



## Marqueurs angiogéniques, hématologiques, biochimiques et hormonaux de la pré-éclampsie : Une revue narrative de littérature narrative des cinq dernières années

Chola Mwansa Joseph<sup>1</sup>, Mwembo Tambwe Albert<sup>1</sup>, Ngwe Thaba Jules<sup>1</sup>, Tamubango Kitoko Herman<sup>1</sup>, Noha Mutangala<sup>2</sup>, Kakudji Luhete Prosper<sup>1</sup>, Kinenkinda Kalume Xavier<sup>1</sup>, Kalenga Muenze Kayamba Prosper<sup>1,3</sup>, Kakoma Sakatolo Zambèze Jean Baptiste<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine, Université de Lubumbashi, Lubumbashi, République Démocratique du Congo

<sup>2</sup>Consultant au Service de Gynécologie-Obstétrique, Polyclinique Beniker, Lubumbashi, République Démocratique du Congo

<sup>3</sup>Département des sciences biomédicales, Faculté de Médecine, Université de Lubumbashi, Lubumbashi, République Démocratique du Congo : Kalenga Muenze Kayamba Prosper est décédé le 12/07/2021

### Résumé

L'étude des marqueurs biologiques de la pré-éclampsie est une approche de recherche qui jette les bases d'un dépistage précoce, d'un suivi et d'un pronostic. Certes, pour une maladie ayant un impact aussi important sur la morbi-mortalité maternelle et périnatale, la mise en place de ces indicateurs biologiques permettrait d'alléger la charge des patientes et du personnel soignant. L'objectif de cette revue était de présenter les biomarqueurs de la pré-éclampsie actuellement à l'étude dans le monde en vue d'ouvrir ce champ aux études locales. Une revue narrative de la littérature a été menée dans Google Scholar et Pubmed et a procédé en sélectionnant des revues systématiques, des méta-analyses ou des études comparatives bien menées sur ce sujet au cours des cinq dernières années. Les séries de cas ou les cas cliniques n'ont pas été retenus. Il en est ressorti que les marqueurs angiogéniques dont le sFlt-1, le PlGF, le soluble endogline et PAPP sont les plus étudiés dans les pays industrialisés. Cependant d'autres marqueurs sont également étudiés, notamment des marqueurs hématologiques (Le ratio Neutrophil-Lymphocyte, l'Hématocrite et l'Indice de distribution des globules rouges), biochimiques (la Ferritine, l'Acide urique et la Protéine C Réactive) ou hormonaux (La  $\beta$ -Hormone Chorionique Gonadotrope et l'Œstradiol). En outre, l'étude des marqueurs est moins développée dans les pays à faibles ressources. Cette revue montre que plusieurs marqueurs angiogéniques, hématologiques, biochimiques et hormonaux peuvent être étudiés dans ce domaine qui semble vierge dans notre environnement.

**Mots clés :** Biomarqueurs, pré-éclampsie, revue narrative, cinq dernières années.

### Correspondance :

Chola Mwansa Joseph, Département de Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine, Université de Lubumbashi, Lubumbashi, RDC

**Téléphone :** +243810005945- **Email :** [choladr@gmail.com](mailto:choladr@gmail.com)

**Article reçu :** 10-11-2022 **Accepté :** 05-12-2022

**Publié :** 25-01-2023



Copyright © 2023. Chola Mwansa Joseph et al.  
This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted

use, distribution, and reproduction in any medium,

**Pour citer cet article :** Chola Mwansa J. et al. Marqueurs angiogéniques, hématologiques, biochimiques et hormonaux de la prééclampsie : Une revue narrative de littérature narrative des cinq dernières années. Revue de Médecine et de Santé Publique. 2023 ; 6(1) : 9-59.

## 1 Introduction

Le défi auquel sont confrontés les obstétriciens dans la prise en charge de la pré-éclampsie peut se résumer en une question: « Quand accoucher? En effet, préserver la santé maternelle contre tous les effets néfastes de la pré-éclampsie est un objectif majeur; celui d'aboutir à un nouveau-né viable, surtout dans les milieux où la néonatalogie n'est pas très développée, soit en visant la réduction du fardeau socio-économique dans les cas de prématurité ou encore en visant le meilleur pronostic psychomoteur des enfants, est aussi important que le premier objectif. Le défi consiste à trouver un équilibre entre les deux objectifs. Et étant donné qu'une fois la pré-éclampsie diagnostiquée, les effets néfastes se poursuivront jusqu'à l'accouchement, il est important de disposer d'indicateurs cliniques biologiques ou échographiques autorisant la poursuite de la grossesse ou son interruption à tout stade si la santé maternelle est compromise. Cette logique décisionnelle ne doit pas être précipitée en augmentant les naissances prématurées dont l'issue néonatale serait fatale. Ces indicateurs ne permettent pas seulement d'orienter les décisions, mais peuvent également servir de marqueurs pronostiques et parfois de dépistage. Il est certain que les indicateurs cliniques sont sujets à plusieurs différences inter-opérateurs, ce qui limite parfois leur généralisation. En revanche, les indicateurs biologiques, lorsque les conditions d'analyse sont respectées, présentent moins de variabilité. Le nombre de biomarqueurs rapportés associés à la pré-éclampsie est en augmentation depuis plusieurs années. Ils peuvent être proposés à des fins de détection précoce, mais aussi pour le diagnostic des formes sévères ou de pronostic défavorable [1]. Parmi tous les marqueurs proposés dans la littérature, il faut noter que le soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), le facteur de croissance placentaire 1 (PlGF), l'endogline soluble (sEng), ainsi que les rapports du sFlt-1 /PlGF et de PlGF /sEng sont décrits comme ayant une validité diagnostique élevée jusqu'à six semaines avant l'apparition des signes cliniques de la pré-éclampsie [2]. La surexpression du sFlt-1 chez des souris gravides a induit une sensibilité à l'angiotensine II et une hypertension en modifiant la phosphorylation de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) et en favorisant le stress oxydatif dans le système vasculaire. La dysfonction endothéliale due à un niveau élevé du sFlt-1 circulant peut être le principal événement entraînant une augmentation de la sensibilité vasoconstrictrice caractéristique de la pré-éclampsie et suggère que le ciblage des voies induites par le sFlt-1 peut être un moyen de traiter la pré-éclampsie et d'améliorer les résultats fœtaux [3]. Le sEng est un anti-angiogénique, qui possède de nombreuses caractéristiques similaires au sFlt-1 et est également

impliqué dans la pathogenèse de la dysfonction endothéliale systémique dans la pré-éclampsie ; le sEng peut induire l'apoptose des cellules endothéliales dans la veine ombilicale humaine, ainsi, l'intégrité de la structure et de la fonction des parois des vaisseaux sanguins est détruite [4]. Au cours de la pré-éclampsie, les concentrations sériques maternelles de type fms anti-angiogénique tyrosine kinase-1 (sFlt-1) sont augmentées et les taux de facteur de croissance placentaire pro-angiogénique (PlGF) sont diminués [5]. L'angiogenèse est un processus vital pour le développement embryonnaire et la croissance est régulée par une interaction complexe d'une multitude de facteurs, y compris la famille du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) [6]. Les différents marqueurs rapportés ci-dessus ne sont pas tous facilement analysables et ont été réalisés sur des prélèvements qui ne permettent pas de retenir leurs conclusions comme univoques. Cependant, à ce jour, ils constituent une base d'avenir dans la prédiction précoce de la pré-éclampsie. D'autres marqueurs simples ont été proposés et sont peu à peu étudiés dans le monde. C'est le cas de certains paramètres hématologiques (Les Neutrophiles, le ratio Neutrophiles-Lymphocytes, l'Hématocrite et l'Indice de distribution des globules rouge), biochimiques (La Ferritine, l'Acide urique et la Protéine C Réactive) et hormonale ( $\beta$ -hCG et estradiol) [7]. Certains de ces biomarqueurs sont facilement réalisables dans les pays en développement et le coût est acceptable.

Au cours de cette revue de la littérature narrative, il s'agira de présenter la pré-éclampsie, d'identifier les biomarqueurs utilisés dans la pré-éclampsie et leurs rôles et de déterminer les pistes de recherche possibles concernant les biomarqueurs de la pré-éclampsie. Ainsi, les recommandations des sociétés savantes, des revues systématiques, et des articles originaux comparatifs bien menés seront consultés et enfin, nous donnerons un avis contextuel à notre communauté.

## **2 Méthodologie**

### **2.1 Procédure de recherche**

La base de données Medline (PubMed) et Google Scholar ont été consultés de 2017 à avril 2022 pour identifier des articles sur l'utilisation de biomarqueurs dans la pré-éclampsie. Nous avons sélectionné des articles rédigés en anglais ou en français. Les mots-clés suivants ont été utilisés seuls ou en association à d'autres au cours de la recherche : « preeclampsia », « biochemical tests », « antiangiogenic factor », « sFlt-1 », « soluble endoglin (sEng) », « PlGF », « pregnancy-associated plasma protéin A (PAPP-A) », « protéine placentaire 13 (PP 13) », « marqueurs hématologiques », « marqueurs hormonaux », « marqueurs biochimiques », « ferritine », « Beta HCG », « protéine C réactive », « revue

systématique », « Œstradiol », « acide urique », « Globules blancs », « Neutrophiles », « Lymphocytes », « Hématocrite », « Indice de distribution de globules rouges », « Plaquettes ».

