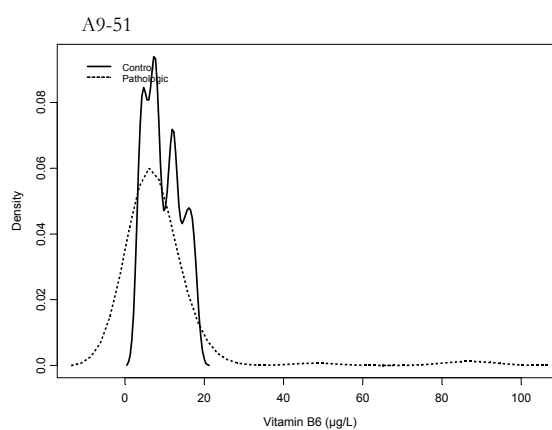
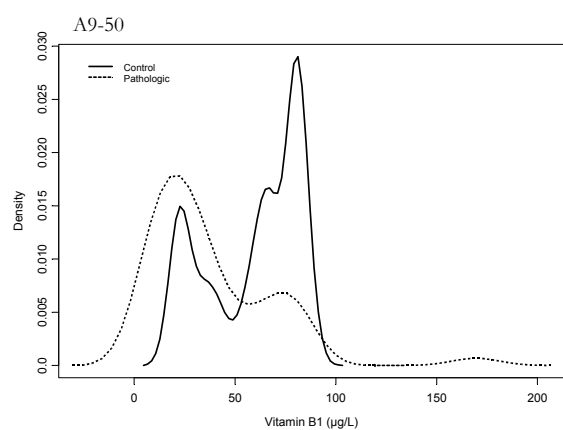


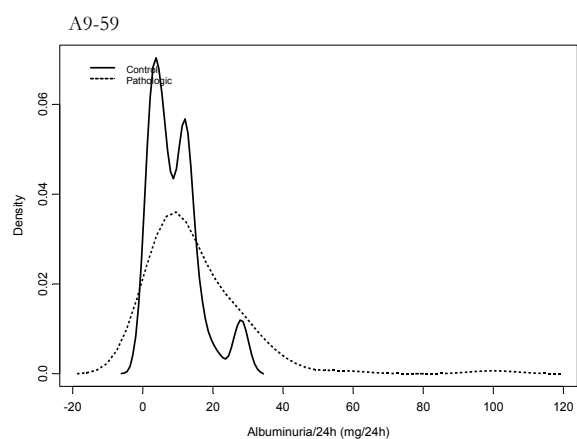
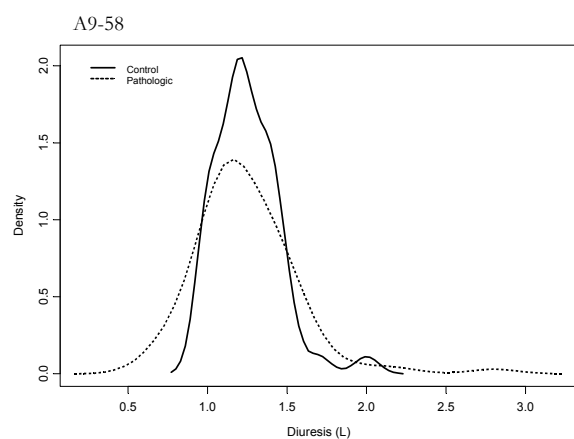
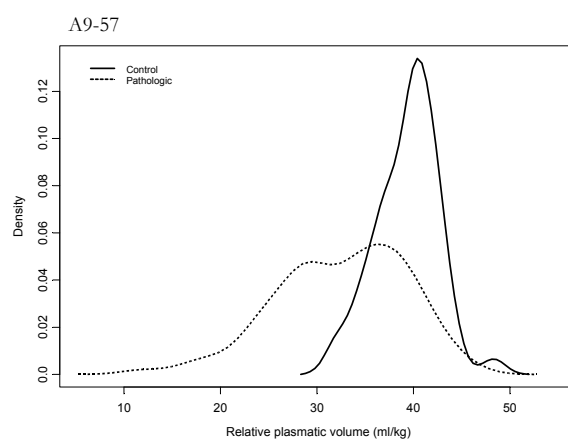
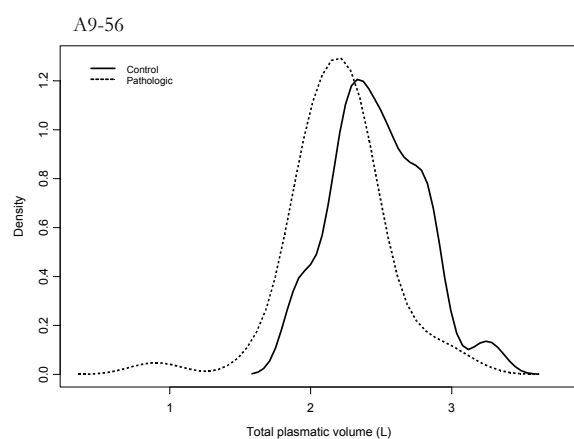


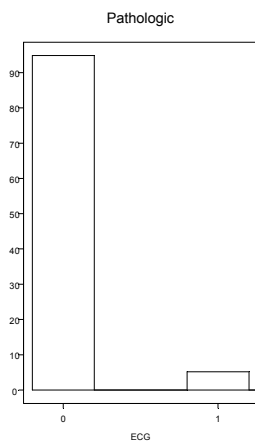
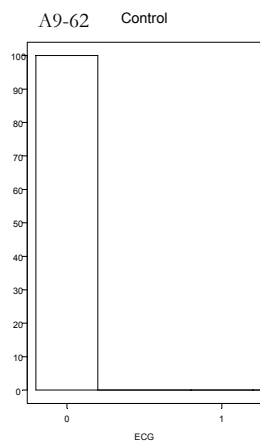
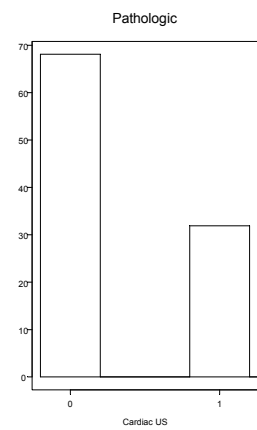
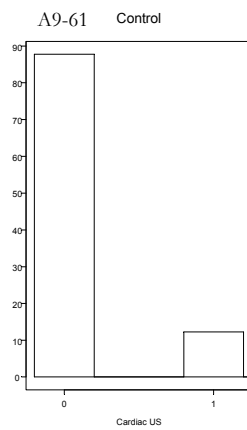
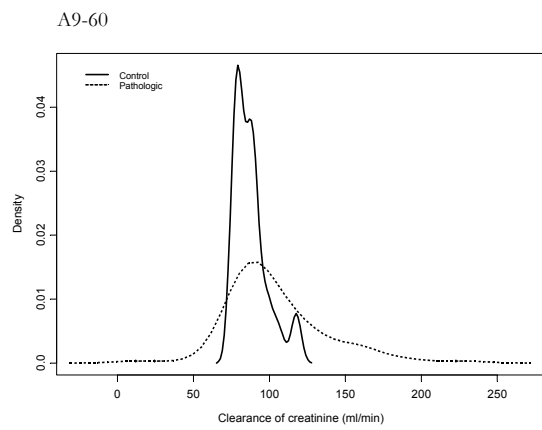












Annexe 10

Régression Logistique

Terrain maternel prédisposé chez les patientes pré-éclamptiques

Dr P. Emonts

Résumé des régressions logistiques

1^{ère} étape

Les variables d'appariement (age, parité et gestité) figurent dans toutes les analyses.
Les biologies sont exprimées en valeurs pures et non pas en logarithme.

Analyse I. Anamnèse

I.1 Modèle complet

Ce modèle reprend les variables d'appariement, BMI, diabète, HTA, thrombose, autres pathologies, tabagisme, PH diab, PH HTA, PH thrombose, PH emb pulm, MH diab, MH HTA, MH thrombose, MH emb pulm, avortement, fausse couche, poids naissance du 1^{er} bébé, césarienne 1^{er} bébé, âge gestationnel 1^{er} bébé, SBP et DBP.

Le modèle complet n'est pas valide car quasi-séparation complète.

The LOGISTIC Procedure

Informations sur le modèle

Data Set	WORK.EMONTS
Response Variable	groupe
Number of Response Levels	2
Model	binary logit
Optimization Technique	Fisher's scoring

Number of Observations Read	151
Number of Observations Used	149

Profil de réponse

Valeur ordonnée	groupe	Fréquence totale
1	1	99
2	0	50

Probability modeled is groupe=1.

NOTE: 2 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables.

État de convergence du modèle

Quasi-complete separation of data points detected.

AVERTISSEMENT: The maximum likelihood estimate may not exist.

AVERTISSEMENT: The LOGISTIC procedure continues in spite of the above warning. Results shown are based on the last maximum likelihood iteration. Validity of the model fit is questionable.

Statistiques d'ajustement du modèle

Critère	Coordonnée à l'origine et	
	Coordonnée à l'origine uniquement	covariables
AIC	192.140	105.464
SC	195.144	180.563
-2 Log L	190.140	55.464

Test de l'hypothèse nulle globale : BETA=0

Test	Khi 2	DF	Pr > Khi 2
Likelihood Ratio	134.6756	24	<.0001
Score	87.7809	24	<.0001
Wald	24.0883	24	0.4566

Analyse des estimations de la vraisemblance maximum

Paramètre	DF	Erreur		Khi 2 de Wald	Pr > Khi 2
		Estimation	std		
Intercept	1	-13.6650	14.8133	0.8510	0.3563
age	1	0.0168	0.0984	0.0291	0.8646
parity	1	8.4766	107.7	0.0062	0.9372
gestity	1	-7.7247	107.7	0.0051	0.9428
bmi	1	0.2379	0.1398	2.8961	0.0888
diab	1	-0.0927	3.8161	0.0006	0.9806
hta	1	-0.7313	1.6545	0.1954	0.6585
thromb	1	8.4277	52.3880	0.0259	0.8722
othpath	1	1.5354	2.8482	0.2906	0.5898
tobac	1	0.3063	0.7963	0.1479	0.7005
PHdiab	1	-0.4537	2.3245	0.0381	0.8453
PHhta	1	1.4363	0.9087	2.4986	0.1139
PHthromb	1	-4.1408	2.7331	2.2954	0.1298
PHpulmem	1	-9.2412	112.8	0.0067	0.9347
MHdiab	1	-2.3438	3.1054	0.5697	0.4504
MHhta	1	3.0124	1.4014	4.6204	0.0316
MHthromb	1	0.7196	2.2906	0.0987	0.7534
MHpulmem	1	9.3422	75.2635	0.0154	0.9012
abortion	1	7.2147	107.7	0.0045	0.9466
miscarr	1	7.3392	107.7	0.0046	0.9457
P1weight	1	-0.00551	0.00152	13.0771	0.0003
P1caes	1	1.3118	1.0762	1.4858	0.2229
P1gesage	1	0.3039	0.3420	0.7895	0.3743
sbp	1	0.2935	0.0988	8.8240	0.0030
dbp	1	-0.3651	0.1532	5.6827	0.0171

Estimations des rapports de cotes

Effet	Point Estimate	95% Limites de confiance de Wald	
age	1.017	0.838	1.233
parity	>999.999	<0.001	>999.999
gestity	<0.001	<0.001	>999.999
bmi	1.269	0.965	1.668
diab	0.911	<0.001	>999.999
hta	0.481	0.019	12.322
thromb	>999.999	<0.001	>999.999
othpath	4.643	0.017	>999.999
tobac	1.358	0.285	6.469
PHdiab	0.635	0.007	60.471
PHhta	4.205	0.708	24.960
PHthromb	0.016	<0.001	3.373
PHpulmem	<0.001	<0.001	>999.999
MHdiab	0.096	<0.001	42.210
MHhta	20.335	1.304	317.062
MHthromb	2.054	0.023	182.929
MHpulmem	>999.999	<0.001	>999.999
abortion	>999.999	<0.001	>999.999
miscarr	>999.999	<0.001	>999.999
P1weight	0.995	0.992	0.997
P1caes	3.713	0.450	30.603
P1gesage	1.355	0.693	2.649
sbp	1.341	1.105	1.628
dbp	0.694	0.514	0.937

Association des probabilités prédites et des réponses observées

Percent Concordant	97.3	Somers' D	0.947
Percent Discordant	2.6	Gamma	0.947
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.425
Pairs	4950	c	0.973

I.1 Modèle complet - forward

On effectue une sélection des variables pour connaître quelles sont celles qui sont les plus significatives.

The LOGISTIC Procedure

Informations sur le modèle

Data Set WORK.EMONTS
 Response Variable groupe
 Number of Response Levels 2
 Model binary logit
 Optimization Technique Fisher's scoring

Number of Observations Read 151
 Number of Observations Used 149

Profil de réponse

Valeur ordonnée	groupe	Fréquence totale
1	1	99
2	0	50

Probability modeled is groupe=1.

NOTE: 2 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables.

Forward Selection Procedure

Récapitulatif sur la sélection en avant

Étape	Effet supprimé	Nombre DF	Nombre dans	Khi 2 du score	Pr > Khi 2
1	P1weight	1	4	60.9655	<.0001
2	MHhta	1	5	12.1634	0.0005
3	sbp	1	6	6.5744	0.0103
4	dbp	1	7	5.3235	0.0210

Analyse des estimations de la vraisemblance maximum

Paramètre	DF	Erreur Estimation	Khi 2 std	de Wald	Pr > Khi 2
Intercept	1	1.2709	5.1766	0.0603	0.8061
age	1	-0.00368	0.0751	0.0024	0.9610
parity	1	0.6170	0.4901	1.5853	0.2080
gestity	1	-0.0275	0.3558	0.0060	0.9385
MHhta	1	2.7931	0.9136	9.3469	0.0022
P1weight	1	-0.00402	0.000781	26.5303	<.0001
sbp	1	0.1818	0.0616	8.6952	0.0032
dbp	1	-0.1847	0.0921	4.0172	0.0450

Estimations des rapports de cotes

Effet	Point Estimate	95% Limites de confiance de Wald
age	0.996	0.860 1.154
parity	1.853	0.709 4.843
gestity	0.973	0.484 1.954
MHhta	16.332	2.725 97.883
P1weight	0.996	0.994 0.998
sbp	1.199	1.063 1.353
dbp	0.831	0.694 0.996

Association des probabilités prédites et des réponses observées

Percent Concordant	95.2	Somers' D	0.905
Percent Discordant	4.7	Gamma	0.906
Percent Tied	0.1	Tau-a	0.406
Pairs	4950	c	0.953

Le meilleur modèle est donc celui où les variables mhhta, p1weight, sbp et dbp interviennent.

2^{ème} étape

Analyse II. Apport de la biologie

II.1 Modèles A + une biologie

Ces modèles reprennent les variables d'appariement, MH HTA, poids naissance du 1^{er} bébé, SBP, DBP et une biologie à la fois.

Les seules variables significatives sont :

fVIIIa (p=0.0022)

frprotS (p=0.028)

T4 (p=0.0169)

vitB1 (p=0.0062)

(voir modèles ci-dessous)

The LOGISTIC Procedure

Model Information

Data Set	WORK.EMONTS
Response Variable	groupe
Number of Response Levels	2
Model	binary logit
Optimization Technique	Fisher's scoring

Number of Observations Read	151
Number of Observations Used	149

Response Profile

Ordered Value	groupe	Total Frequency
1	1	99
2	0	50

Probability modeled is groupe=1.

NOTE: 2 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables.

Model Convergence Status

Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Model Fit Statistics

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates
AIC	192.140	82.541
SC	195.144	109.577
-2 Log L	190.140	64.541

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	125.5985	8	<.0001
Score	78.6062	8	<.0001
Wald	26.8091	8	0.0008

Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	DF	Standard Estimate	Wald Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	5.7446	6.1321	0.8776	0.3489
age	1	-0.0337	0.0861	0.1529	0.6958
parity	1	0.9620	0.5769	2.7808	0.0954
gestity	1	-0.2699	0.4061	0.4415	0.5064
MIHhta	1	3.2817	1.0677	9.4475	0.0021
PIweight	1	-0.00433	0.000941	21.1960	<.0001
sbp	1	0.2092	0.0709	8.7193	0.0031
dbp	1	-0.2129	0.1037	4.2105	0.0402
IVIIIa	1	-2.9501	0.9656	9.3349	0.0022

Odds Ratio Estimates			
Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	
age	0.967	0.817	1.145
parity	2.617	0.845	8.106
gestity	0.763	0.344	1.692
MIHhta	26.620	3.284	215.775
PIweight	0.996	0.994	0.998
sbp	1.233	1.073	1.416
dbp	0.808	0.660	0.991
IVIIIa	0.052	0.008	0.347

Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Percent Concordant	96.5	Somers' D	0.931
Percent Discordant	3.5	Gamma	0.931
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.418
Pairs	4950	c	0.965

The LOGISTIC Procedure

Model Information	
Data Set	WORK.EMONTS
Response Variable	groupe
Number of Response Levels	2
Model	binary logit
Optimization Technique	Fisher's scoring

Number of Observations Read	151
Number of Observations Used	150

Response Profile

Ordered Value	groupe	Total Frequency
1	1	100
2	0	50

Probability modeled is groupe=1.

NOTE: 1 observation was deleted due to missing values for the response or explanatory variables.

Model Convergence Status

Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Model Fit Statistics

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates
AIC	192.954	88.992
SC	195.965	116.088
-2 Log L	190.954	70.992

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	119.9623	8	<.0001
Score	75.6121	8	<.0001
Wald	29.0025	8	0.0003

Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	DF	Standard Estimate	Wald Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	1.2927	5.5492	0.0543	0.8158
age	1	0.0390	0.0808	0.2330	0.6293
parity	1	0.7841	0.5059	2.4020	0.1212
gestity	1	-0.2640	0.3744	0.4971	0.4808
MIHhta	1	2.9055	1.0059	8.3434	0.0039
PIweight	1	-0.00409	0.000814	25.2964	<.0001
sbp	1	0.2005	0.0660	9.2241	0.0024
dbp	1	-0.1655	0.0926	3.1939	0.0739
frprotS	1	-0.0516	0.0235	4.8265	0.0280

Odds Ratio Estimates			
Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	
age	1.040	0.888	1.218
parity	2.190	0.813	5.905
gestity	0.768	0.369	1.600
MIHhta	18.275	2.545	131.247
PIweight	0.996	0.994	0.998
sbp	1.222	1.074	1.391
dbp	0.847	0.707	1.016
frprotS	0.950	0.907	0.994

Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Percent Concordant	95.8	Somers' D	0.917
Percent Discordant	4.1	Gamma	0.918
Percent Tied	0.1	Tau-a	0.410
Pairs	5000	c	0.959

The LOGISTIC Procedure

Model Information	
Data Set	WORK.EMONTS
Response Variable	groupe
Number of Response Levels	2
Model	binary logit
Optimization Technique	Fisher's scoring

Number of Observations Read	151
Number of Observations Used	149

Response Profile

Ordered Value	groupe	Total Frequency
1	1	99
2	0	50

Probability modeled is groupe=1.

NOTE: 2 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables.

Model Convergence Status

Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Model Fit Statistics

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates
AIC	192.140	83.438
SC	195.144	110.473
-2 Log L	190.140	65.438

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	124.7021	8	<.0001
Score	78.5252	8	<.0001
Wald	26.8292	8	0.0008

Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	DF	Standard Estimate	Wald Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	-2.3723	6.0262	0.1550	0.6938
age	1	-0.0112	0.0846	0.0176	0.8945
parity	1	0.6106	0.5540	1.2151	0.2703
gestity	1	-0.1011	0.3720	0.0738	0.7859
MIHhta	1	2.2533	0.9971	5.1068	0.0238
PIweight	1	-0.00393	0.000860	20.9000	<.0001
sbp	1	0.1806	0.0632	8.1571	0.0043
dbp	1	-0.1680	0.0847	3.9296	0.0474
T4	1	0.0941	0.0394	5.7029	0.0169

Odds Ratio Estimates			
Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	
age	0.989	0.838	1.167
parity	1.842	0.622	5.454
gestity	0.904	0.436	1.874
MIHhta	9.519	1.348	67.191
PIweight	0.996	0.994	0.998
sbp	1.198	1.058	1.356
dbp	0.845	0.716	0.998
T4	1.099	1.017	1.187

Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Percent Concordant	96.3	Somers' D	0.927
Percent Discordant	3.6	Gamma	0.927
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.416
Pairs	4950	c	0.963

The LOGISTIC Procedure

Model Information	
Data Set	WORK.EMONTS
Response Variable	groupe
Number of Response Levels	2
Model	binary logit
Optimization Technique	Fisher's scoring

Number of Observations Read	151
Number of Observations Used	149

Response Profile

Ordered Value	groupe	Total Frequency
1	1	99
2	0	50

Probability modeled is groupe=1.

NOTE: 2 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables.

Model Convergence Status

Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Model Fit Statistics

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates
AIC	192.140	83.966
SC	195.144	111.002
-2 Log L	190.140	65.966

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	124.1735	8	<.0001
Score	78.6220	8	<.0001
Wald	28.3465	8	0.0004

Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	DF	Standard Estimate	Wald Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	2.4239	5.7045	0.1806	0.6709
age	1	-0.0203	0.0891	0.0520	0.8197
parity	1	0.6864	0.5351	1.6451	0.1996
gestity	1	-0.0726	0.4237	0.0294	0.8639
MHhta	1	3.5132	1.0860	10.4657	0.0012
P1weight	1	-0.00392	0.000810	23.4308	<.0001
sbp	1	0.1816	0.0651	7.7780	0.0053
dbp	1	-0.1761	0.0977	3.2494	0.0715
vitB1	1	-0.0359	0.0131	7.5050	0.0062

Odds Ratio Estimates			
Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	
age	0.980	0.823	1.167
parity	1.987	0.696	5.670
gestity	0.930	0.405	2.134
MHhta	33.556	3.994	281.936
P1weight	0.996	0.995	0.998
sbp	1.199	1.055	1.362
dbp	0.839	0.692	1.015
vitB1	0.965	0.940	0.990

Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Percent Concordant	96.4	Somers' D	0.928
Percent Discordant	3.6	Gamma	0.928
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.417
Pairs	4950	c	0.964

II.2 Modèle AB complet

Ce modèle reprend les variables d'appariement, MH HTA, poids naissance du 1^{er} bébé, SBP, DBP et toutes les biologiques.

The LOGISTIC Procedure

Model Information

Data Set	WORK.EMONTS
Response Variable	groupe
Number of Response Levels	2
Model	binary logit
Optimization Technique	Fisher's scoring

Number of Observations Read	151
Number of Observations Used	141

Response Profile

Ordered Value	groupe	Total Frequency
1	1	94
2	0	47

Probability modeled is groupe=1.

NOTE: 10 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables.

Model Convergence Status

Complete separation of data points detected.

WARNING: The maximum likelihood estimate does not exist.

WARNING: The LOGISTIC procedure continues in spite of the above warning. Results shown are based on the last maximum likelihood iteration. Validity of the model fit is questionable.

Model Fit Statistics

Criterion	Intercept and Covariates	
	Intercept Only	
AIC	181.497	68.639
SC	184.446	168.896
-2 Log L	179.497	0.639

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	178.8584	33	<.0001
Score	95.6858	33	<.0001
Wald	5.9468	33	1.0000

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	DF	Standard		Wald	
		Estimate	Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	218.3	213.9	1.0415	0.3075
age	1	-0.3551	1.6977	0.0438	0.8343
parity	1	7.8732	11.6469	0.4570	0.4990
gestity	1	-4.9726	11.7632	0.1787	0.6725
MHhta	1	6.6468	14.1945	0.2193	0.6396
Plweight	1	-0.0156	0.00886	3.1086	0.0779
sbp	1	1.2151	1.3200	0.8474	0.3573
dbp	1	-0.4644	1.7802	0.0680	0.7942
platnb	1	-0.0580	0.0982	0.3494	0.5544
platfct	1	-0.00242	0.2668	0.0001	0.9928
APTT	1	-1.1133	1.6723	0.4432	0.5056
PT	1	-1.8770	1.9740	0.9042	0.3417
throtest	1	-32.4688	47.7918	0.4616	0.4969
fIIa	1	-17.8506	24.5669	0.5280	0.4675
fVIIa	1	-3.7530	63.3896	0.0035	0.9528
fVIIIa	1	-9.4036	14.5523	0.4176	0.5182
fXIa	1	11.4698	25.7461	0.1985	0.6560
athromb3	1	0.1974	0.7407	0.0710	0.7898
actprotC	1	-0.0340	0.3106	0.0120	0.9129
frprotS	1	-0.2380	0.5014	0.2253	0.6350
APCR	1	5.4949	24.0523	0.0522	0.8193
fIIImutho	1	-52.5164	152.5	0.1186	0.7306
fIIImuthe	1	5.7725	49.0907	0.0138	0.9064
lupusac	1	-19.9779	64.4656	0.0960	0.7566
IgG	1	-0.6328	1.3960	0.2055	0.6503
igM	1	1.5037	1.4592	1.0620	0.3028
abeta2	1	-1.9060	2.7548	0.4787	0.4890
TO	1	-1.2282	2.8858	0.1811	0.6704
T4	1	0.7122	0.8179	0.7583	0.3839
MTHFRrho	1	-11.7393	83.0187	0.0200	0.8875
MTHFRhe	1	-9.8241	114.5	0.0074	0.9316
vitB1	1	-0.1239	0.2351	0.2775	0.5983
vitB6	1	1.0993	1.7264	0.4054	0.5243
vitB12	1	-0.0116	0.0305	0.1452	0.7032

Odds Ratio Estimates

Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	
age	0.701	0.025	19.536
parity	>999.999	<0.001	>999.999
gestity	0.007	<0.001	>999.999
MHhta	770.308	<0.001	>999.999

PIweight	0.985	0.968	1.002
sbp	3.371	0.254	44.806
dbp	0.629	0.019	20.591
platinb	0.944	0.778	1.144
platfct	0.998	0.591	1.683
APTT	0.328	0.012	8.709
PT	0.153	0.003	7.329
throtest	<0.001	<0.001	>999.999
fIIa	<0.001	<0.001	>999.999
fVIIa	0.023	<0.001	>999.999
fVIIIa	<0.001	<0.001	>999.999
fXIa	>999.999	<0.001	>999.999
athromb3	1.218	0.285	5.203
actprotC	0.967	0.526	1.777
frprotS	0.788	0.295	2.106
APCR	243.449	<0.001	>999.999
fIIImutho	<0.001	<0.001	>999.999
fIIImuthe	321.328	<0.001	>999.999
lupusac	<0.001	<0.001	>999.999
IgG	0.531	0.034	8.194
igM	4.498	0.258	78.544
abeta2	0.149	<0.001	32.897
TO	0.293	0.001	83.746
T4	2.038	0.410	10.127
MTHFRrho	<0.001	<0.001	>999.999
MTHFRhe	<0.001	<0.001	>999.999
vitB1	0.884	0.557	1.401
vitB6	3.002	0.102	88.488
vitB12	0.988	0.931	1.049

Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Percent Concordant	91.5	Somers' D	0.915
Percent Discordant	0.0	Gamma	1.000
Percent Tied	8.5	Tau-a	0.410
Pairs	4418	c	0.957

Ce modèle n'est à nouveau pas valide car séparation complète.

II.3 Stepwise

La sélection permet de déterminer quelles sont les variables significatives.

The LOGISTIC Procedure

Model Information

Data Set	WORK.EMONTs
Response Variable	groupe
Number of Response Levels	2
Model	binary logit
Optimization Technique	Fisher's scoring

Number of Observations Read	151
Number of Observations Used	141

Response Profile

Ordered Value	groupe	Total Frequency
1	1	94
2	0	47

Probability modeled is groupe=1.

NOTE: 10 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables.

Stepwise Selection Procedure

The following effects will be included in each model:

Intercept age parity gestity MHhta P1weight sbp dbp

Summary of Stepwise Selection

Step	Effect		Number DF	Score		Wald	
	Entered	Removed		In	Chi-Square	Chi-Square	Pr > ChiSq
1	fVIIIa	1	8	11.3623			0.0007
2	vitB1	1	9	7.7576			0.0053
3	T4	1	10	7.0515			0.0079
4	fVIIIa	1	9		3.3724		0.0663

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	DF	Standard		Wald	
		Estimate	Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	1.8949	8.0019	0.0561	0.8128
age	1	-0.1193	0.1219	0.9580	0.3277
parity	1	1.1761	0.8001	2.1606	0.1416
gestity	1	-0.3892	0.5442	0.5115	0.4745
MHhta	1	3.4005	1.3807	6.0658	0.0138
P1weight	1	-0.00475	0.00128	13.8390	0.0002
sbp	1	0.2158	0.0821	6.9069	0.0086
dbp	1	-0.1920	0.1000	3.6864	0.0549
T4	1	0.1327	0.0530	6.2733	0.0123
vitB1	1	-0.0598	0.0197	9.1888	0.0024

Odds Ratio Estimates

Effect	Point		95% Wald Confidence Limits
	Estimate		
age	0.888	0.699	1.127
parity	3.242	0.676	15.553
gestity	0.678	0.233	1.969
MHhta	29.979	2.002	448.808
P1weight	0.995	0.993	0.998
sbp	1.241	1.056	1.458
dbp	0.825	0.678	1.004
T4	1.142	1.029	1.267
vitB1	0.942	0.906	0.979

Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Percent Concordant	98.2	Somers' D	0.965
Percent Discordant	1.7	Gamma	0.965
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.432
Pairs	4418	c	0.982

Analyse III. Apport de la clinique

III.1 Modèles AB + un examen clinique

Ces modèles reprennent les variables d'appariement, MH HTA, poids naissance du 1^{er} bébé, SBP, DBP, T4, vitamines B1 et un examen clinique à la fois.

Les variables significatives sont :

tplasvol (p=0.0200)

rplasvol (p=0.0029)

The LOGISTIC Procedure

Model Information

Data Set WORK.EMONTS
 Response Variable groupe
 Number of Response Levels 2
 Model binary logit
 Optimization Technique Fisher's scoring

Number of Observations Read 151
 Number of Observations Used 139

Response Profile

Ordered Value	groupe	Total Frequency
1	1	89
2	0	50

Probability modeled is groupe=1.

NOTE: 12 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables.