## 2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

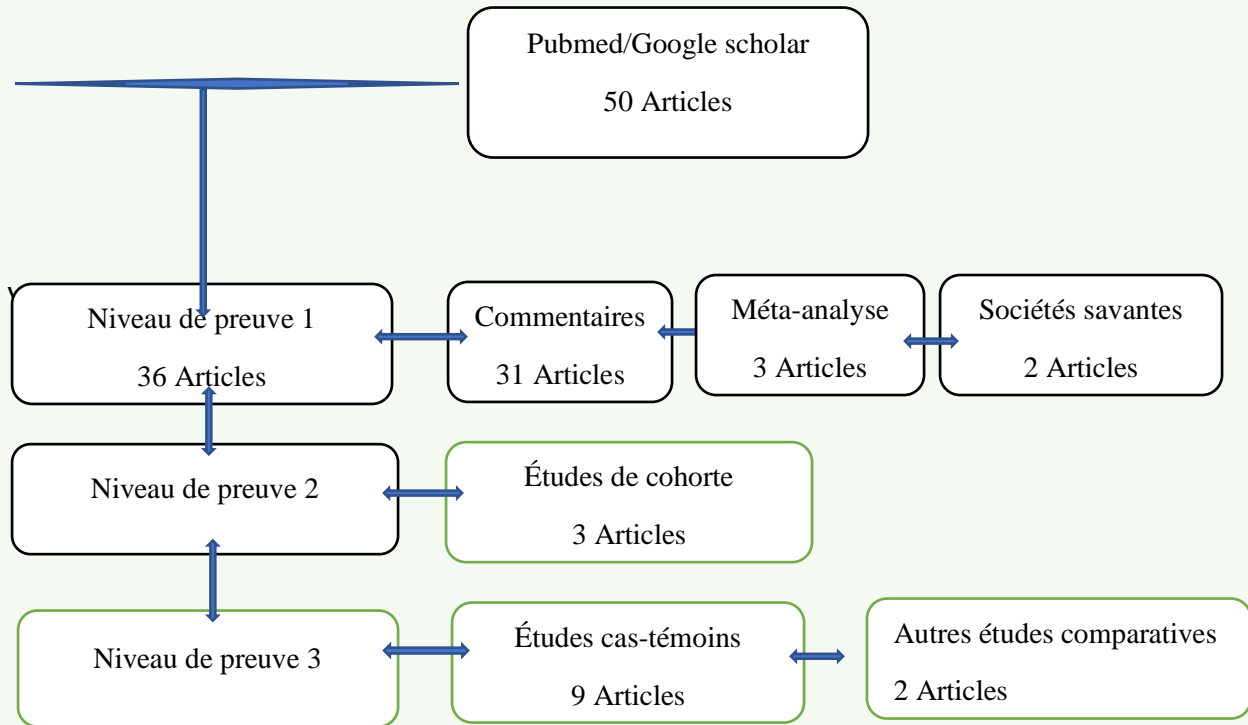
Les critères d'inclusion suivants ont été appliqués :

- Articles en texte intégral évaluant la valeur des biomarqueurs dans la prédiction de la pré-éclampsie aux premier, deuxième et troisième trimestre de la grossesse,
- Articles en texte intégral évaluant la valeur des biomarqueurs dans le diagnostic de la pré-éclampsie,
- Articles en texte intégral évaluant l'intérêt des biomarqueurs dans la prise en charge de la pré-éclampsie,
- Articles en texte intégral évaluant la valeur des biomarqueurs dans le suivi du traitement de la pré-éclampsie par de nouvelles méthodes.
- Des revues systématiques ou des recommandations des sociétés savantes ou des études cas-témoins ou des études comparatives.
- Les recommandations des sociétés scientifiques telles que la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) et l'American College of Obstetricians and Gynecologists.

Les Critères d'exclusion suivants ont été appliqués.

Les articles ont été exclus de l'examen final si :

- Ils concernaient d'autres types d'hypertension de la grossesse ou d'autres pathologies de la grossesse,
- Ceux-ci, en tant qu'articles en texte intégral, ont été rédigés dans une langue autre que l'anglais ou le français,
- Ils n'ont pas analysé la valeur prédictive des tests biochimiques pendant la grossesse
- C'étaient des séries de cas, des cas cliniques ou des études sans groupe contrôle ;
- Les articles ont été publiés avant 2017.



**Figure 1 : Description des différentes études selon le niveau de preuve**

Les différents articles ont été classés selon le niveau de preuve. Ainsi, sur 50 articles retenus, 36 étaient de niveau de preuve 1; 3 étaient de niveau 2 et 11 de niveau 3.

### 3 Descriptif et discussion

#### 3.1 Pré-éclampsie : Définitions, Classification et Physiopathologie

La pré-éclampsie (PE) est généralement définie comme le développement en seconde moitié de la grossesse d'une hypertension et d'une protéinurie chez une femme précédemment normotendue. La difficulté d'interprétation des études épidémiologiques sur la pré-éclampsie est due à la grande variation des définitions de la maladie. Il existe plusieurs définitions du diagnostic de la pré-éclampsie, qui ont été rapportées dans la littérature publiées et proposées par divers organismes professionnels. Par conséquent, cela a abouti à un certain nombre de lignes directrices différentes produites par des organismes professionnels du monde entier pour le diagnostic et la gestion de la pré-éclampsie. Cependant, une définition

internationalement reconnue de la pré-éclampsie est celle de la Société internationale pour l'étude de l'hypertension pendant la grossesse (ISSHP), qui est approuvée par la FIGO [8]. Actuellement, la délivrance du placenta est le seul traitement définitif et efficace de la pré-éclampsie.

3.1.1 Définition des troubles hypertensifs au cours de la grossesse selon l'ISSHP et conditions de mesure de la pression artérielle

### **Hypertension gestationnelle**

La définition de l'hypertension gestationnelle aide à définir la pré-éclampsie. Ainsi, l'hypertension gestationnelle est définie comme une hypertension de novo persistante (pression artérielle systolique  $\geq 140$  mm Hg et/ou pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mm Hg) après 20 semaines de gestation en l'absence de signes de pré-éclampsie.

#### Pré-éclampsie

La pré-éclampsie (PE) de novo est définie comme une Hypertension gestationnelle accompagnée d'au moins une des affections d'apparition récente suivantes à au moins 20 semaines de grossesse :

- Protéinurie : protéines urinaires sur 24 heures  $\geq 300$  mg/jour ou rapport protéine/créatinine urinaire ponctuel  $\geq 0,30$  mg/jour ou bandelette urinaire  $\geq 1+$ .
- Autre dysfonctionnement des organes maternels :
  - Insuffisance rénale aiguë (créatinine  $\geq 90$   $\mu\text{mol/L}$ ; 1 mg/dL) ;
  - Atteinte hépatique (élévation de l'alanine aminotransférase ou de l'aspartate aminotransférase  $> 40$  UI/L) avec ou sans douleur de l'hypochondre droit ou épigastrique) ;
  - Complications neurologiques (y compris éclampsie, altération de l'état mental, cécité, accident vasculaire cérébral ou, plus communément, hyperréflexie lorsqu'elle est accompagnée de clonus, de maux de tête sévères et de scotomes visuels persistants) ;

- Complications hématologiques (thrombopénie-numération plaquettaire  $<150\ 000/\mu\text{L}$ , coagulation intravasculaire disséminée, hémolyse);
- Dysfonctionnement utéroplacentaire (retard de croissance fœtale, forme d'onde doppler anormale de l'artère ombilicale ou mortinaissance).

### **Pré-éclampsie surajoutée à l'hypertension chronique**

La pré-éclampsie surajoutée est définie par une hypertension essentielle chronique avec l'un des dysfonctionnements des organes maternels ci-dessus compatibles avec la pré-éclampsie. L'augmentation de la pression artérielle en soi n'est pas suffisante pour diagnostiquer une pré-éclampsie surajoutée. En l'absence de protéinurie préexistante, une protéinurie d'apparition récente dans le cadre d'une élévation de la pression artérielle est suffisante pour diagnostiquer une pré-éclampsie surajoutée. Chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale protéinurique, une augmentation de la protéinurie pendant la grossesse n'est pas suffisante en soi pour diagnostiquer une pré-éclampsie surajoutée.

### **Conditions de la mesure**

La pression artérielle doit être répétée pour confirmer la véritable hypertension. Un sphygmomanomètre à cristaux liquides doit être utilisé avec un brassard de taille appropriée. Ou, s'il n'est pas disponible, un appareil automatisé correctement calibré. Afin de confirmer la présence d'hypertension, la pression artérielle doit être mesurée à au moins deux prises de quatre heures (quelques minutes en cas de pré-éclampsie sévère en vue d'initier le traitement antihypertensif) espacées à l'aide d'un brassard de taille appropriée et d'un appareil validé pour une utilisation chez les femmes atteintes de pré-éclampsie. Pour les femmes à haut risque, les lignes directrices recommandent de surveiller la pression artérielle à une fréquence accrue dans les cliniques prénatales, mais aucune fréquence exacte n'est recommandée. Des études récentes ont porté sur la possibilité pour les femmes d'auto-surveiller leur tension artérielle à domicile afin d'améliorer la détection de l'hypertension pendant la grossesse, en particulier chez les femmes à haut risque. Il semble que l'autosurveillance soit faisable,

acceptable pour les femmes enceintes, puisse réduire les visites à la clinique et soit efficace pour détecter l'hypertension pendant la grossesse et éliminer l'hypertension de la blouse blanche. Une recherche en cours espère fournir une base de données plus large pour déterminer l'impact de l'autosurveillance sur les résultats maternels et néonataux et indiquer comment l'autosurveillance peut être mise en œuvre dans la pratique clinique [9].