Model Convergence Status

Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Model Fit Statistics

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates
AIC	183.604	59.152
SC	186.539	91.431
-2 Log L	181.604	37.152

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	144.4524	10	<.0001
Score	84.5361	10	<.0001
Wald	19.1400	10	0.0385

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	DF	Standard Estimate	Wald Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	6.8232	10.2041	0.4471	0.5037
age	1	-0.1457	0.1464	0.9914	0.3194
parity	1	1.9494	0.9714	4.0271	0.0448
gestity	1	-0.7985	0.6350	1.5812	0.2086
MHhta	1	3.8717	1.8550	4.3564	0.0369
Plweight	1	-0.00489	0.00128	14.5696	0.0001
sbp	1	0.2750	0.1012	7.3861	0.0066
dbp	1	-0.1664	0.1070	2.4168	0.1200
T4	1	0.1106	0.0549	4.0650	0.0438
vitB1	1	-0.0521	0.0217	5.7456	0.0165

tplasvol	1	-5.5987	2.4057	5.4162	0.0200
The LOGISTIC Procedure					
Odds Ratio Estimates					
Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits			
age	0.864	0.649	1.152		
parity	7.024	1.047	47.146		
gestity	0.450	0.130	1.562		
MHhta	48.023	1.266	>999.999		
P1weight	0.995	0.993	0.998		
sbp	1.317	1.080	1.605		
dbp	0.847	0.687	1.044		
T4	1.117	1.003	1.244		
vitB1	0.949	0.910	0.991		
tplasvol	0.004	<0.001	0.413		
Association of Predicted Probabilities and Observed Responses					
Percent Concordant	98.7	Somers' D	0.975		
Percent Discordant	1.2	Gamma	0.976		
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.453		
Pairs	4450	c	0.988		
The LOGISTIC Procedure					
Model Information					
Data Set	WORK.EMONTS				
Response Variable	groupe				
Number of Response Levels	2				
Model	binary logit				
Optimization Technique	Fisher's scoring				
Number of Observations Read	151				
Number of Observations Used	139				
Response Profile					
Ordered Value	groupe	Total Frequency			
1	1	89			
2	0	50			
Probability modeled is groupe=1.					
NOTE: 12 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables.					
Model Convergence Status					
Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.					
Model Fit Statistics					
	Intercept Only		Intercept and Covariates		
Criterion					
AIC	183.604		48.997		
SC	186.539		81.276		
-2 Log L	181.604		26.997		
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0					
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq		
Likelihood Ratio	154.6077	10	<.0001		
Score	86.9006	10	<.0001		
Wald	13.0348	10	0.2217		
Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	DF	Standard Estimate	Wald Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	48.0907	21.9201	4.8132	0.0282
age	1	-0.0551	0.1720	0.1027	0.7486
parity	1	0.9508	1.2166	0.6108	0.4345
gestity	1	-0.1908	0.9877	0.0373	0.8468
MHhta	1	5.6696	2.3965	5.5968	0.0180
P1weight	1	-0.00642	0.00201	10.1697	0.0014
sbp	1	0.1223	0.1180	1.0750	0.2998
dbp	1	-0.3202	0.1980	2.6143	0.1059
T4	1	0.2252	0.1010	4.9657	0.0259
vitB1	1	-0.0511	0.0270	3.5824	0.0584
tplasvol	1	-0.6799	0.2286	8.8488	0.0029

The LOGISTIC Procedure

Odds Ratio Estimates

Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	
age	0.946	0.675	1.326
parity	2.588	0.238	28.085
gestity	0.826	0.119	5.726
MHhta	289.931	2.645	>999.999
P1weight	0.994	0.990	0.998
sbp	1.130	0.897	1.424
dbp	0.726	0.492	1.070
T4	1.253	1.027	1.527
vitB1	0.950	0.901	1.002
rplasvol	0.507	0.324	0.793

Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Percent Concordant	99.4	Somers' D	0.989
Percent Discordant	0.6	Gamma	0.989
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.459
Pairs	4450	c	0.994

III.2 Modèle ABC complet

The LOGISTIC Procedure

Model Information

Data Set	WORK.EMONTS
Response Variable	groupe
Number of Response Levels	2
Model	binary logit
Optimization Technique	Fisher's scoring

Number of Observations Read	151
Number of Observations Used	122

Response Profile

Ordered Value	groupe	Total Frequency
1	1	75
2	0	47

Probability modeled is groupe=1.

NOTE: 29 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables.

Model Convergence Status

Complete separation of data points detected.

WARNING: The maximum likelihood estimate does not exist.

WARNING: The LOGISTIC procedure continues in spite of the above warning. Results shown are based on the last maximum likelihood iteration. Validity of the model fit is questionable.

Model Fit Statistics

Criterion	Intercept and Covariates	
	Intercept Only	
AIC	164.644	36.936
SC	167.448	84.604
-2 Log L	162.644	2.936

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	159.7080	16	<.0001
Score	82.2348	16	<.0001
Wald	5.8398	16	0.9897

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	DF	Standard Estimate	Wald Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	604.2	352.6	2.9361	0.0866
age	1	-1.0741	0.6309	2.8986	0.0887
parity	1	28.0356	14.9979	3.4943	0.0616
gestity	1	-10.1929	5.9975	2.8884	0.0892
MHhta	1	73.5390	37.1381	3.9210	0.0477
P1weight	1	-0.0564	0.0267	4.4816	0.0343
sbp	1	-1.5560	1.2227	1.6193	0.2032
dbp	1	0.5791	1.0136	0.3264	0.5678
T4	1	3.2694	1.5535	4.4292	0.0353
vitB1	1	-1.2163	0.6190	3.8615	0.0494
tplasvol	1	-63.1486	31.5042	4.0178	0.0450
rplasvol	1	-6.8445	3.5741	3.6672	0.0555
diuresis	1	28.7415	23.6361	1.4787	0.2240
albuminu	1	3.2248	1.7438	3.4200	0.0644
cleacrea	1	0.2631	0.2848	0.8537	0.3555
ECG	1	95.6132	104.0	0.8460	0.3577
cardUS	1	-34.1652	17.4450	3.8355	0.0502

Odds Ratio Estimates

Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits
age	0.342	0.099 1.176
parity	>999.999	0.257 >999.999
gestity	<0.001	<0.001 4.768
MHhta	>999.999	2.116 >999.999
P1weight	0.945	0.897 0.996
sbp	0.211	0.019 2.318
dbp	1.784	0.245 13.011
T4	26.295	1.252 552.331
vitB1	0.296	0.088 0.997
tplasvol	<0.001	<0.001 0.246
rplasvol	0.001	<0.001 1.174
diuresis	>999.999	<0.001 >999.999
albuminu	25.147	0.825 766.965
cleacrea	1.301	0.745 2.273
ECG	>999.999	<0.001 >999.999
cardUS	<0.001	<0.001 1.027

Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Percent Concordant	95.7	Somers' D	0.957
Percent Discordant	0.0	Gamma	1.000
Percent Tied	4.3	Tau-a	0.457
Pairs	3525	c	0.979

Ce modèle n'est pas valide car séparation complète.

III.3 Stepwise

Une sélection permet de déterminer quelles sont les variables significatives.

The LOGISTIC Procedure

Model Information

Data Set WORK.EMONTS
 Response Variable groupe
 Number of Response Levels 2
 Model binary logit
 Optimization Technique Fisher's scoring

Number of Observations Read 151
 Number of Observations Used 122

Response Profile

Ordered Value	groupe	Total Frequency
1	1	75
2	0	47

Probability modeled is groupe=1.

NOTE: 29 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables.

Stepwise Selection Procedure

The following effects will be included in each model:

Intercept age parity gestity MHhta P1weight sbp dbp T4 vitB1

Summary of Stepwise Selection

Step	Effect Entered	Effect Removed	Number DF	Score In	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
1	rplasvol		10	13.2948		0.0003
2	tplasvol		11	3.9120		0.0479
3		tplasvol	10		2.7420	0.0977

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	DF	Standard Estimate	Wald Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	43.5237	22.0921	3.8813	0.0488
age	1	-0.0378	0.1723	0.0482	0.8263
parity	1	0.9392	1.2675	0.5491	0.4587
gestity	1	-0.2436	1.0840	0.0505	0.8222
MHhta	1	5.1864	2.4670	4.4196	0.0355
P1weight	1	-0.00613	0.00196	9.7785	0.0018
sbp	1	0.1172	0.1163	1.0156	0.3136
dbp	1	-0.2837	0.2095	1.8343	0.1756
T4	1	0.2028	0.1016	3.9856	0.0459
vitB1	1	-0.0454	0.0272	2.7879	0.0950
rplasvol	1	-0.6364	0.2301	7.6527	0.0057

Odds Ratio Estimates			
Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	
age	0.963	0.687	1.350
parity	2.558	0.213	30.673
gestity	0.784	0.094	6.560
MHhta	178.827	1.421	>999.999
P1weight	0.994	0.990	0.998
sbp	1.124	0.895	1.412
dbp	0.753	0.499	1.135
T4	1.225	1.004	1.495
vitB1	0.956	0.906	1.008
rplasvol	0.529	0.337	0.831

Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Percent Concordant	99.3	Somers' D	0.986
Percent Discordant	0.7	Gamma	0.986
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.471
Pairs	3525	c	0.993

The LOGISTIC Procedure

Model Information

Data Set	WORK.EMONTS
Response Variable	groupe
Number of Response Levels	2
Model	binary logit
Optimization Technique	Fisher's scoring

Number of Observations Read	151
Number of Observations Used	139

Response Profile

Ordered Value	groupe	Total Frequency
1	1	89
2	0	50

Probability modeled is groupe=1.

NOTE: 12 observations were deleted due to missing values for the response or explanatory variables.

Model Convergence Status

Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Model Fit Statistics

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates
AIC	183.604	48.997
SC	186.539	81.276
-2 Log L	181.604	26.997

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	154.6077	10	<.0001
Score	86.9006	10	<.0001
Wald	13.0348	10	0.2217

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	DF	Standard Estimate	Wald Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	48.0907	21.9201	4.8132	0.0282
age	1	-0.0551	0.1720	0.1027	0.7486
parity	1	0.9508	1.2166	0.6108	0.4345
gestity	1	-0.1908	0.9877	0.0373	0.8468
MHhta	1	5.6696	2.3965	5.5968	0.0180
P1weight	1	-0.00642	0.00201	10.1697	0.0014
sbp	1	0.1223	0.1180	1.0750	0.2998
dbp	1	-0.3202	0.1980	2.6143	0.1059
T4	1	0.2252	0.1010	4.9657	0.0259
vitB1	1	-0.0511	0.0270	3.5824	0.0584
rplasvol	1	-0.6799	0.2286	8.8488	0.0029

The LOGISTIC Procedure

Odds Ratio Estimates

Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits
age	0.946	0.675 1.326
parity	2.588	0.238 28.085
gestity	0.826	0.119 5.726
MHhta	289.931	2.645 >999.999
P1weight	0.994	0.990 0.998
sbp	1.130	0.897 1.424
dbp	0.726	0.492 1.070
T4	1.253	1.027 1.527
vitB1	0.950	0.901 1.002
rplasvol	0.507	0.324 0.793

Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Percent Concordant	99.4	Somers' D	0.989
Percent Discordant	0.6	Gamma	0.989
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.459
Pairs	4450	c	0.994

Dans ce modèle, problème pour MHhta.

3ème étape

On se base maintenant sur les **139 observations complètes**, càd sur les 139 sujets pour lesquels on a une valeur pour toutes les variables du modèle.

I Modèle anamnèse

The LOGISTIC Procedure

Informations sur le modèle

Data Set WORK.EMONTS
Response Variable groupe
Number of Response Levels 2
Model binary logit
Optimization Technique Fisher's scoring

Number of Observations Read 139
Number of Observations Used 139

Profil de réponse

Valeur ordonnée	groupe	Fréquence totale
1	1	89
2	0	50

Probability modeled is groupe=1.

État de convergence du modèle

Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Statistiques d'ajustement du modèle

Critère	Coordonnée à l'origine uniquement	Coordonnée à l'origine et covariables
AIC	183.604	84.894
SC	186.539	108.370
-2 Log L	181.604	68.894

Test de l'hypothèse nulle globale : BETA=0

Test	Khi 2	DF	Pr > Khi 2
Likelihood Ratio	112.7100	7	<.0001
Score	72.0846	7	<.0001
Wald	28.3416	7	0.0002

Analyse des estimations de la vraisemblance maximum

Paramètre	DF	Erreur Estimation	Khi 2 std	de Wald	Pr > Khi 2
Intercept	1	-2.2696	5.5812	0.1654	0.6843
age	1	0.0166	0.0764	0.0474	0.8276
parity	1	0.5462	0.5021	1.1836	0.2766
gestity	1	0.0232	0.3685	0.0040	0.9498
MHhta	1	2.7162	0.9805	7.6747	0.0056

P1weight	1	-0.00404	0.000799	25.5310	<.0001
sbp	1	0.2212	0.0714	9.5931	0.0020
dbp	1	-0.2150	0.1027	4.3808	0.0363

Estimations des rapports de cotes

Effet	Point Estimate	95% Limites de confiance de Wald
age	1.017	0.875 1.181
parity	1.727	0.645 4.619
gestity	1.023	0.497 2.107
MHhta	15.123	2.213 103.327
P1weight	0.996	0.994 0.998
sbp	1.248	1.085 1.435
dbp	0.807	0.659 0.986

Association des probabilités prédites et des réponses observées

Percent Concordant	95.6	Somers' D	0.913
Percent Discordant	4.3	Gamma	0.913
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.424
Pairs	4450	c	0.957

II Modèle anamnèse + biologie

The LOGISTIC Procedure

Informations sur le modèle

Data Set	WORK.EMONTS
Response Variable	groupe
Number of Response Levels	2
Model	binary logit
Optimization Technique	Fisher's scoring

Number of Observations Read	139
Number of Observations Used	139

Profil de réponse

Valeur ordonnée	Valeur	Fréquence groupe	Fréquence totale
1	1	89	
2	0	50	

Probability modeled is groupe=1.

État de convergence du modèle

Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Statistiques d'ajustement du modèle

Critère	Coordonnée à l'origine uniquement	Coordonnée à l'origine et covariables
AIC	183.604	65.679
SC	186.539	95.023
-2 Log L	181.604	45.679

Test de l'hypothèse nulle globale : $BETA=0$

Test	Khi 2	DF	Pr > Khi 2
Likelihood Ratio	135.9256	9	<.0001
Score	82.8333	9	<.0001
Wald	17.8541	9	0.0369

Analyse des estimations de la vraisemblance maximum

Paramètre	DF	Erreur Estimation	Khi 2 std	de Wald	Pr > Khi 2
Intercept	1	0.8186	7.6680	0.0114	0.9150
age	1	-0.0630	0.1213	0.2699	0.6034
parity	1	0.9464	0.7766	1.4850	0.2230
gestity	1	-0.3212	0.5405	0.3532	0.5523
MHhta	1	3.6870	1.4066	6.8711	0.0088
P1weight	1	-0.00484	0.00130	13.8396	0.0002
sbp	1	0.2260	0.0863	6.8608	0.0088
dbp	1	-0.2092	0.1127	3.4460	0.0634
T4	1	0.1235	0.0524	5.5581	0.0184
vitB1	1	-0.0579	0.0195	8.8231	0.0030

Estimations des rapports de cotes

Effet	Point Estimate	95% Limites de confiance de Wald
age	0.939	0.740 1.191
parity	2.576	0.562 11.804
gestity	0.725	0.251 2.092
MHhta	39.926	2.535 628.834
P1weight	0.995	0.993 0.998
sbp	1.254	1.059 1.484
dbp	0.811	0.651 1.012
T4	1.131	1.021 1.254
vitB1	0.944	0.908 0.980

Association des probabilités prédites et des réponses observées

Percent Concordant	98.2	Somers' D	0.964
Percent Discordant	1.8	Gamma	0.964
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.447
Pairs	4450	c	0.982

III Modèle anamnèse + biologie + clinique

The LOGISTIC Procedure

Informations sur le modèle

Data Set WORK.EMONTS
 Response Variable groupe
 Number of Response Levels 2
 Model binary logit
 Optimization Technique Fisher's scoring

Number of Observations Read 139
 Number of Observations Used 139

Profil de réponse					
Valeur ordonnée	Fréquence groupe	totale			
1	1	89			
2	0	50			
Probability modeled is groupe=1.					
État de convergence du modèle					
Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.					
Statistiques d'ajustement du modèle					
Critère	Coordonnée à l'origine uniquement	Coordonnée à l'origine et covariables			
AIC	183.604	48.997			
SC	186.539	81.276			
-2 Log L	181.604	26.997			
Test de l'hypothèse nulle globale : BETA=0					
Test	Khi 2	DF	Pr > Khi 2		
Likelihood Ratio	154.6077	10	<.0001		
Score	86.9006	10	<.0001		
Wald	13.0348	10	0.2217		
Analyse des estimations de la vraisemblance maximum					
Paramètre	DF	Erreur Estimation	Khi 2 std	de Wald	Pr > Khi 2
Intercept	1	48.0907	21.9201	4.8132	0.0282
age	1	-0.0551	0.1720	0.1027	0.7486
parity	1	0.9508	1.2166	0.6108	0.4345
gestity	1	-0.1908	0.9877	0.0373	0.8468
MHhta	1	5.6696	2.3965	5.5968	0.0180
P1weight	1	-0.00642	0.00201	10.1697	0.0014
sbp	1	0.1223	0.1180	1.0750	0.2998
dbp	1	-0.3202	0.1980	2.6143	0.1059
T4	1	0.2252	0.1010	4.9657	0.0259
vitB1	1	-0.0511	0.0270	3.5824	0.0584
rplasvol	1	-0.6799	0.2286	8.8488	0.0029
Estimations des rapports de cotes					
Effet	Point Estimate	95% Limites de confiance de Wald			
age	0.946	0.675	1.326		
parity	2.588	0.238	28.085		
gestity	0.826	0.119	5.726		
MHhta	289.931	2.645	>999.999		
P1weight	0.994	0.990	0.998		
sbp	1.130	0.897	1.424		
dbp	0.726	0.492	1.070		
T4	1.253	1.027	1.527		
vitB1	0.950	0.901	1.002		
rplasvol	0.507	0.324	0.793		
Association des probabilités prédites et des réponses observées					
Percent Concordant	99.4	Somers' D	0.989		
Percent Discordant	0.6	Gamma	0.989		

Percent Tied	0.0	Tau-a	0.459
Pairs	4450	c	0.994

IV Modèle complet en ajoutant fVIIIa

The LOGISTIC Procedure

Informations sur le modèle

Data Set	WORK.EMONTS
Response Variable	groupe
Number of Response Levels	2
Model	binary logit
Optimization Technique	Fisher's scoring

Number of Observations Read	139
Number of Observations Used	138

Profil de réponse

Valeur ordonnée	Fréquence groupe	Fréquence totale
1	1	88
2	0	50

Probability modeled is groupe=1.