### 3.1.2 Classifications

La pré-éclampsie peut être classée selon l'âge de la grossesse en:

- i. Pré-éclampsie d'apparition précoce (avec accouchement à <34+0 semaines de gestation);
- ii. Pré-éclampsie prématurée (avec accouchement à <37+0 semaines de gestation);
- iii. Pré-éclampsie d'apparition tardive (avec accouchement à ≥34+0 semaines de gestation);
- iv. Pré-éclampsie à terme (avec accouchement à ≥37+0 semaines de gestation) [8-10].

Les pré-éclampsies précoces et tardives sont les plus étudiées. La pré-éclampsie d'apparition précoce, diagnostiquée à moins de 34 semaines de gestation, était moins fréquente que la pré-éclampsie d'apparition tardive, survenant à 34 semaines ou plus de grossesse. La pré-éclampsie d'apparition précoce a contribué à des issues maternelles et fœtales plus défavorables [10].

La pré-éclampsie est aussi classée selon la gravité de l'hypertension en

Pré-éclampsie légère et Pré-éclampsie sévère.

Pré-éclampsie légère : se définit par l'apparition d'une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg (mais moins de 160 mmHg) ou d'une pression artérielle diastolique ≥90 mmHg (moins de 110 mmHg) sur 2 occasions à au moins 4 heures d'intervalle après 20 semaines de grossesse chez une patiente précédemment normotendue avec une protéinurie en l'absence de caractéristique grave (dysfonctionnement des organes maternels).

Pré-éclampsie sévère : est définie lorsque la pression artérielle systolique est  $\geq 160$  mmHg ou la pression artérielle diastolique  $\geq 110$  mmHg sur 2 occasions à quelques minutes d'intervalle (sauf si un traitement antihypertenseur est instauré avant cette période). En cas de pré-éclampsie sévère, la confirmation doit intervenir à court terme (quelques minutes) afin d'initier le traitement antihypertenseur. La sévérité de la pré-éclampsie ne se définit pas seulement sur base de la pression artérielle mais aussi sur base de l'apparition des dysfonctionnements d'organes maternels.

### 3.1.3 Récapitulatif des troubles hypertensifs de la grossesse [11]

En dehors, de la pré-éclampsie, il existe d'autres troubles hypertensifs au cours de la grossesse ; ils sont résumés ci-dessous :

**Tableau I : Définitions des troubles hypertensifs au cours de la grossesse**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nouvelle apparition d'une pression artérielle systolique <math>\geq 140</math> mmHg ou d'une pression artérielle diastolique <math>\geq 90</math> mmHg à au moins 2 occasions à 4 heures d'intervalle après 20 semaines de gestation chez une personne précédemment normotendue</li> </ul>
<p><b>Hypertension gestationnelle</b></p>	<p><b>Et:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de protéinurie</li> <li>Aucune caractéristique grave de pré-éclampsie (thrombocytopénie, insuffisance rénale, élévation des transaminases hépatiques, œdème pulmonaire, symptômes cérébraux ou visuels)</li> </ul>
<p><b>Pré-éclampsie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apparition d'une pression artérielle systolique <math>\geq 140</math> mmHg ou d'une pression artérielle diastolique <math>\geq 90</math> mmHg sur deux prises à au moins 4 heures d'intervalle après 20 semaines de gestation chez une patiente précédemment normotendue ou d'une pression artérielle systolique <math>\geq 160</math></li> </ul>

mmHg ou d'une pression artérielle diastolique  $\geq 110$  mmHg confirmé dans un court intervalle (minutes) pour faciliter un traitement antihypertenseur rapide

**Et:**

- Protéinurie ( $\geq 300$  mg par collecte d'urine de 24 heures [ou cette quantité extrapolée à partir d'une collecte chronométrée], ou rapport protéine/créatinine  $\geq 0,3$ , ou lecture de la bandelette urinaire  $\geq 2+$  [si d'autres méthodes quantitatives ne sont pas disponibles])

**Ou, en l'absence de protéinurie, hypertension d'apparition récente avec l'apparition de l'un des éléments suivants :**

- Thrombocytopénie (nombre de plaquettes  $< 100\ 000/\mu\text{L}$ )
- Insuffisance rénale (créatinine sérique  $> 1,1$  mg/dL [97 micromol/L] ou doublement de la concentration de créatinine sérique en l'absence d'autre maladie rénale)
- Altération de la fonction hépatique indiquée par des taux de transaminases hépatiques au moins deux fois supérieurs à la concentration normale
- Œdème pulmonaire
- Symptômes cérébraux ou visuels persistants

**Pré-éclampsie avec caractéristiques de sévérité (Pré-éclampsie sévère)**

**Un de signes suivants chez une patiente pré-éclamptique définit la sévérité de la pré-éclampsie :**

- Pression artérielle systolique  $\geq 160$  mmHg ou tension artérielle diastolique  $\geq 110$  mmHg à 2 prises à au moins 4

	<p>heures d'intervalle (sauf si un traitement antihypertenseur est initié avant cette heure)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombocytopénie (nombre de plaquettes &lt; 100 000/microL)</li> <li>• Altération de la fonction hépatique indiquée par des taux de transaminases hépatiques au moins deux fois supérieurs à la concentration normale ou une douleur aiguë persistante dans le quadrant supérieur droit ou une douleur épigastrique qui ne répond pas aux médicaments et qui n'est pas prise en compte par d'autres diagnostics, ou les deux</li> <li>• Insuffisance rénale progressive (concentration de créatinine sérique &gt; 1,1 mg/dL [97 micromol/L] ou doublement de la concentration de créatinine sérique en l'absence d'autre maladie rénale)</li> <li>• Œdème pulmonaire</li> <li>• Troubles cérébraux ou visuels persistants</li> </ul>
<b>Éclampsie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez une patiente atteinte de pré-éclampsie, crises généralisées qui ne peuvent être attribuées à d'autres causes</li> </ul>
<b>HELLP Syndrome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'hémolyse, d'enzymes hépatiques élevées et d'une faible numération plaquettaire ; une hypertension peut être présente (HELLP dans de tels cas est souvent considéré comme une variante de la pré-éclampsie)</li> </ul>
<b>Hypertension chronique (préexistante)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension diagnostiquée ou présente avant la grossesse ou avant 20 semaines de gestation. L'hypertension qui est diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse et qui persiste pendant au</li> </ul>

moins 12 semaines après l'accouchement est également considérée comme une hypertension chronique.

- Les critères de pression artérielle sont la pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg, la pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg, ou les deux. Idéalement, ce diagnostic est basé sur au moins 2 mesures de tension artérielle élevée prises à au moins 4 heures d'intervalle. Dans le cadre d'une hypertension sévère, le diagnostic peut être confirmé dans un intervalle plus court pour faciliter un traitement rapide.

---

**Un de ces résultats suivants chez un patient souffrant d'hypertension chronique définit la pré-éclampsie surajoutée:**

**Hypertension chronique avec pré-éclampsie surajoutée\***

- Une augmentation soudaine de la pression artérielle qui était auparavant bien contrôlée ou une escalade du traitement antihypertenseur pour contrôler la pression artérielle
- Nouvelle apparition de protéinurie ou augmentation soudaine de la protéinurie chez une patiente présentant une protéinurie connue avant ou au début de la grossesse

---

**Un des résultats suivants chez un patient souffrant pré-éclampsie surajoutée en définit la sévérité :**

**Hypertension chronique avec pré-éclampsie superposée avec des caractéristiques de sévérité**

- Tension artérielle systolique  $\geq 160$  mmHg ou tension artérielle diastolique  $\geq 110$  mmHg malgré l'intensification du traitement antihypertenseur
- Thrombocytopénie (nombre de plaquettes  $< 100\ 000/\text{microL}$ )

- 
- Altération de la fonction hépatique indiquée par des taux de transaminases hépatiques au moins deux fois supérieurs à la concentration normale ou une douleur aiguë persistante dans le quadrant supérieur droit ou une douleur épigastrique qui ne répond pas aux médicaments et qui n'est pas prise en compte par d'autres diagnostics, ou les deux
  - Insuffisance rénale d'apparition ou d'aggravation
  - Œdème pulmonaire
  - Troubles cérébraux ou visuels persistants

---

\* Un diagnostic précis est souvent difficile. Une suspicion clinique élevée est justifiée compte tenu de l'augmentation des risques maternels et fœto-néonataux associés à une pré-éclampsie surajoutée.

### 3.1.4 Physiopathologie

#### 3.1.4.1 Facteurs de risque

Dans les pays d'Afrique subsaharienne, la récente analyse méta-analytique a mis en évidence les facteurs suivants : être primipare (OR : 2,52 ; IC à 95 % : 1,19-3,86), antécédents de pré-éclampsie/éclampsie maternelle (OR : 5,6 ; IC à 95 % : 1,82-9,28), antécédents familiaux de pré-éclampsie/éclampsie (OR : 1,68 ; 95 % IC : 1,26-2,11), indice de masse corporelle maternel élevé (OR : 1,69 ; IC 95 % : 1,17-2,21), hypertension chronique (OR : 2,52 ; IC 95 % : 1,29-3,74), anémie pendant la grossesse (OR : 3,22 ; IC à 95 % : 2,70-3,75) et le manque de consultations prénatales (OR : 2,71 ; IC à 95 % : 1,45-3,96). Il y avait des preuves non concluantes d'une relation avec un certain nombre d'autres facteurs, tels que la nutrition et les facteurs connexes, les visites de soins prénatales, l'espacement des naissances et d'autres facteurs en raison du peu d'études trouvées dans notre revue [12].