NOTE: 1 observation was deleted due to missing values for the response or explanatory variables.

État de convergence du modèle

Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Statistiques d'ajustement du modèle

Critère	Coordonnée à l'origine	
	Coordonnée à l'origine uniquement	Coordonnée à l'origine et covariables
AIC	182.708	43.801
SC	185.636	78.928
-2 Log L	180.708	19.801

Test de l'hypothèse nulle globale : BETA=0

Test	Chi 2	DF	Pr > Chi 2
Likelihood Ratio	160.9071	11	<.0001
Score	90.0034	11	<.0001
Wald	7.8971	11	0.7225

Analyse des estimations de la vraisemblance maximum

Paramètre	DF	Erreur		Chi 2	
		Estimation	std	de Wald	Pr > Chi 2
Intercept	1	75.9190	34.1587	4.9397	0.0262
age	1	-0.1554	0.2245	0.4792	0.4888
parity	1	1.0763	1.7912	0.3611	0.5479
gestity	1	1.0192	2.0147	0.2559	0.6129
MHhta	1	6.1910	3.0771	4.0481	0.0442
P1weight	1	-0.0106	0.00526	4.0545	0.0441
sbp	1	0.2294	0.1953	1.3790	0.2403
dbp	1	-0.4198	0.3432	1.4964	0.2212
T4	1	0.3396	0.2257	2.2641	0.1324

vitB1	1	-0.0671	0.0511	1.7215	0.1895
rplasvol	1	-1.1047	0.4911	5.0601	0.0245
fVIIIa	1	-5.7671	2.9393	3.8497	0.0498

Estimations des rapports de cotes

Effet	Point Estimate	95% Limites de confiance de Wald	
age	0.856	0.551	1.329
parity	2.934	0.088	98.203
gestity	2.771	0.053	143.722
MHhta	488.349	1.174	>999.999
P1weight	0.989	0.979	1.000
sbp	1.258	0.858	1.844
dbp	0.657	0.335	1.288
T4	1.404	0.902	2.186
vitB1	0.935	0.846	1.034
rplasvol	0.331	0.127	0.867
fVIIIa	0.003	<0.001	0.994

Association des probabilités prédites et des réponses observées

Percent Concordant	99.7	Somers' D	0.993
Percent Discordant	0.3	Gamma	0.993
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.462
Pairs	4400	c	0.997

4^{ème} étape

Remarque: On garde fVIIIa au lieu de T4. On conserve donc les observations complètes pour les variables : age, parity, gestity, MHhta, P1weight, sbp, dbp, fVIIIa, vitB1, rplasvol : n=139. On note que la variable manquante pour fviii a n'est pas la même que pour T4.

On calcule un score pour l'anamnèse (=logitra).

$$\text{Logitra} = -0.2025 + 0.0191 \times \text{age} + 0.5363 \times \text{parity} + 0.0359 \times \text{gestity} + 3.0426 \times \text{MHHTA} - 0.00405 \times \text{P1weight} + 0.2074 \times \text{sbp} - 0.2201 \times \text{dbp}.$$

On modélise en fonction de logitra et de fviii a et de vitB1. On obtient un nouveau score (=logitrab).

$$\text{Logitrab} = 5.7901 + 1.1098 \times \text{Logitra} - 3.1089 \times \text{fviii a} - 0.0312 \times \text{vitB1}$$

En modélisant en fonction de logitrab et de rplasvol, on obtient une nouvelle classification.

$$\text{Logitrabc} = 18.5822 + 1.1397 \times \text{Logitrab} - 0.5053 \times \text{rplasvol}$$

Modelle A

The LOGISTIC Procedure

Model Information

Data Set WORK.ABC
Response Variable groupe
Number of Response Levels 2
Model binary logit
Optimization Technique Fisher's scoring

Number of Observations Read 139
Number of Observations Used 139

Response Profile

Ordered Value	groupe	Total Frequency
1	1	89
2	0	50

Probability modeled is groupe=1.

Model Convergence Status

Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Model Fit Statistics

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates
AIC	183.604	85.958
SC	186.539	109.434
-2 Log L	181.604	69.958

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	111.6461	7	<.0001
Score	71.0350	7	<.0001
Wald	27.9227	7	0.0002

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	DF	Standard Estimate	Wald Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	-0.2025	5.3066	0.0015	0.9696
age	1	0.0191	0.0762	0.0626	0.8024
parity	1	0.5363	0.4996	1.1524	0.2830
gestity	1	0.0359	0.3698	0.0094	0.9226
MHhta	1	3.0426	0.9530	10.1923	0.0014
P1weight	1	-0.00405	0.000810	24.9638	<.0001
sbp	1	0.2074	0.0690	9.0272	0.0027
dbp	1	-0.2201	0.1025	4.6061	0.0319

Odds Ratio Estimates			
Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	
age	1.019	0.878	1.184
parity	1.710	0.642	4.552
gestity	1.037	0.502	2.140
MHhta	20.959	3.237	135.705
P1weight	0.996	0.994	0.998
sbp	1.231	1.075	1.409
dbp	0.802	0.656	0.981
Association of Predicted Probabilities and Observed Responses			
Percent Concordant	95.7	Somers' D	0.914
Percent Discordant	4.3	Gamma	0.914
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.424
Pairs	4450	c	0.957
<u>Modèle AB</u>			
The LOGISTIC Procedure			
Model Information			
Data Set	WORK.ABC		
Response Variable	groupe		
Number of Response Levels	2		
Model	binary logit		
Optimization Technique	Fisher's scoring		
Number of Observations Read	139		
Number of Observations Used	139		
Response Profile			
Ordered Value	groupe	Total Frequency	
1	1	89	
2	0	50	
Probability modeled is groupe=1.			
Model Convergence Status			
Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.			
Model Fit Statistics			
	Intercept Only	Intercept and Covariates	
AIC	183.604	59.015	
SC	186.539	70.753	
-2 Log L	181.604	51.015	
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0			
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	130.5893	3	<.0001

Score		80.7168	3	<.0001	
Wald		24.0408	3	<.0001	
Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	DF	Standard Estimate	Wald Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	5.7901	1.7096	11.4699	0.0007
logitra	1	1.1098	0.2367	21.9889	<.0001
fVIIIa	1	-3.1089	1.0573	8.6459	0.0033
vitB1	1	-0.0312	0.0129	5.8755	0.0154
Odds Ratio Estimates					
Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits			
logitra	3.034	1.908	4.824		
fVIIIa	0.045	0.006	0.355		
vitB1	0.969	0.945	0.994		
Association of Predicted Probabilities and Observed Responses					
Percent Concordant	97.7	Somers' D	0.955		
Percent Discordant	2.2	Gamma	0.955		
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.443		
Pairs	4450	c	0.977		
<u>Model ABC</u>					
The LOGISTIC Procedure					
Model Information					
Data Set	WORK.ABC				
Response Variable	groupe				
Number of Response Levels	2				
Model	binary logit				
Optimization Technique	Fisher's scoring				
Number of Observations Read		139			
Number of Observations Used		139			
Response Profile					
Ordered Value	groupe	Total Frequency			
1	1	89			
2	0	50			
Probability modeled is groupe=1.					
Model Convergence Status					
Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.					
Model Fit Statistics					
Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates			
AIC	183.604	36.828			

SC	186.539	45.631
-2 Log L	181.604	30.828

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	150.7763	2	<.0001
Score	85.6916	2	<.0001
Wald	18.3218	2	0.0001

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	DF	Standard Estimate	Wald Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	18.5822	5.8745	10.0060	0.0016
logitrab	1	1.1397	0.2715	17.6240	<.0001
rplasvol	1	-0.5053	0.1581	10.2127	0.0014

Odds Ratio Estimates

Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits
logitrab	3.126	1.836 5.322
rplasvol	0.603	0.443 0.823

Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Percent Concordant	99.1	Somers' D	0.983
Percent Discordant	0.9	Gamma	0.983
Percent Tied	0.0	Tau-a	0.456
Pairs	4450	c	0.991

Classification obtenue

Table of rrabc by groupe

rrabc groupe

Frequency				
Percent				
Row Pct				
Col Pct	0	1	Total	
	-----+-----+-----+			
0	47	3	50	
	33.81	2.16	35.97	
	94.00	6.00		
	94.00	3.37		
	-----+-----+-----+			
1	3	86	89	
	2.16	61.87	64.03	
	3.37	96.63		
	6.00	96.63		
	-----+-----+-----+			
Total	50	89	139	
	35.97	64.03	100.00	

Abréviations utilisées dans la thèse

AB2GPI	anticorps anti β 2 glycoprotéine I
Ac	acide
AC	anticorps
ACL	anticorps anticardiolipines
APCR	résistance à la protéine C activée
aPTT	activated partial thromboplastin time (=TCA)
ASA	acide acétylsalicylique (Aspirine ^o)
ASAT	aspartate amino-transférase (transaminase)
ATIII	antithrombine III
BMI	body mass index
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée
CO	monoxyde de carbone
CRP	C-reactive protein
DPPNI	décollement prématuré d'un placenta normalement inséré
DS	deviation standard
FC	fausse(s) couche(s)
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HELLP	acronyme de Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Plateled Count
Hhomocyst	hyperhomocystéinémie
HLA	human leucocytes antigen
HRP	hématome rétroplacentaire
HTA	hypertension artérielle
HTAG	hypertension artérielle gestationnelle
IGF	insulin growth factor
IGFBP	insulin growth factor binding protein
IL	interleukine
IMC	index de masse corporelle
LDH	lactico-déshydrogénase
LDL	low density lipoproteins
MEC	matrice extracellulaire
MFIU	mort foetale in utero
MIC	maternal intensive care
MPV	maladie placentaire vasculaire
MTHFR	5,10-méthylène tetrahydrofolate réductase
NO	monoxyde d'azote
OMPK	ovaries micropolykystiques
PA	pression artérielle
PAD	pression artérielle diastolique
PAM	pression artérielle moyenne
PAS	pression artérielle systolique
PE	prééclampsie
PFA	platelet function analyser
PIGF	placental inhibitor growth factor
PIH	pregnancy induced hypertension
Prot C	protéine C activée
Prot S	protéine S libre
PT	temps de prothrombine
PVP	petit volume plasmatique
RCIU	retard de croissance intrautérine
RPM	rupture prématurée des membranes
SA	semaine d'aménorrhée
SAPL	syndrome des anticorps antiphospholipides
SFA	souffrance foetale aigüe
SGA	small-for-gestational-age
SNC	système nerveux central
TCA	temps de céphaline activée
TGO	transaminase glutamo-oxaloacétique

TGP	transaminase glutamo-pyruvique
TNF	tumor necrosis factor (cytokine)
V Leiden	facteur V Leiden
VEGF	vascular endothelial growth factor
Vit B	vitamines B

ARTICLES

HELLP SYNDROME

P. EMONTS (1), H. THOUMSIN (2), J.M. FOIDART (3)

RÉSUMÉ : Le HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Plateled count) est une des expressions cliniques d'une affection polymorphe induite par une anomalie de la placentation. La gravité des signes biologiques et du pronostic à court terme rend d'autant plus pertinente la recherche de facteurs prédictifs afin d'assurer au mieux la prophylaxie de cette affection récidivante, leadership en terme de mortalité et de morbidité foeto-maternelles.

DÉFINITION

Le HELLP syndrome fait partie des syndromes vasculorénaux rencontrés au cours de la grossesse.

Décrit en 1982 par Weinstein (1) qui lui a créé l'acronyme HELLP très suggestif, il consiste en une complication de l'hypertension artérielle gravidique associant une hémolyse (H : Hemolysis), une élévation du taux des enzymes hépatiques (EL : Elevated Liver enzymes) et une thrombopénie (LP : Low Plateled count). Depuis, plusieurs auteurs ont observé ce syndrome en l'absence d'hypertension artérielle gravidique et il a acquis de ce fait une place à part entière parmi les syndromes vasculorénaux de la grossesse (2). Il complique environ 1 % des grossesses, et se greffe sur près de 15 % des pré-éclampsies. Il peut survenir chez la nullipare ou chez la multipare ; il survient en général au 3ème trimestre de grossesse mais il peut se manifester dès 20-22 SA ou dans le post-partum immédiat. Sa méconnaissance peut conduire à des diagnostics erronés de pathologie gastro-entérologique, hépatologique ou hématologique.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le HELLP syndrome doit être considéré aujourd'hui comme l'une des expressions d'une affection polymorphe qui trouve son origine dans une anomalie de la placentation.

Dès le début de la grossesse, le trophoblaste interstitiel infiltre progressivement la caduque utérine sous-jacente et migre préférentiellement en direction des artères spiralées maternelles. Cela y entraîne de profonds remaniements de physiologie de ces artères, avec disparition de l'endothélium et destruction de la tunique musculaire et des lames élastiques internes, remplacées

HELLP SYNDROME

SUMMARY : The HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Plateled count) is a clinical expression of a multilayered disease whose central pathophysiology is abnormal placentation. Clinical research aims logically to search for new predictive and specific markers for the early identification of pregnant women at risk of developing a HELLP syndrome, the most common cause of foeto-maternal mortality and morbidity.

KEYWORDS : HELLP syndrome - Pre-eclampsia - Hypertension

par un matériel fibreux et fibrinoïde. Ces remaniements structuraux permettent à ces artères d'échapper aux mécanismes normaux du contrôle neurovasculaire et aux médiateurs locaux du tonus vasculaire. Ces adaptations physiologiques assurent une augmentation importante du débit sanguin en direction du placenta (3).

Chez certaines patientes, un déficit de l'invasion trophoblastique ou son absence permet aux artères spiralées de garder une vasoreactivité aux hormones vasopressives et entraîne une insuffisance d'adaptation du débit sanguin avec comme conséquence une ischémie placentaire.

L'hypothèse d'une maladie de l'endothélium induite par cette souffrance placentaire est actuellement la plus probable. Il a été en effet suggéré et montré (4) que l'ischémie placentaire entraîne une production accrue par les cellules trophoblastiques et les macrophages foeto-placentaires de $TNF-\alpha$ et d'interleukine -1 (IL-1), deux agents capables d'entraîner l'activation et l'altération des cellules endothéliales. Cette maladie de l'endothélium va donc amplifier anormalement la réponse inflammatoire inhérente à toute grossesse (5) avec pour corollaire une activation localisée ou disséminée de la cascade de coagulation. Diminution de la production locale de NO et de prostacyclines, libération de thromboxane et d'endothéline, libération de fibronectine et du facteur de Willebrand (VWF), intervention du système rénine-angiotensine (RAS) sont autant de stigmates traduisant la souffrance endothéliale, avec pour conséquence un impact sélectif sur l'organe maternel le plus réceptif. Ainsi, selon le territoire altéré, les manifestations pourront être rénale (pré-éclampsie), hépatique (HELLP syndrome), neurologique (éclampsie, amaurose), myocardique, rétroplacentaire, pulmonaire, surrénalienne, ...