Généralement, les facteurs de risque de pré-éclampsie sont décrits dans le tableau suivant [13].

**Tableau II : Facteurs de risque de pré-éclampsie**

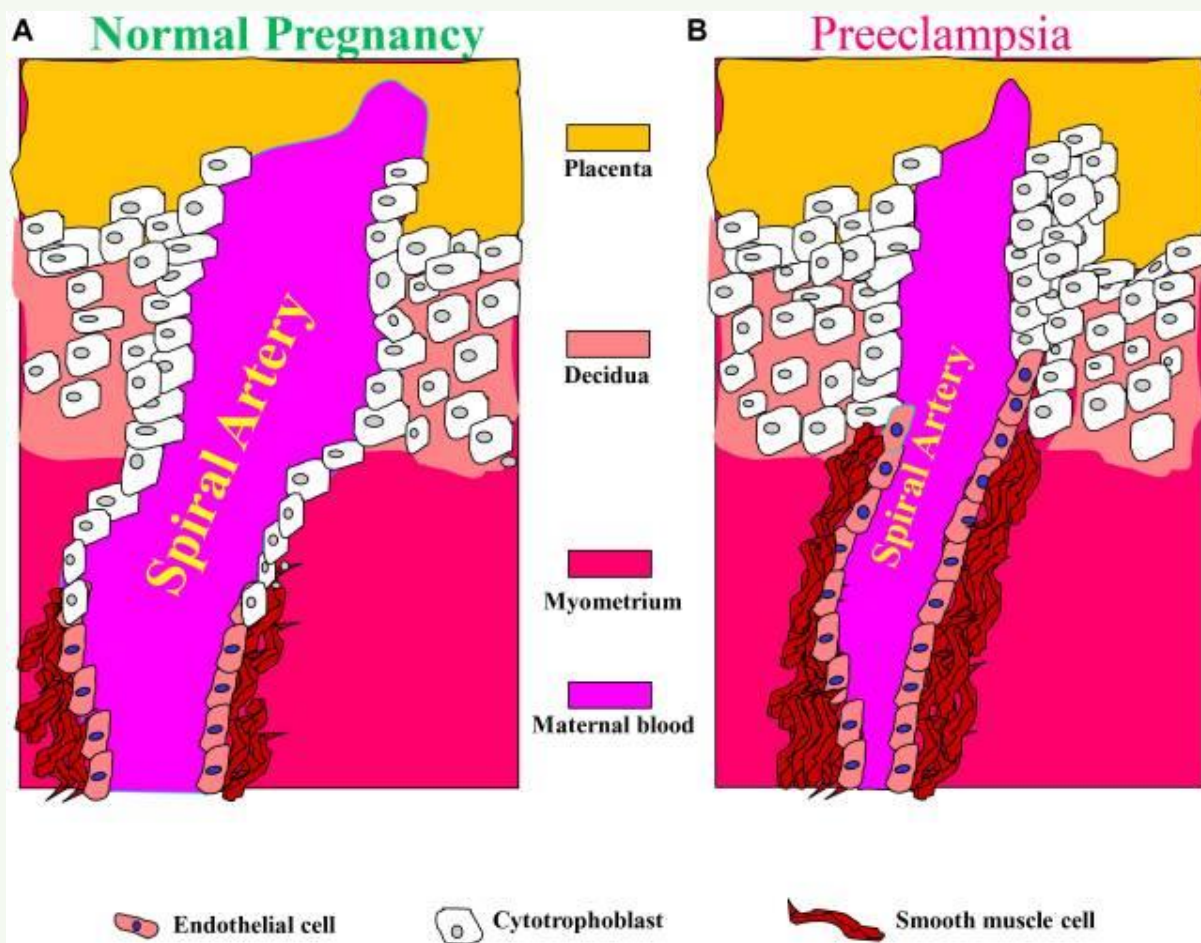
<b>Facteurs de risque de pré-éclampsie</b>
<b>Principaux facteurs de risque</b>
Pré-éclampsie antérieure (RR, 8,4 ; IC à 95 %, 7,1–9,9)
Hypertension chronique (RR, 5,1 ; IC à 95 %, 4,0–6,5)
Diabète sucré prégestationnel (RR, 3,7 ; IC à 95 %, 3,1–4,3)
Gestation multiple (RR, 2,9 ; IC à 95 %, 2,6–3,1)
IMC avant la grossesse > 30 (RR, 2,8 ; IC à 95 %, 2,6–3,1)
Syndrome des antiphospholipides (RR, 2,8 ; IC à 95 %, 1,8–4,3)
<b>Autres facteurs de risque</b>
Lupus érythémateux disséminé (RR, 2,5 ; IC à 95 %, 1,0–6,3)
Antécédents de mortinaissance (RR, 2,4 ; IC à 95 %, 1,7–3,4)
IMC avant la grossesse > 25 (RR, 2,1 ; IC à 95 %, 2,0–2,2)
Nulliparité (RR, 2,1 ; IC à 95 %, 1,9–2,4)
Décollement placentaire antérieur (RR, 2,0 ; IC à 95 %, 1,4–2,7)
Procréation médicalement assistée (RR, 1,8 ; IC à 95 %, 1,6–2,1)
Insuffisance rénale chronique (RR, 1,8 ; IC à 95 %, 1,5–2,1)
Âge maternel avancé > 35 ans (RR, 1,2 ; IC à 95 %, 1,1–1,3)
Prédisposition génétique (mère, père)
<b>Facteurs de risque rares</b>
Antécédents familiaux de pré-éclampsie
Trisomie 13 fœtus

**Abréviation****RR : Risque relatif ; IC : Intervalle de Confiance**

### 3.1.4.2 Physiopathologie

La physiopathologie de la pré-éclampsie n'est pas encore complètement élucidée. Il est susceptible de s'être écoulé à partir d'un modèle composé de deux stades interdépendants : une placentation anormale et une réponse inflammatoire maternelle.

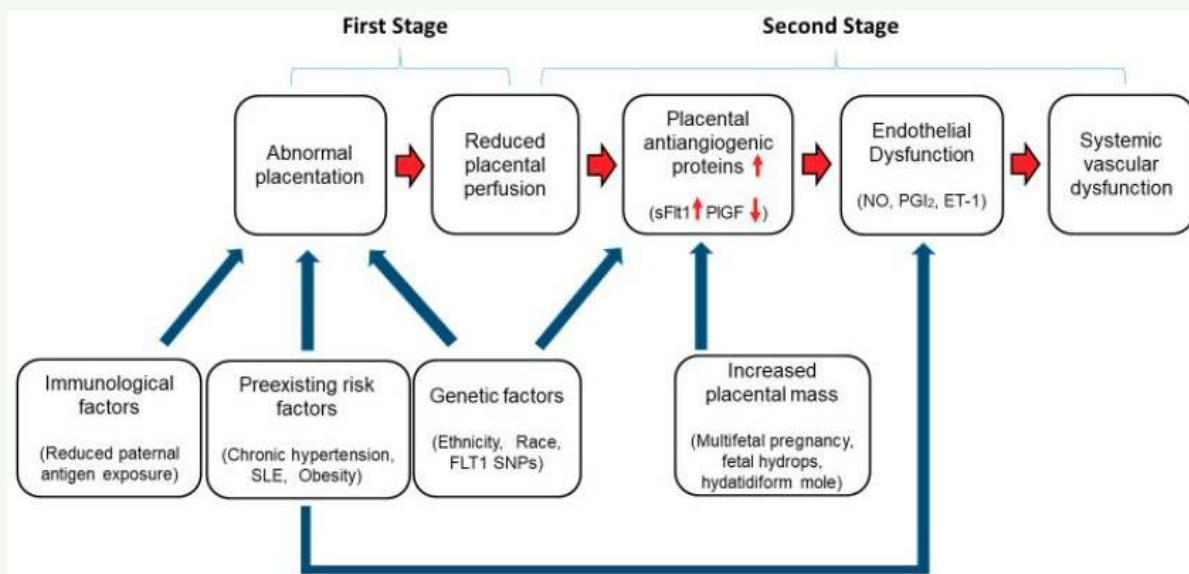
Le processus connu sous le nom de placentation est méticuleusement coordonné et le maintien de l'équilibre de l'unité fœtoplacentaire dépend de son apparition effective. Lors d'une grossesse normale, il y a une augmentation considérable du débit sanguin utérin afin d'assurer une supplémentation adéquate de l'espace intervilloux et, par extension, un développement fœtal adéquat. Pour arriver à ce résultat, les artères spiralées subissent un processus de remodelage composé de 4 étapes séquentielles favorisées par une invasion trophoblastique de leurs parois. Initialement, la caduque est envahie, suivie d'une migration trophoblastique intra-artérielle, suivie d'une invasion intramurale des vaisseaux, lorsqu'il y a perte de la couche moyenne (musculaire), remplacée par du matériel fibrinoïde et du tissu conjonctif. La dernière étape est celle de la ré-endothélialisation des vaisseaux et d'autres adaptations maternelles induites. Ces vaisseaux commencent à présenter un diamètre moyen, bien supérieur à celui observé dans les utérus de femmes non enceintes présentant une faible résistance au flux sanguin, et peuvent ainsi fournir un espace intervilloux suffisamment irrigué pour maintenir efficacement la grossesse. D'autre part, les artères radiales et arquées auront une pression artérielle accrue dans leurs parois, résultant du flux sanguin plus élevé, qui agira comme un producteur de stress et, à terme, générera une sécrétion d'oxyde nitrique par l'endothélium, déterminant une vasodilatation globale des vaisseaux utérins. Le remodelage des artères spiralées se produit davantage dans la partie centrale du lit placentaire, se réduisant progressivement vers la périphérie et peut ainsi fournir un espace intervilloux avec un apport sanguin adéquat pour maintenir efficacement la grossesse.