Dans le HELLP syndrome, les lésions sont ainsi essentiellement hépatiques, avec apparition de zones hémorragiques et de foyers d'infarctus ischémiques. Elles sont surtout périlobu-

(1) Gynécologue-Obstétricien, Collaborateur ULg,
(2) Professeur de Clinique, (3) Professeur Ordinaire,
Université de Liège, Service de Gynécologie-Obstétrique.

lares, parfois centrolobulaires, et elles peuvent conduire macroscopiquement à un véritable hématome sous-capsulaire.

Pour qu'une telle affection se présente, il faut donc une maladie de l'endothélium induite par une souffrance placentaire, elle-même la conséquence d'une placentation défectueuse. Ce défaut d'invasion trophoblastique pourrait être lié à des anomalies génétiques, immunologiques, chromosomiques et serait favorisé par d'éventuels troubles congénitaux ou acquis de l'hémostase, voire par des désordres métaboliques comme le diabète (6).

SYMPTÔMES

Trois signes biologiques définissent le HELLP syndrome.

- 1) L'hémolyse, qui se manifeste par :
 - une chute du taux d'hémoglobine ou d'hématocrite de 10 % au moins;
 - une élévation de la bilirubine totale, surtout indirecte;
 - une élévation des LDH, surtout LDH5;
 - une diminution de l'haptoglobine, marqueur précoce du HELLP.

Cette hémolyse est intravasculaire, de type micro-angiopathique, secondaire aux lésions vasculaires induites par l'amplification anormale de la réaction inflammatoire gravidique et ses conséquences en cascade sur la coagulation.

- 2) L'élévation des transaminases, ne fût-ce qu'un rien au-dessus des valeurs normales; elle traduit la souffrance hépatocytaire consécutive aux lésions hémorragiques et/ou d'infarctus ischémique.

- 3) La thrombopénie, qui se définit par un taux de plaquettes inférieur à $100.000/\text{mm}^3$; elle correspond à une agrégation plaquettaire périphérique sur les microthrombi et/ou à une réaction immunologique (anticorps antiplaquettes).

Le HELLP syndrome n'existe *sensu stricto* qu'à travers la présence de ces trois signes cardinaux (7).

Il va de soi toutefois qu'au-delà d'une quelle nosologique, il est impératif de garder à l'esprit que le HELLP syndrome n'est qu'une des facettes d'une affection polymorphe qui peut se traduire par de multiples formes cliniques. Ainsi, il est rare que la pré-éclampsie n'apparaisse pas en cours d'évolution d'un HELLP syndrome et près de 15 % des pré-éclampsies se compliquent de HELLP syndrome. Les signes cliniques observés pourront aller d'une absence complète de symptomatologie anamnesticque

jusqu'à une altération sévère de l'état général, en passant par des douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit, des nausées ou des vomissements, des oedèmes généralisés, des signes fonctionnels d'HTA, des troubles visuels et auditifs, des troubles respiratoires, des troubles de la conscience.

Toute anomalie de la crase sanguine d'une gestante doit toujours alerter l'obstétricien et l'inciter à exclure l'apparition d'un HELLP syndrome.

PRONOSTIC

En général, le HELLP syndrome va en se compliquant et en s'aggravant. La complication essentielle est la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

De 35 % à 50 % des patientes présentant un HELLP syndrome vont évoluer vers une CIVD, dont les critères définis par Sibai et coll. (8) sont les suivants : fibrinogène $< 300 \text{ mg/dl}$, PDF $> 40 \mu\text{g/ml}$, thrombopénie $< 100.000 \text{ plaq/mm}^3$.

Le pronostic maternel devient alors extrêmement sévère car la CIVD va être à l'origine d'une défaillance pluriviscérale (8) par formation de microthrombi dans des sites tels que le rein (insuffisance rénale aiguë, diabète néphrogénique), le foie (hématome sous-capsulaire, insuffisance hépatique sévère), l'œil (décollement de la rétine, amaurose), le poumon (OAP, détresse respiratoire), le placenta (hématome rétroplacentaire), impliquant l'arrêt immédiat de la grossesse.

Bien que certains auteurs aient décrit l'amélioration spontanée de quelques cas de HELLP syndrome (9), ce fait semble plus relever d'une erreur de diagnostic initiale que d'une réelle évolution. Dans nos séries de HELLP de 1988 à 1997 (44 grossesses), aucun cas n'a échappé à une terminaison rapide de la grossesse pour mauvais pronostic maternel et foetal.

Il est évident que le pronostic foetal dépend de l'âge gestationnel, de la gravité de la maladie vasculorénale (HELLP + pré-éclampsie) et des signes de CIVD surajoutés.

CONDUITE A TENIR

Toute patiente qui présente un HELLP syndrome doit être transférée dans un centre spécialisé (MIC : Maternal Intensive Care) où le traitement sera le même qu'une pré-éclampsie sévère.

- A 34 SA ou au-delà, le seul traitement logique est l'interruption de la grossesse. Si les

conditions sont très favorables, la voie basse peut être acceptée dans d'étroites conditions de surveillance maternelle et foetale tout au cours du travail, de l'expulsion et du post-partum immédiat.

- Avant 34 SA, le sombre pronostic de cette affection nécessite, dès l'admission de la patiente au MIC, une évaluation rapide de la sévérité de l'état maternel et du statut foetal. Sont réalisés en urgence une biologie avec recherche des signes d'hémolyse, de souffrance hépatocellulaire, d'atteinte rénale, de thrombopénie, de CIVD, un monitoring foetal et un score biophysique échographique avec évaluation de l'incidence de la maladie sur le fœtus (RCIU, SFC, oligoamnios, voire décès *in utero*) et de la gravité de la prématurité.

Si l'état maternel ne nécessite pas une sanction chirurgicale immédiate, l'objectif premier est de gagner 48 heures afin d'instaurer une corticothérapie pour accélérer la maturation pulmonaire foetale avant l'extraction du bébé.

La surveillance maternelle au centre de MIC est d'abord clinique : pression artérielle toutes les 3 heures, surveillance de la diurèse, recherche des signes d'aggravation. Elle est ensuite biologique : contrôle journalier (voire deux fois par jour en cas d'aggravation) de l'hémogramme, des plaquettes, des enzymes hépatiques, de l'uricémie, de la créatininémie, de la protéinémie, du fibrinogène, des PDF ou D-dimères ainsi que de l'ionogramme et de la protéinurie. Elle est enfin multidisciplinaire : réalisation d'une échographie hépatique, d'un fond d'œil, d'une recherche de désordres métaboliques (diabète, dysthyroïdie).

La surveillance foetale repose sur la réalisation de monitoring, à raison de une à trois fois par jour selon la normalité des tracés et d'échographies obstétricales une à deux fois par semaine, avec biométries foetales, Doppler ombilicaux et utérins, appréciation de la quantité de liquide amniotique et de la gradation placentaire.

Quoi qu'il en soit, il est exceptionnel de pouvoir contenir l'affection plus de une à deux semaines (le délai moyen de prolongation de la grossesse dans notre série est de 7 jours) et l'aggravation rapide de la malade après parfois une courte période de stabilisation conduit le plus souvent à une terminaison chirurgicale de la grossesse (taux de césarienne dans notre série de 87 %).

Le traitement médical instauré repose essentiellement sur le repos strict, qui potentialise la perfusion placentaire et améliore l'hémodyna-

mique maternelle, sur l'emploi de sédatifs (alprazolam et diazépam) comme anxiolytiques et inducteurs de repos, et enfin, sur l'utilisation d'antihypertenseurs (clonidine, labétalol, α -méthyl dopa, dihydralazine, nifédipine, kétansérine) lorsque le HELLP syndrome s'accompagne ou accompagne une pré-éclampsie. Ce traitement médical inclut bien évidemment la correction éventuelle de l'ionogramme et de désordres métaboliques.

Par contre, et contrairement aux pré-éclampsies, les anomalies majeures de l'hémostase inhérentes aux HELLP syndromes contre-indiquent l'utilisation systématique des héparines de bas poids moléculaires (Enoxaparine), de l'aspirine à faible dose et contraignent le plus souvent l'anesthésiste à écarter l'anesthésie péridurale lombaire, technique de choix dans la pré-éclampsie en l'absence de troubles sévères de l'hémostase et après correction de l'hypovolémie.

PRÉDICTION DU HELLP SYNDROME

La prédiction du HELLP syndrome passe par la prédiction plus générale de la maladie induite par l'anomalie de placentation et qui débute bien avant l'apparition de tout signe clinique.

Cette prédiction est bi-temporelle : valeur prédictive avant même la survenue d'une nouvelle grossesse chez des patientes ayant déjà présenté ou non un syndrome vasculorénal, et valeur prédictive en cours de grossesse avant la survenue des symptômes. Le risque de récurrence après HELLP syndrome approche en effet les 50 % dans notre série de 44 cas.

De nombreux travaux en cours (10-15) essaient de sélectionner des marqueurs biologiques capables de prévoir avec suffisamment de précision la survenue d'un syndrome vasculorénal. Sont ainsi étudiées les valeurs prédictives de l'uricémie, de la calciurie, du VWF, du RAS, de la résistance à la Protéine C, du BHCG et de l' α -FP, de l'activine A et inhibine A, de la thrombomoduline plasmatique, et d'autres, qui témoignent bien de l'extrême difficulté de mettre en évidence un marqueur biologique à haute spécificité et à grande sensibilité, tant l'affection en cause est polymorphe dans sa physiopathologie et dans ses expressions cliniques.

La vélocimétrie échographique (Doppler utérin) entre 18 et 24 SA a une valeur prédictive positive de 50 à 80 % et concerne aussi bien les nullipares que les multipares avec ou sans antécédent vasculorénal (16-17) Il s'agit là d'une approche prédictive réservée à l'anté-partum.

Enfin, des tests biophysiques (réactivité musculaire) et pharmacodynamiques (réponse aux vasopresseurs) ont été proposés mais ils ne présentent plus aujourd'hui qu'un intérêt historique.

CONCLUSION

Le HELLP syndrome est l'une des expressions d'une affection gravidique polymorphe induite par un trouble de la placentation. Il apparaît comme une forme clinique à part entière au même titre que la pré-éclampsie sévère à laquelle il peut s'associer, car de même étiologie.

Sa découverte est toujours synonyme de gravité et elle nécessite le transfert vers un centre de grossesse à haut risque (MIC) où l'objectif premier sera de terminer rapidement la grossesse en se laissant le temps nécessaire à la maturation foetale, à condition toutefois que l'état maternel ne nécessite pas l'extraction chirurgicale *ex abrupto*.

La prédiction du HELLP syndrome en particulier et des syndromes vasculorénaux en général est une voie de recherche très intéressante dans laquelle nous nous sommes engagés de manière multi-centrique car elle permettra la prophylaxie de la cause la plus importante de mortalité et de morbidité tant maternelle que périnatale.

BIBLIOGRAPHIE

- Weinstein L.— Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count : a severe consequence of hypertension in pregnancy. *J Obst Gynaecol*, 1982, **142**, 159-67.
- Monnier JC, Vaksmann S, Vinatier D, et al.— Faut-il individualiser le HELLp Syndrome. *J Gynaecol Obstet Biol Reprod*, 1987, **16**, 765-771.
- Maquoi E, Schaaps JP, Jacobs JL, et al.— La pré-éclampsie est la conséquence d'un déficit de placentation : de la biologie aux considérations cliniques. *Rev Med Liege*, 1997, **52**, 478-484.
- Conrad KP, Benyo DF.— Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 1997, **37**, 240-249.
- Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL.— The maternal innate immune response and preeclampsia. *11th World Congress of ISSHP, Kobe*, 1998, S1-1.
- Van Assche FA.— Relation between preeclampsia and diabetes in pregnancy as markers for endothelial dysfunction. *11th World Congress of ISSHP, Kobe*, 1998, S6-2.
- Fournie A, Bernadet P, Desprats R.— *Syndromes vasculorénaux de la grossesse*. Encyclopédie Médico-chirurgicale, 5-036-A-10.
- Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD, Cublin MC.— Plasma volume determination in pregnancies complicated by chronic hypertension and intrauterine fetal demise. *Obst Gynecol*, 1982, **60**, 174-178.
- Goodlin RC.— HELLp does not always mean immediate HELLp ! *Am J Obst Gynecol*, 1991, **164**, 1089 ;
- Minakami H, Sato I.— Monitoring of increased risk of the HELLp Syndrome in Nara Medical University. *11th World Congress of ISSHP, Kobe*, 1998, S7-2.
- Williams K.P., Galemeau F.— Rôle of uric acid in diagnosis in hypertension pregnancies. *11th World Congress of ISSHP, Kobe*, 1998, OS2-4.
- Silver HM, Lambert-Messerlian GM, Star J, et al.— Comparaison of maternal serum total activin A and inhibin A in normal, preeclamptic and gestational hypertension pregnancy. *11th World Congress of ISSHP, Kobe*, 1998, OS 20-2.
- Krauss Th.— Activated protein C resistance and factor V-Leiden in patients with HELLp syndrome. *11th World Congress of ISSHP, Kobe*, 1998, OS 23-3.
- Morgan MA, Macones GA, Stamilio DM, Sehdev HM.— Second trimester maternal serum β -human chorionic gonadotropin and α -foetoprotein are not predictive of severe preeclampsia. *11th World Congress of ISSHP, Kobe*, 1998, OS 20-1.
- Boffa MC.— Valeur prédictive de la thrombomoduline plasmatique dans les pré-éclampsies et l'hypertension gravidique. *IV^{ème} journée du Club de Périfœtologie*, Oct. 98 Paris.
- Steel SA, Pearce JM, Mc Porland P, Chamberlain GV.— Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertension disorders of pregnancy. *Lancet*, 1990, **I**, 1548-1551.
- Jurkovic D, Jauniaux E, Kurjak A et al.— Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obst Gynecol*, 1991, **77**, 30-34.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Emonts, Service de Gynécologie, CHR Citadelle, Boulevard du 12^e de Ligne, 1, 4000 Liège.

LA CARENCE EN VITAMINE D CHEZ LES FEMMES ENCEINTES EN RÉGION LIÉGEOISE : un problème méconnu

E. CAVALIER (1), P. DELANAYE (2), A. MORREALE (3), A. CARLISI (4), I. MOURAD (5), J.P. CHAPPELLE (6)
P. EMONTS (7).

RÉSUMÉ : Nous avons évalué la prévalence de la carence en vitamine D chez les femmes de la région de Liège ayant récemment accouché. Notre étude a eu lieu en Novembre 2006. Le taux de 25-OH vitamine D (25VTD) a été mesuré chez 65 femmes enceintes sur le point d'accoucher et 24 femmes enceintes du premier trimestre. Le taux de 25VTD était le même pour les 2 groupes. Seules 12% des femmes enceintes et 14% des parturientes avaient un taux optimal de vitamine D (>30 ng/ml). Nous avons également observé une carence sévère (<12 ng/ml) chez 21% des femmes enceintes et 32% des mamans. Nos résultats montrent que plus de 80% des femmes enceintes de la région de Liège ayant récemment accouché présentent un déficit en vitamine D. En Belgique, les apports vitaminiques complémentaires au cours de la grossesse sont fréquents, mais leur concentration en vitamine D varie de $10 \mu\text{g}$ (400 UI) à zéro μg . Dans notre région, la production cutanée de vitamine D n'est pas toujours suffisante pour arriver à des concentrations sériques optimales. Nos résultats montrent que la supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse n'est pas suffisante et que la carence en vitamine D n'est pas diagnostiquée dans cette population à haut risque. Les enfants nés de mères carencées en vitamine D seront plus à risque de présenter des troubles de leur métabolisme phosphocalcique ainsi que d'autres pathologies plus inattendues, tel le diabète de type 1 ou des désordres neurologiques. Par ailleurs, cette carence aura également un impact sur le capital osseux maternel mais aussi sera à l'origine d'un risque plus élevé de prééclampsie.

MOTS-CLÉS : Vitamine D, Grossesse - Valeurs de référence - Carence

INTRODUCTION

La vitamine D est essentielle pour assurer une minéralisation osseuse et une croissance optimales. Il s'agit d'une vitamine lipophile existant sous deux formes (Fig 1) :

- vitamine D2 ou ergocalciférol, d'origine végétale.
- vitamine D3 ou cholécalciférol, produite par les cellules de l'épiderme à partir du 7-déhydrocholestérol sous l'action de rayons solaires (UVB de longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm) (1).