**Figure 2 : Placentation lors de la grossesse normale et lors de la pré-éclampsie**

Ce processus d'adaptation des artères spiralées ne peut se produire idéalement lorsqu'environ 90 % des vaisseaux subissent les modifications attendues. Dans les cas pathologiques, le remodelage peut être partiel, totalement absent, voire absent avec des lésions vasculaires obstructives. En cas de pré-éclampsie, la proportion de vaisseaux remodelés se retrouve considérablement réduite, notamment dans la région centrale du lit placentaire. Lorsqu'elles sont associées à un retard de croissance fœtale, il existe des lésions obstructives. Dans ces cas, les artères subissent un processus d'athérose avec des résultats très similaires à la formation de plaques athéromateuses, avec leurs lumières envahies par des macrophages riches en lipides, un infiltrat inflammatoire mononucléaire périvasculaire et une nécrose fibrinoïde des parois vasculaires, avec pour conséquence une ischémie utéroplacentaire. Alors, un cercle vicieux d'ischémie et de reperfusion dans l'espace

intervilleux s'installe, avec le stress métabolique du réticulum endoplasmique des cellules trophoblastiques, structures responsables de l'homéostasie cellulaire et, finalement, de l'apoptose de celles-ci. Ce processus libère des nanomolécules dans la circulation maternelle, capables de déclencher une large réponse inflammatoire intravasculaire, étape essentielle au développement de la pré-éclampsie, ainsi que des radicaux libres, en conséquence du stress oxydatif important et de l'effondrement des mécanismes placentaires et des antioxydants enzymatiques. On peut dire qu'un tel processus est à médiation immunitaire, car il implique une réponse inflammatoire systémique et une prédisposition génétique maternelle qui sont responsables de l'homéostasie cellulaire et, finalement, de l'apoptose de celle-ci. Le stress oxydatif précité, ainsi que l'apoptose cellulaire, seraient déterminants pour un déséquilibre entre facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques, avec une prédominance de ces derniers. Augmentation des concentrations de VEGFR-1 (capable de bloquer l'action angiogénique du VEGF) et de la forme soluble de ce facteur de croissance endothélial vasculaire, le sFlt-1 (fms-like tyrosine kinase 1), un puissant antagoniste de l'action du VEGF, et diminution de la synthèse de facteur de croissance placentaire (PlGF) sont associés à la prédominance des éléments anti-angiogéniques caractéristiques de la pré-éclampsie.



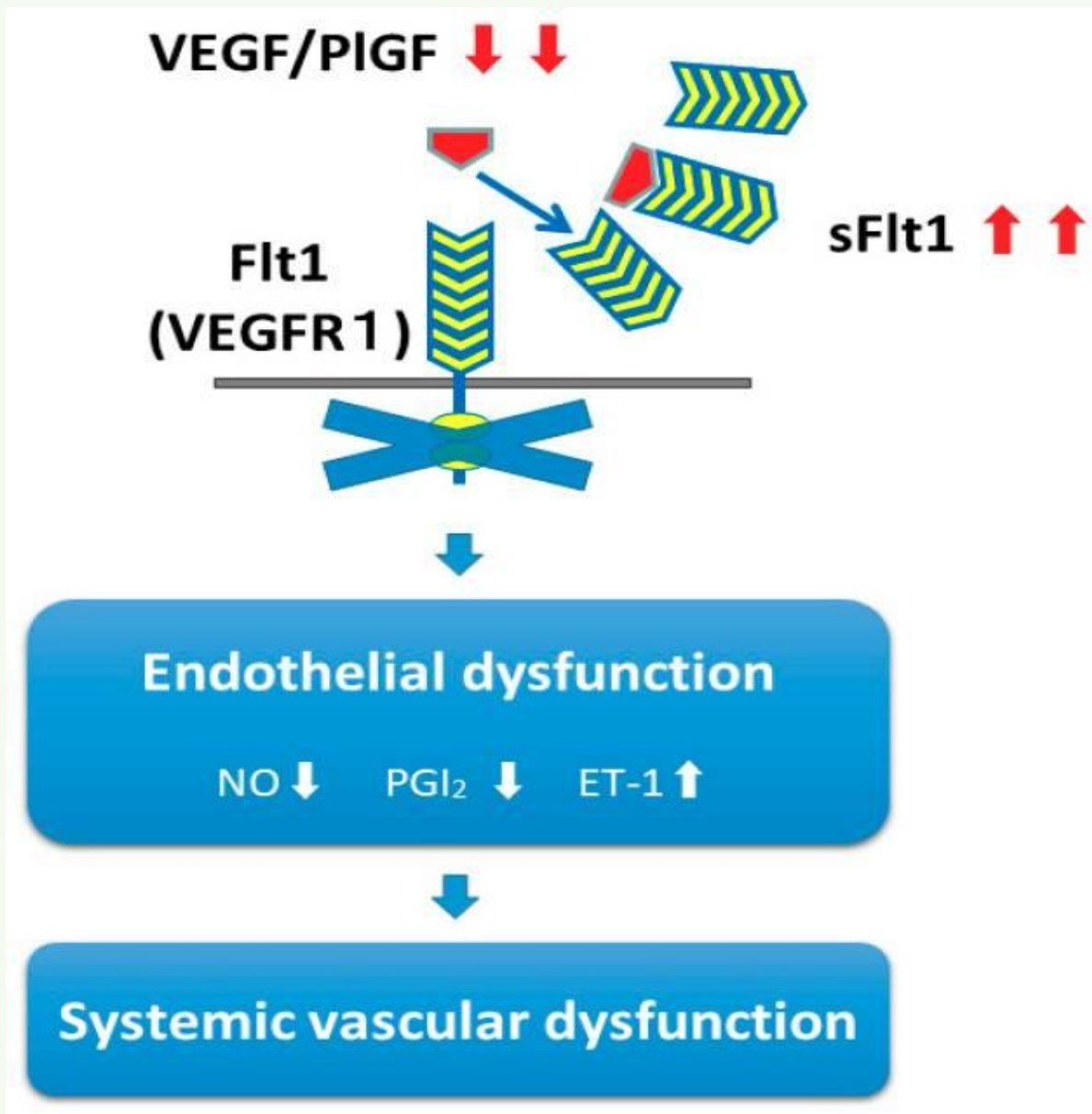
**Figure 3 : Les deux stades de la pré-éclampsie**

Enfin, la compréhension de la physiopathologie de la pré-éclampsie, même si elle est partielle, comprend l'activation et la consommation de plaquettes qui en résulte à des niveaux

supérieurs à ceux observés dans les grossesses normales, le vasospasme et le déficit en prostacycline qui ont une action vasodilatatrice et inhibent l'agrégation plaquettaire. Sinon, la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> est augmentée dans les placentas des femmes atteintes de pré-éclampsie, ce qui détermine la prédominance de la vasoconstriction et l'augmentation de l'agrégation plaquettaire, ainsi que la thrombine, qui a son expression maximale dans la coagulation intravasculaire disséminée, cliniquement traduite en décollement placentaire. Une plus grande synthèse de thrombine fait partie d'une réponse inflammatoire plus vigoureuse caractéristique de la pré-éclampsie, comme déjà exposé ci-dessus, et détermine le dépôt de fibrine dans de multiples organes, ce qui renforce le caractère systémique de l'état pathologique [14]. La figure 4 explique les deux étapes de la physiopathologie de la pré-éclampsie [15,16]

### **Placentation aberrante et angiogenèse dans la pré-éclampsie**

Lors d'une grossesse normale, les cytotrophoblastes d'origine fœtale envahissent les artères spiralées maternelles et remplacent la couche de cellules endothéliales. Cette action convertit les artères en spirale de vaisseaux étroits très résistants en vaisseaux capacitifs de haut calibre, capables de fournir un apport sanguin et nutritionnel suffisant au fœtus. Au cours du processus d'invasion vasculaire, les cytotrophoblastes se différencient d'un phénotype épithélial à un phénotype endothélial, un processus appelé pseudovasculogénèse ou mimétisme vasculaire. Dans la pré-éclampsie, les cytotrophoblastes ne parviennent pas à acquérir des caractéristiques de phénotype endothélial invasif, ainsi l'invasion des artères spiralées est inadéquate, les laissant étroites et très résistantes. Au cours d'une grossesse normale, il existe un équilibre angiogénique, comme en témoignent les niveaux de VEGF, PlGF et TGF- $\beta$ , qui sont nécessaires à la formation normale des vaisseaux sanguins et à la fonction endothéliale via l'activation d'eNOS et la génération ultérieure d'oxyde nitrique. L'action de ces facteurs est entravée dans la pré-éclampsie en raison d'un déséquilibre angiogénique, où le sFlt-1 et le sEng agissent comme des ligands pour le VEGF, le PlGF et le TGF- $\beta$  natifs, induisant ainsi un dysfonctionnement endothélial.