La vitamine D produite par la peau ou ingérée via l'alimentation ou les suppléments ali-

(1) Chef de Laboratoire, (4) Chef technicien, (6) Professeur, Service de Chimie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Chef de Clinique, Service de Néphrologie et Hypertension, CHU Sart Tilman, Liège.

(3) Etudiant, Haute Ecole Charlemagne, Liège.

(5) Pharmacien d'officine, Jemeppe s/Meuse.

(7) Chef de Clinique, Service de Gynécologie et Obstétrique, CHR Citadelle, Liège.

TITLE

SUMMARY : We have evaluated the prevalence of the 25-hydroxy vitamin D (25VTD) deficiency in recently pregnant women and new mothers in the area of Liege, Belgium. The study took place in November 2006. Twenty four women who underwent a positive pregnancy test and 65 new mothers were enrolled. The level of 25VTD did not differ between the two groups. Only 12% of the pregnant women and 14% of the new mothers (>12 ng/ml) had an optimal level of 25VTD (>30 ng/ml). We also observed a severe 25VTD deficiency in 21% of pregnant women and 32% of new mothers. Our results showed that more than 80% of pregnant women and new mothers in the area of Liege presented a deficiency in 25VTD. In Belgium, daily vitamin supplementation of pregnant women is common, but the level of vitamin D3 concentration range from $10 \mu\text{g}$ (400 UI) to zero μg . In our area, vitamin D production in the skin is not always important enough to achieve optimal levels. Our data show that vitamin D supplementation of pregnant women is not enough and that 25VTD deficiency is not diagnosed in this high-risk population. Children born from deficient mothers will present a higher risk of suffering from bone mineral diseases as well as other pathologies, as type 1 diabetes or neurological disorders. Of course, this insufficiency will also have an impact on mother's bone reserve, but these mothers will also be at higher risk for preeclampsia.

KEYWORDS : Vitamin D - Pregnancy - Reference range - Deficiency

mentaires entre dans la circulation et se lie à la vitamine D binding protein (VDBP). Au niveau hépatique, elle est hydroxylée une première fois sur le carbone 25. Cette production de 25-OH vitamine D (25VTD) n'est pas régulée et augmente en fonction du taux de vitamine D. Le foie libère la 25VTD dans la circulation, où sa demi-vie est de 2 à 3 semaines. La 1-alpha hydroxylase rénale ajoute un deuxième radical hydroxyle sur le carbone en position 1 pour donner la 1,25-(OH) $_2$ vitamine D (1,25VTD), ou calcitriol, dont la demi-vie est de 4 heures. Cette hydroxylation rénale est régulée, notamment par la parathormone (PTH), l'hypophosphatémie et les diètes pauvres en calcium (2). La 1,25VTD, métabolite actif, agit en se liant sur le récepteur VDR, présent dans un grand nombre de tissus. Au cours de la grossesse, une conversion de 25VTD en 1,25VTD se produit également au niveau de la déciduale et du placenta (3).

La vitamine D maintient l'homéostasie minérale osseuse en augmentant l'absorption intestinale de calcium et de phosphore et en favorisant la minéralisation du tissu osseux. Une carence profonde en vitamine D a pour conséquence une minéralisation osseuse insuffisante qui aboutit

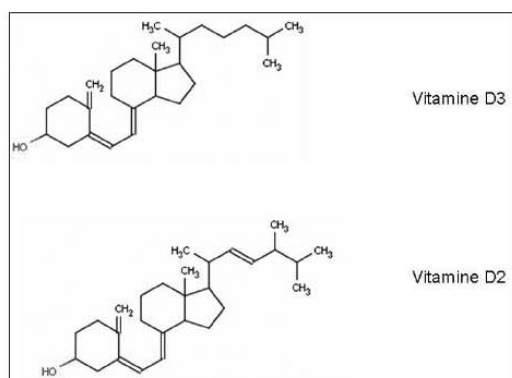


Figure 1 : Structure de la vitamine D3 et de la vitamine D2.

au rachitisme chez l'enfant et à l'ostéomalacie chez l'adulte.

Une déficience en vitamine D au cours de la grossesse aura ainsi un impact sur la demande grandissante en calcium du fœtus, mais les conséquences de cette carence ne s'arrêtent pas là. En effet, il a également été démontré que la vitamine D participe activement à la croissance du fœtus, au développement de son système nerveux, à sa maturation pulmonaire et à l'efficacité de son système immunitaire. Ainsi, sa déficience a été relatée comme étant à l'origine de diabète et de désordres neurologiques fœtaux (4) ainsi que de prééclampsie chez la mère.

Bien que la 1,25VTD soit reconnue comme étant le métabolite actif de la vitamine D, plusieurs études ont montré que la 25VTD joue un rôle physiologique important. Tout d'abord, la 25VTD est le substrat pour la production de la 1,25VTD. Ensuite, la 25VTD peut directement augmenter l'absorption intestinale du calcium à partir de l'intestin avec, toutefois, une puissance de 200 à 400 fois moindre que celle de la 1,25VTD, mais avec des concentrations circulantes 1.000 fois supérieures. Ainsi, une carence modérée en vitamine D va causer une diminution de l'absorption intestinale de calcium et produire une tendance à l'hypocalcémie et une élévation de la PTH (5). Cette hyperparathyroïdie secondaire va augmenter le turnover osseux et éventuellement induire une baisse de la densité minérale osseuse, principalement au niveau cortical. Un autre effet sera la stimulation de la 1-alpha hydroxylase, qui va augmenter les taux sériques de 1,25VTD. Chez les patients avec une carence en vitamine D, les taux sériques de 1,25VTD pourront cependant être normaux, élevés ou bas (6-8). La détermination de la 1,25VTD ne permet donc pas de déterminer le statut vitaminique D du patient, à la différence

de la 25VTD qui, elle, reflète les réserves en vitamines D. Il existe actuellement un *consensus* pour diagnostiquer la carence en vitamine D par le dosage de la 25VTD. Cependant, les «valeurs de référence» de la 25VTD peuvent être trop basses et les doses utilisées pour supplémenter les patients, inadéquates (9).

CARENCE EN VITAMINE D ET VALEURS DE RÉFÉRENCE DE LA 25-OH VITAMINE D

Les valeurs de référence d'un paramètre sont généralement déterminées au laboratoire en dosant ce paramètre dans une population dite «normale». Le range qui contient 95% des valeurs est alors pris comme référence.

Cependant, si on regarde la notice de notre kit de dosage (Liaison, Diasorin), les valeurs normales varient de 6 à 48 ng/ml. Si on cible plus particulièrement les personnes âgées en bonne santé, le range varie de 3,5 à 30 ng/ml en hiver et de 7 à 40 ng/ml en été (données personnelles du Prof. Souberbielle). En fait, il faudrait donc des valeurs de référence variant en fonction de la saison et de l'âge des patients. La couleur de peau est également un élément important : une étude (10) a montré que parmi des femmes de 15 à 49 ans, celles d'origine caucasienne avaient des valeurs moyennes de $33,0 \pm 22,6$ ng/ml alors que celles d'origine africaine présentaient un taux moyen de $17,7 \pm 17,3$ ng/ml, laissant à penser que ces valeurs devraient aussi être adaptées en fonction de la couleur de la peau. Très récemment, une étude épidémiologique réalisée à Manchester sur 78 jeunes musulmanes d'origine pakistanaise a montré que leur taux de vitamine D était de $7,9 \pm 4,2$ ng/ml (11). Faudrait-il également des valeurs de référence pour les personnes dont le mode culturel impose une couverture – même partielle – de la peau ? A l'autre extrémité, une étude réalisée chez les «lifeguards» australiens (12) a montré qu'à la fin de la saison estivale, leur taux de vitamine D était compris entre 30 et 90 ng/ml.

En réalité, il ne faut absolument pas tenir compte des valeurs de référence établies au laboratoire pour évaluer la nécessité d'une supplémentation en vitamine D. En effet, il est beaucoup plus approprié d'utiliser des valeurs de référence basées sur des données cliniques que sur des données de population (13), le taux idéal de vitamine D étant celui en-dessous duquel il n'y aurait pas d'effet néfaste sur le squelette. La détermination de ce taux n'est, en réalité, pas une chose aisée : on pourrait, par exemple le définir à 10 ng/ml, concentration au-dessus de laquelle il n'existe pas de rachitisme ou d'ostéomalacie. Certains auteurs l'ont défini à 36 ng/ml, taux au-dessus duquel il n'existe plus

de fluctuation saisonnière de la PTH ou des marqueurs du remodelage osseux (14). Pour d'autres, il s'agit de 25 ng/ml, la concentration au-dessus de laquelle la PTH ne diminue plus lorsqu'on administre de la vitamine D (15). Certains auteurs (16, 17) l'ont défini entre 31 et 33 ng/ml, concentration de 25VTD au-dessus de laquelle la PTH augmente à l'échelle d'une population.

Actuellement, la tendance est de considérer que le taux minimum en 25VTD doit être supérieur à 30 ng/ml (18, 19).

Il ne faut cependant pas oublier que la vitamine D à haute dose est toxique. Néanmoins, les cas d'intoxications sont excessivement rares. Même si la concentration plasmatique en 25VTD à ne pas dépasser n'est pas définie clairement dans la littérature, des taux allant jusqu'à 100 ng/ml restent tout à fait acceptables (20).

Sur base de ces critères de normalité, nous rencontrons une carence importante en vitamine D dans la population liégeoise. Si nous répartissons les résultats de 25VTD des patients ambulatoires qui nous sont adressés au laboratoire en 3 catégories (carence importante, carence et taux normal) en fonction de leur taux plasmatique de 25VTD (respectivement <12 ng/ml, 12-30 ng/ml et >30 ng/ml), on observe que, selon les mois de l'année, jusqu'à 40% des patients sont en carence sévère alors que, au plus fort de l'été, seulement 25% des patients présentent un taux normal de vitamine D (Fig 2).

Parmi cette population carencée, nous avons étudié une catégorie de patients plus particulièrement à risque : les femmes en fin de grossesse. En effet, le fœtus a déjà puisé dans les réserves osseuses afin de constituer son propre squelette. Elles sont également sujettes à allaiter – et donc à nouveau de mettre à contribution leurs réserves calciques. Les autorités françaises recommandent d'ailleurs un dosage en fin de grossesse et une supplémentation de 100.000 unités en une prise à 28 semaines de grossesse (21).

STATUT VITAMINIQUE D DE LA FEMME ENCEINTE EN RÉGION LIÉGEOISE

Il est bien connu que le taux de 25VTD diminue durant la grossesse, avec un déclin maximum observé au cours du troisième trimestre (22). Une étude longitudinale réalisée sur une population de femmes enceintes, puis sur leur enfant jusqu'à l'âge de 9 ans, a permis de mettre en évidence l'importance du statut vitaminique D maternel (23). En effet, les valeurs de 25VTD basses sont corrélées avec un contenu minéral osseux et une surface osseuse diminués chez l'enfant à 9 ans. En outre, les enfants de mères supplémentées présen-

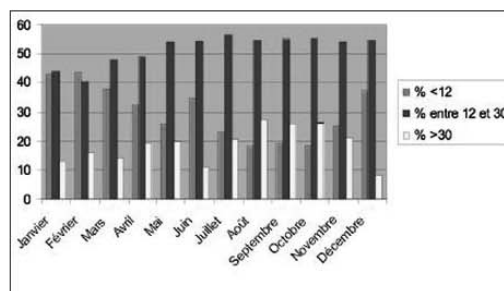


Figure 2 : Répartition du taux de 25 OH-vitamine D au cours de l'année 2006 chez les patients ambulatoires adressés au laboratoire dans la région de Liège (ng/ml).

taient un maximum de masse osseuse supérieur à celui des autres enfants. Une autre étude, menée sur des enfants de mères carencées en vitamine D durant la grossesse, montre chez ceux-ci une croissance retardée, une hypocalcémie néonatale ainsi qu'une croissance linéaire et une prise de poids réduites (24). Les taux de phosphatase alcaline osseuse (BALP) observés chez les enfants nés de mères carencées en vitamine D sont également significativement plus élevés, ce qui pourrait trahir un remodelage osseux plus important (25). Très récemment, il a également été démontré que la carence en vitamine D était un important facteur de risque de prééclampsie (26).

La ville de Liège est caractérisée par une latitude très nordique (aux alentours de 50°N), ce qui la met bien plus au nord que des villes comme Québec et Montréal (46,5 et 45,3°N, respectivement). Nous avons voulu évaluer le taux de 25VTD chez des liégeoises ayant accouché au cours du mois de novembre 2006 et le comparer à celui de liégeoises ayant eu un test de grossesse positif au cours de la même période. Même s'il s'agit d'un mois hivernal, il a cependant été caractérisé par un excès anormal de la durée d'ensoleillement (79 heures et 20 minutes à Uccle, alors que la norme est de 58 heures – données de l'Institut Royal Météorologique de Belgique).

Les résultats sont présentés sur le Tableau I. Nous n'observons pas de différence significative ($p < 0,05$) entre les deux groupes. Plus inquiétant, si on regarde la distribution du taux de 25VTD, on met en évidence une carence profonde (<12 ng/ml) chez 33,8% des femmes ayant récemment accouché, alors que 12,3% seulement d'entre elles présentent un taux strictement normal de vitamine D (>30 ng/ml).

DISCUSSION

Une importante proportion de la population en région liégeoise présente une carence importante en vitamine D. Les causes de cette carence sont

TABLEAU I : RÉSULTATS DU DOSAGE DE 25-OH VITAMINE D DANS UNE POPULATION LIÉGEOISE DE FEMMES SUR LE POINT D'ACCOUCHER ET DE FEMMES ENCEINTES DE 1ER TRIMESTRE

	Femmes enceintes 1er trimestre	Femmes sur le point d'accoucher	p-value
Nombre de patientes	24	65	
Age moyen $\pm$ SD (ans)	27,4 $\pm$ 5,5	29,5 $\pm$ 4,7	0,1028 *
Taux moyen de 25-OH vitamine D $\pm$ SD (ng/ml)	19,2 $\pm$ 9,6	18,1 $\pm$ 9,6	0,6525 *
Erreur standard sur la moyenne (SEM)	1,9	1,2	
Taux médian de 25 VTD (ng/ml)	17	16	0,5823*
Intervalle de confiance à 95% pour la médiane (ng/ml)	14 – 23	14 - 19	

* : Non significatif

multifactorielles : géographiques (latitude nordique de la ville de Liège, qualité moindre des rayons solaires, mois déficitaires en ensoleillement), mais aussi culturelles (alimentation carencée en poissons gras, beurre, foie,...).

Malheureusement, la population des femmes enceintes ne fait pas exception, alors qu'une attention toute particulière devrait être portée à leur statut vitaminique D, aussi bien pour leur propre capital osseux et celui de leurs enfants, mais aussi, comme nous l'avons montré, parce qu'une carence en vitamine D chez ces patientes peut entraîner, entre autres, de graves conséquences neurologiques et endocriniennes chez leur enfant. La carence en vitamine D maternelle est également associée à la prééclampsie.

Notre étude porte sur un échantillonnage certes réduit et le mois choisi, novembre, est un mois où la production cutanée de vitamine D est minime, voire inexistante. La population étudiée n'était pas non plus tout à fait représentative de la population liégeoise car elle ne comprenait pas de patientes d'origine africaine, et très peu de maghrébines. Ce biais ne pourrait cependant que renforcer les conclusions de cette étude car la synthèse vitaminique D chez les personnes dont la couleur de peau est plus foncée est fortement réduite sous nos latitudes (27). De plus, il a récemment été démontré que, même dans les régions bien ensoleillées, on observe également un déficit en vitamine D (28).

TABLEAU II : CONCENTRATION EN VITAMINE D DES PRINCIPAUX SUPPLÉMENTS VITAMINIQUES PRESCRITS AU COURS DE LA GROSSESSE. LA POSOLOGIE DE CES COMPLEXES VITAMINÉS EST TOUJOURS DE 1 COMPRIMÉ PAR JOUR.