**Figure 4: Mécanismes de la dysfonction endothéliale conduisant à une dysfonction vasculaire systémique dans la pré-éclampsie**

Un excès de tyrosine kinase 1 de type fms soluble (sFlt-1) antagonise le VEGF ou le PlGF, ou les deux, et provoque un dysfonctionnement endothélial, y compris une diminution des vasodilatateurs tels que l'oxyde nitrique (NO) et la prostacycline (PGI<sub>2</sub>) et une augmentation de vasoconstricteurs tels que l'endothéline-1 (ET-1) ( figure 5).

Des facteurs de risque maternels immunologiques, génétiques et préexistants prédisposants peuvent affecter l'invasion anormale des cytotrophoblastes dans les artères spiralées (placentation anormale) (première étape). La perfusion utéroplacentaire réduite induit la libération placentaire de facteurs anti-angiogéniques (tyrosine kinase soluble fms-like 1 (sFlt-1)) dans la circulation maternelle, ce qui antagonise les facteurs pro-angiogéniques, entraînant un dysfonctionnement endothélial et un dysfonctionnement vasculaire systémique (deuxième stade). Des affections maternelles préexistantes telles que l'hypertension chronique, le lupus érythémateux disséminé (LED) et l'obésité sont également associées à un dysfonctionnement endothélial (Figure 5).

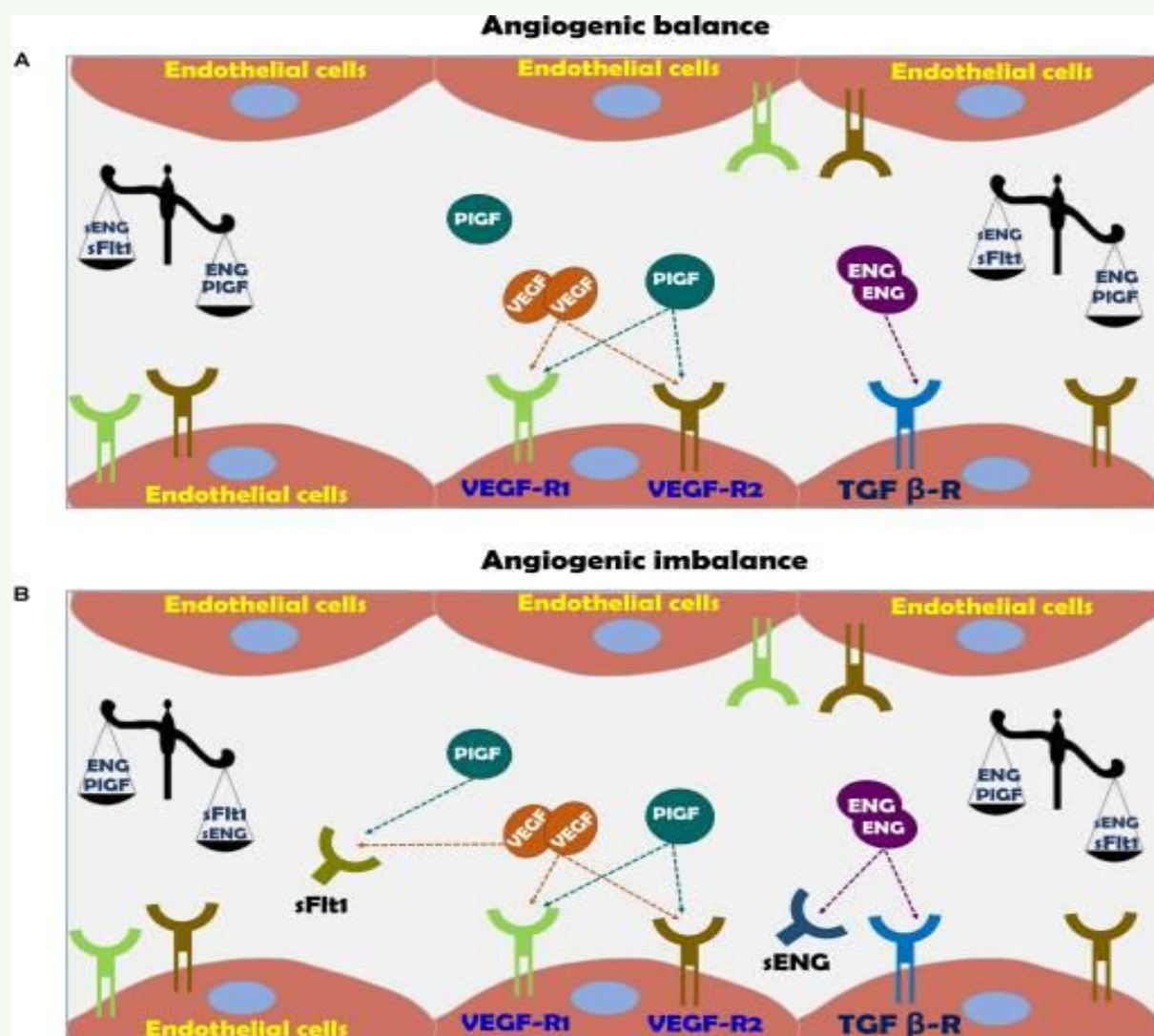


Figure 5 : (A) Fonction vasculaire dans une grossesse normale et (B) Dysfonctionnement vasculaire dans la pré-éclampsie

Dans des conditions normales, le VEGF joue un rôle central dans le maintien de l'intégrité de la barrière glomérulaire, comme en témoignent les podocytes sains avec des protéines normales du processus du pied et du diaphragme à fente. Dans des conditions pré-éclamptiques, un déséquilibre angiogénique se développe principalement en raison du sFlt-1 et du sEng, entraînant des dommages aux podocytes et endothéliaux dans la barrière de filtration glomérulaire et par la suite au développement de la protéinurie (Figure 7) [6].

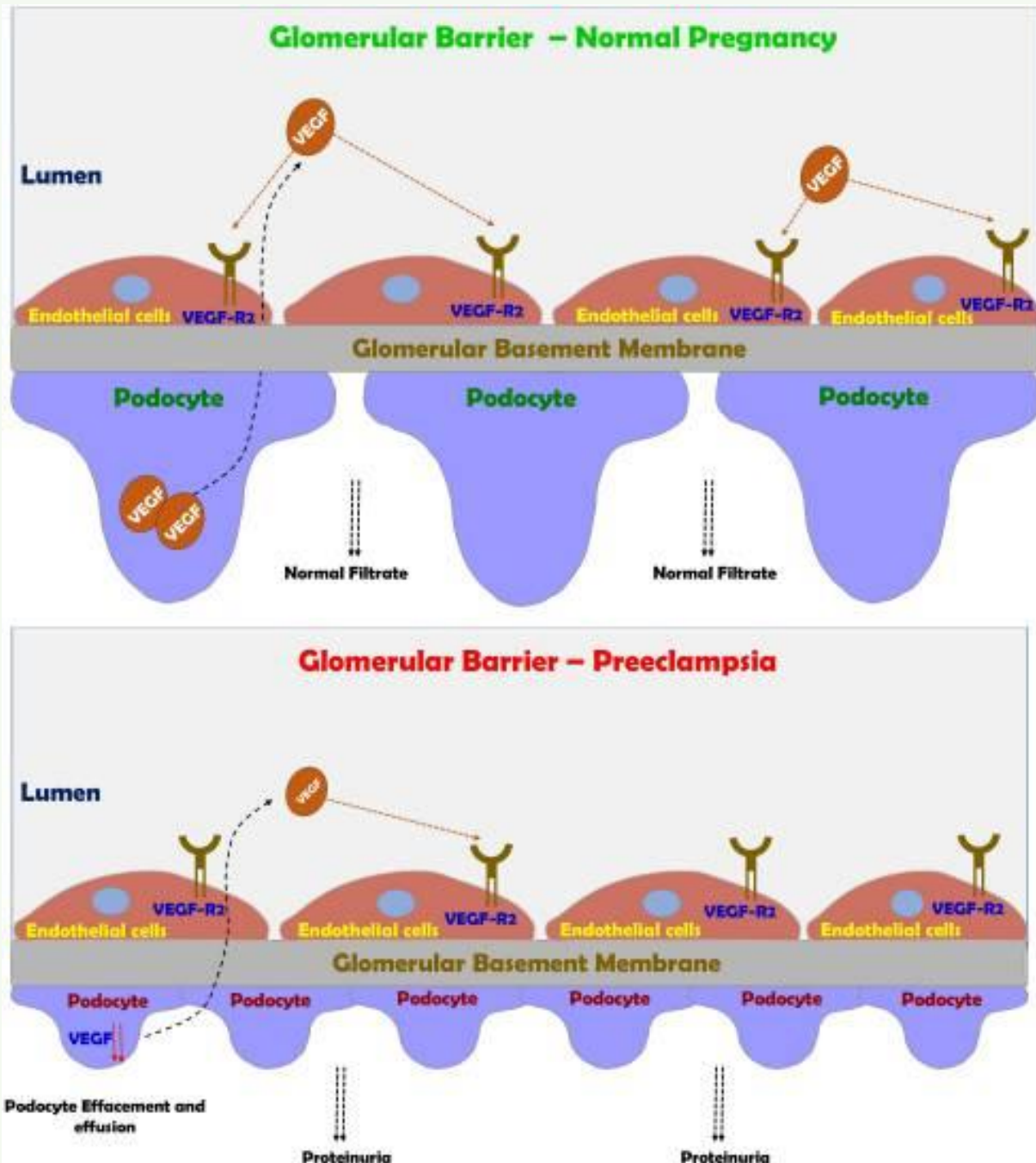


Figure 6 : Dysfonctionnement rénal induit par la pré-éclampsie.

### 3.1.5 Impact sur la morbi-mortalité maternelle et périnatale [16]

Les effets indésirables de la pré-éclampsie sur le fœtus et la mère sont décrits dans le tableau suivant.

**Tableau III : Impact sur la morbi-mortalité maternelle et périnatale**

Sur le fœtus	Sur la mère
• Restriction de croissance	• Hypertension
• Accouchement prématuré	• Future Hypertension, CIVD
• Rupture du placenta	• Lésion rénale
• Détresse respiratoire	• Maladie rénale chronique et risque d'Insuffisance Rénale Terminale
• Paralysie cérébrale	• Insuffisance hépatique
• Rétinopathie du prématuré	• Cardiomyopathie
• Entérocolite nécrosante	• Dommages au système nerveux central et accident vasculaire cérébral
• Septicémie	• Convulsions (Eclampsie)
• Mortinaissance	• Diabète sucré
	• Maladie de l'artère coronaire
	• Œdème pulmonaire
	• Décès

Dans une bio-banque et une base de données sur la pré-éclampsie récemment créées en Afrique du Sud, les complications suivantes ont été observées en cas de pré-éclampsie : hypertension sévère, éclampsie, éclampsie récurrente, échelle de coma de Glasgow < 13, accident vasculaire cérébral, cécité ; œdème pulmonaire, HELLP syndrome, insuffisance rénale, Admission aux soins intensifs ; Hémorragie du post-partum, Intubation, Mort fœtale in utero, Thrombo-embolie veineuse, Abruptio placentae, Invalidité légère ou nulle, Invalidité grave ou Décès (Tableau III) [17].

### **3.2 Biomarqueurs**

Face à une pathologie obstétricale d'un si grand retentissement sur la mère et le fœtus, il est nécessaire d'étudier tous les indicateurs biologiques et cliniques pour éviter des évolutions défavorables. Des marqueurs biologiques sont présentés dans le tableau II.

#### **3.2.1 Biomarqueurs angiogéniques**

Le dysfonctionnement placentaire sous-tend un éventail de pathologies périnatales, y compris la pré-éclampsie et la restriction de croissance fœtale. Les facteurs liés à l'angiogenèse, y compris sFlt-1 (tyrosine kinase soluble fms-like 1) et PlGF (facteur de croissance placentaire), jouent un rôle important dans le dysfonctionnement placentaire ; les taux altérés sont détectables plusieurs semaines (Six) avant le début des complications de la grossesse. Les tests de diagnostic in vitro pour ces biomarqueurs peuvent améliorer le diagnostic précoce et faciliter la prédiction des résultats maternels et fœtaux. Nous avons évalué les preuves de la combinaison des biomarqueurs angiogéniques avec d'autres biomarqueurs ou paramètres cliniques pour prédire les résultats maternels/fœtaux chez les femmes enceintes présentant un dysfonctionnement placentaire. Les informations regroupées sur la perfusion placentaire (échographie, pression artérielle moyenne), les caractéristiques cliniques, et les niveaux de biomarqueurs (PlGF) peuvent améliorer la prédiction du premier trimestre et le diagnostic de la pré-éclampsie. Les facteurs angiogéniques (rapport sFlt-1/PlGF ; PlGF seul) avec ou sans caractéristiques cliniques peuvent faciliter la prédiction au deuxième/troisième trimestre de la pré-éclampsie d'apparition précoce et tardive. Une combinaison d'un rapport sFlt-1/PlGF accru et d'une échographie peut exclure une restriction de croissance fœtale précoce. Le rapport sFlt-1/PlGF est également un outil fiable pour discriminer les troubles hypertensifs liés à la grossesse, y compris la pré-

éclampsie surajoutée et l'hypertension gestationnelle. L'analyse des facteurs angiogéniques avec ou sans doppler utérin améliore considérablement la sensibilité et la spécificité pour prédire les résultats indésirables et l'accouchement prématuré induit. Des biomarqueurs angiogéniques altérés indiquent un dysfonctionnement placentaire,

Plusieurs facteurs angiogéniques jouent un rôle important dans la pré-éclampsie : le VEGF-A (facteur de croissance endothélial vasculaire A) est essentiel au développement vasculaire placentaire, affectant la prolifération et la migration des cellules endothéliales et la perméabilité vasculaire ; Le PlGF (facteur de croissance placentaire), marqueur proangiogénique de la famille du VEGF, est abondamment exprimé dans le placenta et agit en renforçant l'action du VEGF-A ; le sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1), un membre de la famille du VEGF anti-angiogénique, est important dans la régulation de l'homéostasie angiogénique pendant la grossesse. Le sFlt-1 et le PlGF sont exprimés dans le placenta et de manière extra-placentaire, dans les cellules endothéliales vasculaires, les fibroblastes, les ostéoblastes, les cellules musculaires lisses et les monocytes. Un déséquilibre entre les facteurs pro et anti-angiogéniques (c'est-à-dire augmentation du rapport sFlt-1/PlGF) entraîne un état anti-angiogénique net et favorise le développement d'un dysfonctionnement placentaire. Chez les femmes enceintes, le sFlt-1 se lie et inhibe le VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire) et le PlGF dans la circulation. Un rapport sFlt-1/PlGF élevé entraîne donc potentiellement un dysfonctionnement endothélial et le développement d'une pré-éclampsie. Le sFlt-1, le PlGF et sEng (endogline soluble) sont des biomarqueurs importants du dysfonctionnement du placenta [18,19].

Avantages et inconvénients des tests actuels utilisés pour dépister la pré-éclampsie [19]

**Tableau IV : Avantages et inconvénients des tests actuels utilisés pour dépister la pré-éclampsie**

Test	Caractéristiques	Avantages	Désavantages
<b>Lignes directrices cliniques pour appliquer un score de risque de pré-éclampsie. Les exemples incluent les directives de NICE et ACOG.</b>	Les caractéristiques de la mère et de la grossesse et les conditions médicales existantes sont classées comme facteurs de risque élevés ou modérés	(I) Nécessite uniquement une évaluation des facteurs cliniques facilement accessibles. (II) S'applique à toutes les femmes lors de la première visite (pour déterminer qui pourrait bénéficier d'une faible dose d'aspirine pour la prophylaxie de la pré-éclampsie prématurée) (III) Ne nécessite pas accès à des prises de sang spécifiques ou échographie Doppler (IV) Sans surcoût	(I) Performances de tests modestes. Sa sensibilité est ~41 % pour la pré-éclampsie précoce et ses performances sont moins bonnes pour toutes les pré-éclampsies. (II) Lorsqu'il est appliqué dans le monde réel, il s'est avéré qu'il n'obtenait pas une observance élevée de l'aspirine prophylactique à faible dose pour les femmes à risque
<b>Algorithme combiné du premier trimestre pour la pré-éclampsie</b>	Combine les caractéristiques maternelles avec la pression artérielle moyenne, la résistance moyenne de l'artère utérine et	(I) Atteint une sensibilité plus élevée pour la pré-éclampsie (~82 %). (II) Démonstré pour obtenir une observance élevée de l'aspirine prophylactique.	(I) Coût supplémentaire pour les tests sanguins pour le PIGF et l'échographie pour déterminer la résistance de l'artère utérine maternelle (II) Ne prédit

Test	Caractéristiques	Avantages	Désavantages
	le PIGF circulant pour stratifier le risque		pas la pré-éclampsie à terme avec une sensibilité élevée. Dans l'ensemble, il ne détecte que 42,5 % de toutes les pré-éclampsies. (III) Son utilisation (associée à une prophylaxie à l'aspirine) ne peut pas réduire les taux de pré-éclampsie survenant à plus de 37 semaines, ce qui représente la majorité de la maladie.
<b>rapport sFlt-1/PIGF</b>	>38 représente une surveillance positive	(I) Si sFlt-1/PIGF est de 38 ou moins, il y a une valeur prédictive négative de 99,3 % pour la pré-éclampsie en une semaine - un test "d'exclusion" fort (II) Réduit les admissions pour les femmes suspectées de pré-éclampsie	(I) Limité à la suspicion de pré-éclampsie à moins de 37 semaines - non applicable à la population enceinte générale (II) Incapable de prédire avec précision (« déterminer ») qui développera une pré-éclampsie, avec une faible sensibilité et des valeurs prédictives positives
<b>PIGF seul</b>	<100pg/ml représente un test positif	(I) Le dépistage positif chez les femmes suspectées de pré-	(I) Limité à la suspicion de pré-éclampsie à moins de 35 semaines - non

Test	Caractéristiques	Avantages	Désavantages
		<p>éclampsie à &lt;35 semaines</p> <p>atteint une sensibilité de 96 % et une valeur prédictive négative de 98 % pour la pré-éclampsie se développant dans les 2 semaines (II) Il a été démontré que son utilisation réduit le délai de diagnostic, les résultats maternels indésirables, les consultations externes présences et coûts du service de santé</p>	<p>applicable à la population enceinte générale (II)</p> <p>Incapable de prédire avec précision qui développera une pré-éclampsie à terme</p>

### 3.2.2 Indices hématologiques dans la pré-éclampsie

Les changements de plusieurs paramètres hématologiques associés à la pré-éclampsie étaient corrélés chez les mères affectées et leurs nouveau-nés. Ces biomarqueurs peuvent être utilisés pour prédire l'issue de la grossesse chez les femmes atteintes de pré-éclampsie.