Suppléments vitaminiques prescrits au cours de la grossesse		
Nom de la spécialité	Concentration en vitamine D	Nombre d'UI par jour correspondant à la prise de 1 comprimé
Bionatal®	7,5 µg/comprimé	300
Biocure long action®	7,5 µg/comprimé	300
Multicure natal®	7,5 µg/comprimé	300
Bioptimum grossesse®	0 µg/comprimé	0
Ogestan®	5 µg/comprimé	100
Omnibionta pronatal®	10 µg/comprimé	400
Vinalac Immunitum®	10 µg/comprimé	400
Zenat®	5 µg/comprimé	100
Suppléments spécifiques en vitamine D		
Davitamon® AD	0,9375 µg/goutte	37,5/gouttes
D-Cure® ampoule	625 µg/ampoule	25.000/ampoules
D-Cure® gouttes	2 µg/goutte	80/gouttes
Davitamon® D	1,875 µg/goutte	75/gouttes
Vitamin® D3 Fluor	0,9375 µg/goutte	37,5/gouttes

La plupart des patientes sont cependant supplémentées au cours de leur grossesse avec des suppléments vitaminiques. Or, selon les spécialités, la concentration en vitamine D3 peut varier de 10 µg (400 UI) à 0 µg ! (Tableau II). La concentration en vitamine D de ces spécialités est inspirée des «Dietary Reference Intakes» (29). Malheureusement, la dose recommandée quotidiennement (200 UI) dans ces guidelines ne vise qu'à prévenir le rachitisme et l'ostéomalacie et la façon dont la dose «toxique» de vitamine D (2000 UI) a été établie est largement décriée, puisque la quantité de vitamine D quotidienne provoquant une hypercalcémie est de 10.000 UI/jour (30). Pour maintenir une concentration sérique en vitamine D au-dessus de 30 ng/ml, les apports quotidiens doivent être compris entre 800 et 1200 UI (31), ce que ne permettent pas les compléments vitaminiques administrés au cours de la grossesse.

Une attention particulière devrait être portée au taux de vitamine D des patientes enceintes et un monitoring devrait être réalisé en cours de grossesse. Le rapport coût/bénéfice est très faible : le dosage sérique de la 25VTD coûte à l'INAMI approximativement le même prix qu'une sérologie IgG et IgM pour la toxoplasmose (600B vs 550B).

D'un autre côté, une ampoule de D-Cure contient 25000 UI de vitamine D (soit 625 µg) et coûte 0,935€.

CONCLUSION

La proportion de femmes enceintes carencées en vitamine D est importante en région liégeoise. Cette carence peut avoir des conséquences sur leur propre santé ainsi que sur celle de leur enfant. Les compléments vitaminiques sont insuffisamment dosés et ne permettent pas de maintenir le taux sérique de 25-OH vitamine D au-dessus de 30 ng/ml. Un apport systématique au cours de la grossesse permettrait, pour un coût très modéré, de pallier cette carence.

BIBLIOGRAPHIE

- Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, et al.— Photosynthesis of previtamin D₃ in human skin and the physiologic consequences. *Science*, 1980, **210**, 203-205.
- Houillier P, Nicolet-Barousse L, Maruani G, et al.— What keeps serum calcium levels stable? *Joint Bone Spine*, 2003, **70**, 407-413.
- Weisman Y, Harell A, Edelstein S, et al.— 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D₃ and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature*, 1979, **281**, 317-319.
- Perez-Lopez FR.— Vitamin D: the secosteroid hormone and human reproduction. *Gynecol Endocrinol*, 2007, **23**, 13-24.
- McKenna MJ, Freaney R.— Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*, 1998, **8**, S3-S6.
- Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, et al.— Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N Engl J Med*, 1982, **306**, 722-725.
- Bell NH, Epstein S, Greene A, et al.— Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest*, 1985, **76**, 370-373.
- Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD, et al.— Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr*, 1987, **45**, 755-763.
- Heaney RP.— Vitamin D: how much do we need, and how much is too much? *Osteoporos Int*, 2000, **11**, 553-555.
- Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al.— Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*, 2002, **76**, 187-192.
- Roy DK, Berry JL, Pye SR, et al.— Vitamin D status and bone mass in UK South Asian women. *Bone*, 2007, **40**, 200-204.
- Haddad JG, Chyu KJ.— Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol Metab*, 1971, **33**, 992-995.
- Lips P.— Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 2001, **22**, 477-501.
- Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, et al.— Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1989, **321**, 1777-1783.
- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF.— Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*, 1998, **351**, 805-806.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al.— Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*, 1997, **7**, 439-443.
- Guillemand J, Taupin P, Le HT, et al.— Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents. *Osteoporos Int*, 1999, **10**, 222-225.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al.— Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*, 2006, **84**, 18-28.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al.— Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*, 2005, **16**, 713-716.
- Zittermann A.— Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*, 2003, **89**, 552-572.
- Lansac P, Berger C, Magnin G. *Obstétrique*, 4ème édition, 2006, 31.
- Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, et al.— Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 2000, **71**, 1317S-1324S.
- Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al.— Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet*, 2006, **367**, 36-43.
- Pawley N, Bishop NJ.— Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 2004, **80**, 1748S-1751S.
- Dijkstra SH, van BA, Janssen JW, et al.— High prevalence of vitamin D deficiency in newborn infants of high-risk mothers. *Arch Dis Child*, 2007, **92**, 750-753.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al.— Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007.
- Armas LA, Dowell S, Akhter M, et al.— Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol*, 2007, **57**, 588-593.
- Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, et al.— Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int*, 2006, **78**, 337-342.
- The Food and Nutrition National Center. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D and Fluoride, 1997. Ref Type: Internet Communication
- Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, et al.— The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr*, 2007, **85**, 649-650.
- Armas LA, Hollis BW, Heaney RP.— Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 5387-5391.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr E. Cavalier Service de Chimie Médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
etienne.cavalier@chu.ulg.ac.be

Prediction of Maternal Predisposition to Preeclampsia

Patrick Emonts ⁽¹⁾, Sontera Seaksan ⁽¹⁾, Laurence Seidel ⁽²⁾, Henri Thoumsin ⁽¹⁾,

Ulysse Gaspard ⁽¹⁾, Adelin Albert ⁽²⁾, Jean-Michel Foidart ⁽¹⁾

(1) Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Liège, CHR Citadelle, Liège, Belgium

(2) Department of Biostatistics, University of Liège, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium

ABSTRACT

Objective: to derive a prediction index based on the most salient patient history, laboratory, and clinical parameters for identifying women at high risk of developing preeclampsia (PE).

Methods: non-pregnant women with a history of PE (n=101) were compared to non-pregnant parous women with a history of one or more successful normotensive pregnancies (n=50) but with comparable age, gestation and parity profiles. The parameters included a medical examination (demographics, patient history, family history, clinical and obstetrical findings), laboratory investigations (haemostasis, coagulation, and vitamins) and morphological and functional tests (cardiovascular and renal functions). Stepwise logistic regression analysis was applied to develop a 3-step PE prediction index based on the most discriminant parameters.

Results: PE and non PE patients differed significantly ($p < 0.05$) with respect to (1) patient's mother history of chronic hypertension, body mass index, and blood pressure; (2) APTT, PT, activated factor VIII, homocystein, free protein S and vitamin B1; and (3) relative plasma volume. Based on these three sets of parameters, a 3-step PE prediction index was developed. The likelihood ratio of a positive index score was equal to 3.4, 7.3 and 8.8, respectively. Thus, assuming a PE prevalence (or prior probability) of 5%, the patient's chances of developing PE when presenting with a positive score of the 3-step prediction index amounted 15%, 28% and 32%, respectively.

Discussion: In the absence of well-defined pre-pregnancy screening guidelines for PE, the present study is an attempt to proceed stepwisely by looking at medical examination data first, requesting, if

necessary, specific haemostasis and coagulation tests next, and at last measuring the relative plasma volume for confirmatory purposes. This approach offers a satisfactory positive predictive value and cost efficiency ratio.

INTRODUCTION

Preeclampsia (PE) is a major cause of maternal and foetal mortality and morbidity.¹⁻² It is a pregnancy-specific multisystemic disorder, occurring most commonly in primigravidae and characterized by the development of hypertension and proteinuria in the second half of pregnancy³. The pathogenesis of PE is not fully understood but it is believed that genetic predisposition and immune deficiency lead to placental ischemia and perturbation of the maternal vascular endothelium³. It is associated with abnormal vasoregulation, platelet hyperaggregability, activation of the coagulation system, and endothelial-cell dysfunction.⁴ Clinical findings associated with PE can manifest as a maternal syndrome, such as severe PE, HELLP syndrome or eclampsia, and retro-placental haematoma (RPH). As for the foetal consequences of PE they include intra-uterine growth retardation (IUGR) and intra-uterine foetal death (IUFD).⁵

In the absence of reliable predictive markers, PE lacks an effective prevention strategy or curative treatment.⁶ Since it is a heterogeneous condition with multiple pathophysiological pathways, it has been difficult to develop reliable predictive measures of PE for routine use in clinical practice.⁷ In other words, there is no single best test for predicting PE.⁸ It has been recently suggested that multivariate analysis of clinical, biochemical and biophysical parameters could improve the screening efficacy of past PE.⁷ The present study aimed at identifying among several clinical, laboratory, and functional investigations those parameters that best discern non-pregnant women with a past history of PE from women with uneventful pregnancies. A 3-step PE predictive index was developed, first

based on simple patient history findings, next upgraded with carefully selected laboratory tests, and finally optimized by including the relative plasma volume.

METHODS

The study protocol was approved by the Human Research Ethics Committee of the University teaching hospital.

One hundred and one women admitted between 1999 and 2002 with a diagnosis of severe PE were included in the study. PE was defined as severe under at least one of the following conditions ⁹: systolic blood pressure ≥ 160 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 110 mmHg, proteinuria ≥ 3.5 g/24h, platelet count $< 100,000/\mu\text{l}$, elevated serum transaminase levels ($> 3\text{SD}$), oliguria (diuresis $< 500\text{ml}/24\text{h}$), pulmonary edema, epigastric pain, cerebral or visual disturbances. PE was complicated in 21 subjects with the HELLP syndrome, namely Weinstein acronym¹⁰ characterized by hemolysis (decrease of hemoglobin or hematocrit $>10\%$, total bilirubin $> 1\text{mg}/\text{dl}$, lactate dehydrogenase > 600 U/L), elevated liver enzymes (serum transaminase levels $> 3\text{SD}$), and low platelet count ($< 100,000/\mu\text{l}$). Further, some PE patients had IUFD ($n=11$), severe IUGR ($< 5^{\text{th}}$ percentile) ($n=56$), or RPH (complete or incomplete abruptio placentae with consequential effects on the mother and/or the foetus) ($n=9$). A group of 50 parous women (non PE patients) with a past history of successful term delivery after a normotensive pregnancy was selected, matching on average the PE patients with respect to gestation, parity, age, smoking, and time since pregnancy. Written informed consent was obtained from all patients.

The parameters recorded for each subject were classified into three categories: (1) a detailed medical examination, including age, height, weight, body mass index (BMI), smoking, systolic and diastolic blood pressures measured at least 18 months after pregnancy at rest in sitting position, medications,

patient's history of insulin dependent diabetes mellitus, chronic hypertension, deep venous thromboembolism (VTE), glomerulopathy, and of cardiac insufficiency, paternal and maternal medical history of insulin dependent diabetes mellitus, chronic hypertension, VTE, and of renal disease, and patient's obstetrical history (parity, gestation, abortion, miscarriage, other pregnancy related disorders, gestational age at birth, mode of delivery, birth weight, apgar score); (2) an extensive clinical laboratory investigation (performed in the same registered laboratory) of haemostasis and coagulation, including platelets count and platelet activating factor (PFA), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombotest, activated factors II, VII, VIII and XI, plasma antithrombin III, activated protein C, free protein S, activated protein C resistance and factor V Leiden, factor II mutation G20210A, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, anti- β_2 glycoprotein-I antibodies, homocysteine (baseline and 4 hours before ingestion of 0.1kg/kg of methionine), and vitamin B (B1, B6 and B12); (3) a morphological and functional evaluation of the cardiovascular function (electrocardiography to identify repolarization abnormalities, cardiac ultrasound to evaluate the ejection fraction and the thickness of the interventricular septum), renal parameters (albuminuria and creatinine clearance), and determination of plasma volume (total plasmatic volume determined by administration of albumin marked by radioactive iodine isotope and relative plasmatic volume in relation to weight).

Results are expressed as means $\pm$ standard deviations (SD) for quantitative variables and as frequencies and proportions (%) for categorical variables. Mean values of PE and non PE patients were compared by Student t-test and by the non parametric Wilcoxon test. Proportions were compared by the chi-square test. The two groups of patients were also compared from a multivariate standpoint while accounting for matching factors by logistic regression analysis. A stepwise variable selection was used to retain the most discriminating variables. Specifically, logistic regression was applied in three steps: (1) on medical examination data only, (2) on laboratory data only, but

including the score derived in step1, and (3) on morphological and functional data only, but including the score derived in step 2. The efficacy of the three predictive scores was assessed by the sensitivity, the specificity and the positive and negative likelihood ratios. The likelihood ratio (LR) is defined as the ratio of the probability of a positive (negative) score in the PE patients and the probability of a positive (negative) score in the non PE patients. All results were considered to be significant at the 5% critical level ($p < 0.05$). Statistical analyses were carried out using SAS (version 9.1 for Windows) and S-PLUS (version 7.0 for Windows) software packages.

RESULTS

The clinical data recorded in PE and non PE patients are displayed in TABLE 1. A stepwise logistic regression analysis was applied to these data, except for those parameters related to first pregnancy. As a result, history of chronic hypertension in the patient's mother ($p=0.0051$), body mass index ($p=0.023$), systolic ($p=0.022$) and diastolic blood pressure ($p=0.022$) measured at least 18 months after pregnancy were found to be jointly associated with PE. All remaining variables either did not significantly contribute to the discrimination of PE and non PE patients or entailed redundant information. A first PE prediction index R_1 was established on the selected variables and the matching parameters, namely $R_1 = -3.72 + 0.030 \times \text{age (years)} - 0.50 \times \text{parity} + 0.15 \times \text{gestation} + 1.89 \times \text{HTA in patient's mother (yes=1/ no=0)} + 0.14 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 0.079 \times \text{SBP (mmHg)} - 0.13 \times \text{DBP (mmHg)}$. Positive scores indicate a high risk of PE, whereas negative scores tend to correspond to an uneventful pregnancy. In the PE patient group, 67% were positive (sensitivity) and in the non PE patient group, 80% were negative (specificity), yielding a positive LR of 3.4. Thus, a positive R_1 score is over 3 times more likely in PE patients than in non PE patients. The corresponding negative LR was equal to 0.41.

The distributions of laboratory tests in PE and non PE patients are summarized in TABLE 2. Significant differences were found for APTT, activated factor VIII, free protein S, anti-cardiolipin antibodies (IgG and IgM), homocysteine levels and vitamins B1, B6 and B12. When combining the first PE prediction index R_1 and the biological parameters into a stepwise logistic regression, it appeared that only APTT ($p=0.0007$), prothrombin time ($p=0.037$), activated factor VIII ($p=0.0018$), free protein S ($p=0.021$), homocysteine levels ($p=0.0002$), and vitamin B1 ($p=0.0095$) levels improved the discrimination between

PE and non PE patients. A second PE prediction index R_2 was derived as follows: $R_2 = 30 + 0.92 \times R_1 - 0.28 \times APTT (s) - 0.15 \times PT (\%) - 2.6 \times \text{activated factor VIII (UI)} - 0.046 \times \text{free protein S } (\%) + 0.11 \times \text{homocystein } 4h (\mu\text{mol/l}) - 0.026 \times \text{vitamin B1 } (\mu\text{g/l})$. The sensitivity of this index increased to 88% and the specificity to 88%, yielding a positive LR of 7.3 and a negative LR of 0.14.

At the last step, PE and non PE patients were compared with respect to cardiac and renal function tests (TABLE 3). Significant differences were found in the proportions of echocardiographic abnormalities, such as ejection fraction and heart size (32% of PE patients and 12% of non PE patients, $p<0.05$). The renal function was also significantly different as revealed by a higher albuminuria, although in the range of normal values. The creatinine clearance rate was higher in PE women, while the plasma volume (both total and relative) was significantly lower. When adding morphological and functional parameters to the second PE prediction index in a stepwise logistic regression analysis, only the relative plasma volume (RPV) led to a significant improvement in PE prediction ($p=0.0075$). The final PE prediction index obtained wrote $R_3 = 10.0 + 1.05 \times R_2 - 0.27 \times RPV (ml/kg)$. Its sensitivity remained 88% while its specificity rose to 90%, yielding a positive LR of 8.8 and a negative LR of 0.13.

If one assumes that the prevalence of PE is 5%, a positive score of R_1 will lead to a positive predictive value (PVV) of 15%. In other words, the patient's risk of developing PE has been approximately multiplied threefold. For positive scores of R_2 and R_3 , the PVV raises to 28% and 32%, respectively. Thus, a patient presenting with a positive score R_3 has over 30% chances of developing PE.

DISCUSSION

The present study purposed to predict severe PE from specific maternal features outside pregnancy. In this regard, our results confirm findings previously reported by others. Women with thrombophilic disorders are at increased risk of placental vascular pathology¹¹. Several studies have documented an association between specific genetic or acquired thrombophilic disorders with vascular complications such as PE, RPH, IUGR or foetal demise.¹²⁻²¹ Women with elevated homocysteine levels are considered to be at higher risk not only for thrombosis but also for PE.²² Our findings confirm this opinion. Vitamins B levels are closely related to hyperhomocysteinemia because they are cofactors for enzymes involved in the degradation of homocysteine^{23,24}. It is therefore no surprise that the present study emphasized their alterations in women with previous PE.

Expansion of plasma volume in normal pregnancy improves the placental perfusion^{25,26}, but PE is associated with a relative decrease in plasma volume and plasma volume expansion.²⁷ The pathophysiological basis of this observation remains unclear but could be the consequence of a mild chronic endothelial dysfunction. Our study documented the significance of a relative decrease of plasma volume. It is therefore tempting to speculate that a low plasma volume outside pregnancy is an important contributing risk factor for development of PE.

In this study, we proposed a 3-step PE prediction index for before pregnancy. Less than 1% of the nullipare population develops severe PE. The low incidence of a clinically significant disease may preclude the use of expensive tests in such a low-risk population.²⁸ Identification of women who may develop severe PE is then most desirable in terms of reducing neonatal and maternal morbidity and mortality as well as subsequent social expenses.²⁸ Considered individually, risk factors such as blood pressure, BMI, and family history, are not discriminant enough. However, when combined with each other but also with laboratory and functional tests, they can yield a highly PE predictive clinical tool. In daily practice, the physician may proceed in the following way. At the initial prenatal care visit, a first PE prediction index based on simple and rapidly available anamnestic and clinical data is computed. A highly negative score of this index may halt further investigation and hence lower costs, whereas a highly positive score may lead to immediate intervention and consequently reduce morbidity. Borderline (near 0) and positive scores, however, may always invite the attending physician to request additional specific laboratory and functional investigations for confirmation. We found that by measuring APTT, PT, activated factor VIII, free protein S, homocystein and vitamin B1, the patient's risk of presenting PE can again be assessed. A large positive (negative) score will comfort the physician about the high (low) patient's chances of developing PE. In case of a borderline or positive score, measurement of the relative plasma volume may become necessary to make a final decision about the risk of developing PE. It is believed that the 3-step decision-making process developed here provides a cost effective way to assess the individual risk of PE of future mothers and in particular to improve our ability of identifying as precisely as possible patients at highest risk of preeclampsia.

REFERENCES

1. Confidential Enquiries into Maternal Deaths. Why mothers die 1997-1999. The fifth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom.
London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, 2001.
2. Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy. 8th annual report.
London: Maternal and Child Health Research Consortium, 2001.
3. Walker ID, *Pre-eclampsia, Etiology and Practical Practice*, ed Fiona Lyall and Michael Belfort, chapter 21, thromphilias and preeclamsia, p183, Cambridge University Press, 2007.
4. Sibai BM, Dekker G, Kupfermanc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365:785-799.
5. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of pre-eclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1365-1370.
6. Audibert Fr. Screening for pre-eclampsia: the quest for the Holy Grail?
Lancet 2005;365:1367-1379.
7. Tjoa ML, Oudejans CBM, Van Vugt JMG, Blankenstein MA, Van Wijk IJ. Markers for presymptomatic prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2004;23(2):171-189.
8. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104(6):1367-1391.
9. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Nov;165(5 Pt 1):1408-1412.
10. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-167.
11. Walker ID. Thrombophilia in pregnancy. *Journal of Clinical Pathology* 2000;53:573-580.

12. Gates S. Thromboembolic disease in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2000;12:117-122.
13. Walker JJ. Pre-eclampsia. *The Lancet* 2000;356:1260-1265.
14. Alfirevic Z, Robets D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101(1):6-14.
15. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR (2002) Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstetrics and Gynecology* 2002;99:135-144.
16. Ghee CB, Burrows RF. Prothrombin G20210A mutation is not associated with recurrent miscarriages. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002;42:167-169.
17. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, Haites NE, Wilson BJ, Watson MS. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thrombosis and Haemostasis* 2002;87:779-785.
18. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thrombosis Research* 2003;2152:1-9.
19. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The lancet* 2003;361:901-908.
20. Lin J. Genetic Thrombophilias and pre-eclampsia: a meta-analysis. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2005;105:182-192.
21. Robertson L & coll. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British Journal of Haematology* 2006;132:171-186.
22. Cotter A, Molloy A, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: A risk factor for the development of severe preeclampsia. Presented at the

21st Annual Meeting of the Society of Maternal-Fetal Medicine, February 5-10,2001 held in Reno, Nevada.

23. Sibai BM. Hypertensive Disorders in Women. *W.B. Sanders Company* 2001;chap 6:1001.
24. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565-571.
25. Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:440-450.
26. Silver HM, Seebeck MA, Carlson R. Comparison of total volume in normal, pre-eclamptic, and non proteinuric gestational hypertensive pregnancy by subcutaneous measurement of red blood cell and plasma volume. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:87-93.
27. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, GilstrapLC, Hauth JC, Wenstrom KD : Hematological Changes: Maternal adaptations to pregnancy (chapter 8) : Physiology of Pregnancy (section II); in McGraw-Hill (ed): Williams Obstetrics, 21st Edition, 2001, pp 177-178.
27. Myatt L, Carpenter LB. *Pre-eclampsia, Etiology and Clinical Practice*, Edition Fiona Lyall and Michael Belfort, Chapter 15, Prediction of preeclampsia, p226, Cambridge University Press, 2007.

TABLE 1. Anamnestic and clinical examination parameters recorded in 101 women with PE and 50 matched non PE patients. Results are expressed as mean $\pm$ SD or frequencies (%).

Parameters	PE patients	Non PE patients	p-value
Number of patients	101	50	—
Age (yrs)	29.9 $\pm$ 4.5	29.8 $\pm$ 4.9	0.82
Height (cm)	164 $\pm$ 6.4	165 $\pm$ 8.3	0.55
Weight (kg)	68.9 $\pm$ 13.6	63.3 $\pm$ 10.0	0.010
BMI (kg/m ²)	25.7 $\pm$ 5.1	23.3 $\pm$ 2.8	0.0024
Smoking	44 (44)	23 (46)	0.86
<u>Patient history</u>			
Diabetes	5 (5)	1 (2)	0.66
Hypertension	17 (17)	5 (10)	0.33
Thrombosis	3 (3)	0 (0)	0.55
<u>Paternal history</u>			
Diabetes	9 (9)	2 (4)	0.26
Hypertension	32 (32)	7 (14)	0.018
Thrombosis	6 (6)	2 (4)	0.72
<u>Maternal history</u>			
Diabetes	13 (13)	3 (6)	0.27
Hypertension	25 (25)	3 (6)	0.0039
Thrombosis	11 (11)	3 (6)	0.39
<u>Obstetrical history</u>			
Parity	1.5 $\pm$ 0.9	1.6 $\pm$ 1.1	0.64
Gestation	2.2 $\pm$ 1.7	2.1 $\pm$ 1.3	0.94
Abortion	0.24 $\pm$ 0.55	0.24 $\pm$ 0.56	0.95
No. of early miscarriage	0.49 $\pm$ 1.11	0.24 $\pm$ 0.56	0.24
<u>First pregnancy</u>			
Infant's birth weight (g)	1870 $\pm$ 971	3258 $\pm$ 354	<0.0001
Caesarean section	62 (62)	4 (8)	<0.0001
Birth gestational age (wks)	33.9 $\pm$ 5.0	38.8 $\pm$ 1.1	<0.0001
<u>Blood pressure</u>			
SBP (mmHg)	129 $\pm$ 11.3	122 $\pm$ 8.5	0.022
BDP (mmHg)	73.5 $\pm$ 7.9	72.8 $\pm$ 5.3	0.56

TABLE 2. Laboratory parameters measured in 101 women with PE and 50 matched non PE patients. Results are expressed as mean $\pm$ SD.

Parameters	PE patients n=101	Non PE patients n=50	p-value
Platelets ($10^3/\text{mm}^3$)	250 $\pm$ 52	267 $\pm$ 64	0.11
Platelet function	103 $\pm$ 22	95.6 $\pm$ 21	0.04
aPTT (s)	32.6 $\pm$ 3.8	37.1 $\pm$ 14	<0.0001
Prothrombin time (%)	95.5 $\pm$ 11	97.2 $\pm$ 3.8	0.41
Thrombotest	1.01 $\pm$ 0.09	1.03 $\pm$ 0.10	0.43
Factor II a (IU)	1.10 $\pm$ 0.23	1.12 $\pm$ 0.20	0.43
Factor VII a (IU)	1.10 $\pm$ 0.24	1.16 $\pm$ 0.19	0.11
Factor VIII a (IU)	1.26 $\pm$ 0.35	1.53 $\pm$ 0.35	<0.0001
Factor XI a (IU)	1.09 $\pm$ 0.23	1.12 $\pm$ 0.24	0.58
Antithrombin III (%)	110 $\pm$ 11	107 $\pm$ 11	0.12
Activated protein C (%)	104 $\pm$ 17	109 $\pm$ 21	0.14
Free protein S (%)	84.4 $\pm$ 16	92.9 $\pm$ 14	0.0010
APCR	2.24 $\pm$ 0.35	2.20 $\pm$ 0.37	0.54
Anticardiolipin antibody			
IgG (UPGL/ml)	9.5 $\pm$ 5.6	7.4 $\pm$ 4.7	0.017
IgM (UPGL/ml)	7.5 $\pm$ 5.9	5.2 $\pm$ 3.8	0.012
Anti- β_2 glycoprotein antibodies (U/ml)	5.5 $\pm$ 4.8	4.6 $\pm$ 3.0	0.65
Homocystein ($\mu\text{mol/l}$)			
Baseline	11.4 $\pm$ 5.5	9.8 $\pm$ 3.3	0.046
4 hours aft Meth	37.7 $\pm$ 18.9	24.5 $\pm$ 9.0	<0.0001
Vitamin B ($\mu\text{g/l}$)			
B1	38 $\pm$ 31	59 $\pm$ 2.3	<0.0001
B6	9.1 $\pm$ 12	9.6 $\pm$ 4.4	0.029
B12	358 $\pm$ 200	567 $\pm$ 235	<0.0001

TABLE 3. Cardiovascular and renal functional assessment in 101 PE women (data missing for 10 patients) and 50 matched non PE patients. Results are expressed as means $\pm$ SD or frequencies (%).

Parameters	PE patients n=101 ^(a)	Non patients n=50 ^(b)	PE p-value
ECG abnormalities	5 (5)	0 (0)	0.17
Cardiac ultrasonography abnormalities	30 (32)	6 (12)	0.014
Diuresis (l)	1.24 $\pm$ 0.32	1.25 $\pm$ 0.20	0.84
Albuminuria (mg/24h)	14.9 $\pm$ 14	9.2 $\pm$ 7.0	0.0095
Creatinine clearance (ml/min)	104 $\pm$ 32	88 $\pm$ 11	0.0011
Total plasma volume (l)	2.19 $\pm$ 0.35	2.47 $\pm$ 0.32	<0.0001
Relative plasma volume (ml/kg)	32.6 $\pm$ 6.7	39.4 $\pm$ 3.2	<0.0001

^(a) data missing for 9 patients

^(b) data missing for 3 patients

Dr. P. EMONTS – Publications personnelles

1. Bonivert J., **Emonts P.**, Gaspard U., et al. Traitement des signes d'androgénisation excessive de la femme par une combinaison à dosage modéré d'éthinylestradiol et d'acétate de cyprotérone : aspects cliniques et endocrinométaboliques. *Méd.et Hyg.* 1988 ; 46 : 2310-2313.
2. Dubois M., Demoulin A., **Emonts P.**, et al. Influence de l'âge et du schéma de stimulation sur les différentes étapes de la FIVETE. *Contraception, Fertilité et Sexualité.* 1989 ; 5 : 206-213.
3. Verloes A., **Emonts P.**, Dubois M., et al. Paraplegia and arthrogryposis multiplex of the lower extremities after intra-uterine exposition to ergotamine. *Journal of Medical Genetics.* 1989
4. Beco J., **Emonts P.**, Lambotte R., et al. Apport de l'échographie endovaginale permictionnelle. *Contraception, Fertilité et Sexualité.* 1990 ; 6 : 461-465.
5. **Emonts P.**, Thoumsin H., Foidart JM. Hellp syndrome. *Rev.Méd.Liège.* 1999 ; 54 :5 :444-447.
6. **Emonts P.**, Thoumsin H., Foidart JM. Sport et Grossesse. *Rev.Méd.Liège.* 2001 ; 56 :4 :216-218.
7. **Emonts P.**, Alexander S., Biard JM., et al. Rupture prématurée de la poche des eaux. *Gunaïkeia.* 2002 ; 7 :14-16
8. **Emonts P.**, Thoumsin H., Foidart JM. Présentation par le siège. *Références en Gynécologie-Obstétrique.* 2003 .
9. Foidart JM., Seah-San S., **Emonts P.**, et al. Vascular placental pathology in high-risk groups : definition and synopsis. *Ann Med Interne Paris.* 2003 ;154(5-6):332-339.
10. De Lamotte N., **Emonts P.**, Thoumsin H., Foidart JM. Pronostic néonatal après Hellp syndrome entre 25 et 34 semaines de gestation. *Gunaïkeia.* 2004 ; 9 : 98-104.
11. **Emonts P.**, Foidart JM. Nouveautés thérapeutiques en matière de tocolyse. *Rev.Méd.Liège.* 2007 ; 62 : 5-6 : 428-431.
12. Kolan C., Massin R., **Emonts P.**, et al. Le cas clinique du mois ; Pneumothorax cataménial : à propos d'un cas. *Rev.Méd.Liège.* 2007 ; 62 : 7-8 : 487-491.
13. Thoumsin H. **et Emonts P.** Accoucher et naître : de jadis à aujourd'hui. *Rev.Méd.Liège.* 2007 ; 62 : 10 : 616-623.
14. Cavalier E., Delanaye P., **Emonts P.**, et al. La carence en vitamine D chez les femmes enceintes en région liégeoise : un problème méconnu. *Rev.Méd.Liège.* 2007 ; 62 : xxx
15. **Emonts P.**, Seak-San S., Seidel L., Thoumsin H., Albert A., Gaspard U., Foidart JM. A predictive Index of Maternal Predisposition to Pre-eclampsia. *Hypert in Preg.* Soumis et accepté (Prof.Liona Fyall, Edit.en chef, le12/11/2007).
15. **Emonts P.**, Seak-San S., Seidel L., Thoumsin H., Albert A., Gaspard U., Brichant JF., Foidart JM. Index prédictif de la pré-éclampsie en préconceptionnel et prévention primaire. *Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction.* Soumis et accepté le 14/11/2007.