Paramètres hématologiques comprenant l'hémoglobine (HB), le nombre de globules rouges (GR), l'indice de distribution des globules rouges (IDR), l'hématocrite (HCT), le volume globulaire moyen (VGM), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), la numération des globules blancs (GB), la numération plaquettaire (PLT), le volume plaquettaire moyen (VPM) et le rapport plaquettaire à grandes cellules (PLCR) ont été examinés. Les résultats ont montré une forte association entre la pré-éclampsie et le faible poids à la naissance, l'accouchement prématuré/césarienne et la protéinurie ( $p < 0,001$ ). L'HB et les neutrophiles étaient significativement plus faibles ( $p < 0,01$ ), tandis que l'IDR, l'HCT, le VGM, la TCMH, la CCMH et

les lymphocytes étaient significativement plus élevés que les normaux ( $P < 0,01$ ). Lorsque le sang de cordon de mères pré-éclampsiques a été comparé à celui de mères normales, des résultats similaires ont été observés. En outre, les différences de profils hématologiques et biochimiques entre la pré-éclampsie tardive et précoce sont décrites dans le tableau suivant V.

**Tableau V profils hématologiques et biochimiques entre la pré-éclampsie tardive et précoce**

Indices	Trimestre 1	Trimestre 2	Trimestre 3
HCT(%)	34,6 ± 3,8 (29)	34,7 ± 5,6 (22)	33,2 ± 3,8 (13)
HB (g/dL)	12,0 ± 1,5 (29)	11,8 ± 1,8 (22)	11,3 ± 1,3 (13)
MCV (fL)	85,3 ± 6,4 (29)	82,9 ± 8,9 (21)	87,3 ± 6,1 (13)
TCMH (page)	29,5 ± 2,7 (29)	27,9 ± 3,7 (21)	29,8 ± 2,7 (13)
CCMH (g/dL)§	34,1 ± 1,6 (29)	33,8 ± 1,5 (21)	33,9 ± 2,3 (13)
IDR (%)§	13,3 ± 1,3 (29)	14,0 ± 1,9 (21)	13,0 ± 1,3 (13)
Indice Rtc (%)§	1,1 ± 1,4 (27)a	1,4 ± 1,1 (21)	1,7 ± 1,6 (11)a
Plt (10 <sup>3</sup> cellules/mm <sup>3</sup> )§	229,0 ± 7,0 (29)a	213,5 ± 102 (22)b	141,0 ± 52,0 (13)a,b
Monospace (fL)§	11,0 ± 2,0 (29)	10,2 ± 2,4 (21)	10,0 ± 2,3 (13)
tC (mg/dL)§	219,2 ± 65,0 (27)	198,0 ± 59,0 (19)	227,0 ± 61,9 (12)
HDL-C (mg/dL)§	59,8 ± 28 (27)	59,9 ± 13,3 (21)	60,3 ± 20,5 (12)
VLDL-C (mg/dL)§	40,0 ± 16,0 (28)	40,5 ± 19,8 (16)	47,0 ± 31,2 (11)
C-LDL (mg/dL)§	131,5 ± 63,3 (28)	106,0 ± 54,0 (17)	113,5 ± 66,3 (11)
TGC (mg/dL)§	203,0 ± 111,0 (28)	210,0 ± 128,0 (17)	238,0 ± 121,8 (12)
Protéinurie (o+)			
Protéinurie (inconnu)	0% (0)	30,4 % (7)	30,7 % (4)

ALT (U/L)§	14,9 ± 2,9 (29)a,b	17,0 ± 11,0 (23)a	27,0 ± 27,7 (13)b
AST (U/L)§	9,0 ± 3,2 (28)a,b	12,0 ± 7,0 (23)a	22,0 ± 45,8 (13)b
LDH (U/L)§	193,0 ± 39,0 (27)a,b	236,0 ± 49,0 (23)a,c	292,0 ± 274,0 (13)b,c
SAH (g/dL)§	3,5 ± 0,4 (25)a	3,3 ± 0,6 (15)b	3,0 ± 0,6 (11)a,b
Urée (mg/dL)†	14,6 ± 3,6 (29)a,b	21,0 ± 10,9 (23)a,c	35,0 ± 19,0 (13)b,c
Cn (mg/dL)§	0,58 ± 0,21 (29)a	0,70 ± 0,2 (23)	0,78 ± 0,29 (12)a
Acide urique (mg/dL)§	4,3 ± 1,0 (29)a,b	5,4 ± 1,4 (23)a,c	7,6 ± 1,4 (13)b,c
Fe (mg/dL)†	78,0 ± 46,0 (27)a	84,9 ± 46,1 (20)b	106,5 ± 89,3 (12)a,b
Ferritine (ng/mL)§	26,5 ± 14,64 (25)a	31,5 ± 32,5 (17)b	156,2 ± 244,7 (12)a,b

Les valeurs sont présentées comme

Fréquence, médiane ± IQR (N) ou †moyenne ± SD (N). a, b,c,d Différences statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) et limites ( $0,1 < p < 0,05$ ), respectivement, lorsqu'elles sont présentes sous forme de paires de lettres communes. Les comparaisons ont été effectuées par le test du chi carré pour les données catégorielles, Kruskal – Wallis avec le test post hoc de Dunn – Bonferroni pour les données à distribution non normale ou ANOVA avec le test post hoc de Bonferroni pour les données à distribution normale. PAS, tension artérielle systolique ; PAD, tension artérielle diastolique ; HCT, hématoците ; HB, hémoglobine ; GR, érythrocytes ; VGM, volume globulaire moyen ; MCH, Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; MCHC,

concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; IDR, l'indice de distribution des globules rouges ; indice Rtc, indice réticulocytaire ; PLT, plaquettes; MPV, volume plaquettaire moyen ; tC, cholestérol total ; HDL-C, cholestérol à lipoprotéines de haute densité ; VLDL-C, cholestérol à lipoprotéines de très basse densité; LDL-C, cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; TGC, triglycérides; AST, aspartate aminotransférase ; ALT, alanine aminotransférase ; LDH, lactate déshydrogénase; HSA, albumine sérique humaine; Cn, créatinine ; iB, bilirubine indirecte ; tB, bilirubine totale ; Na<sup>+</sup>, sodium ; K<sup>+</sup>, potassium ; Fe, fer sérique;

Les indices plaquettaires, principalement le VPM et l'IDP, le PLT et le TCT qui sont économiques et facilement disponibles, peuvent être fiables dans la prédiction et le diagnostic précoce de la pré-éclampsie ou de sa sévérité [20]. L'analyse du volume plaquettaire (VPM), de l'indice de distribution plaquettaire (IDP) et du rapport plaquettes-grandes cellules (P-LCR) peuvent servir des marqueurs importants dans les crises hypertensives au cours de la grossesse. Ceci était en concordance avec les pressions artérielles élevées [21]. Dans une étude cas-témoin, la numération plaquettaire moyenne, l'indice de distribution plaquettaire (IDP) et le nombre de plaquettes étaient statistiquement significativement différents entre les participantes pré-éclampsiques sévères et normotendues ( $p = <0,001$ ) [22]. La baisse observée de la PLT peut être due à une destruction accélérée des plaquettes alors qu'une augmentation de la IDP, un marqueur de l'activation plaquettaire, suggère une augmentation continue de l'activité médullaire. La P-LCR était également statistiquement plus faible chez les normotendus par rapport aux participants pré-éclampsiques légers et sévères lors du recrutement des participants, ce qui suggère également une augmentation du renouvellement de la moelle osseuse après la destruction des plaquettes, car davantage de plaquettes immatures sont produites pour atténuer la destruction accrue des plaquettes. Dans la pré-éclampsie, les modifications des fonctions, de la destruction et de la production des plaquettes entraînent des modifications des indices plaquettaires [23]. Récemment en Ethiopie, des chercheurs ont trouvé des résultats similaires, La diminution des PLT et l'augmentation du VPM, du P-LCR et de l'IDP peuvent être utilisés comme un simple, coût-méthode efficace, rapide et fiable de dépistage de la pré-éclampsie. Parmi eux, VPM serait le meilleur indicateur de pré-éclampsie. De nombreux autres changements sériques sont observés dans la pré-éclampsie [24].

Dans une autre étude, il a été constaté des différences dans certains indices hématologiques dans la pré-éclampsie précoce ou tardive

**Tableau VI Différences de certains indices hématologiques dans la pré-éclampsie précoce et tardive [25]**

Caractéristiques PRÉ-ÉCLAMPSIE précoce (n=80) PRÉ-ÉCLAMPSIE tardive (n=125) p 1 vs 2									
Contrôle	(n=200)	p	1	vs	3	p	2	vs	3

NLR

1er	trimestre	4,7±1,6	3,7±1,4	<	0,001	3,6±1,7	<0,001	0,973
-----	-----------	---------	---------	---	-------	---------	--------	-------

3ème	trimestre	4,9±1,4	4,3±1,6	0,029	4,3±1,6	0,007	0,947
------	-----------	---------	---------	-------	---------	-------	-------

Plaquette	(103/µl)	(moyenne	±	ET)
-----------	----------	----------	---	-----

1er	trimestre	276±65	270±74	0,841	258±62	0,112	0,238
-----	-----------	--------	--------	-------	--------	-------	-------

3ème	trimestre	247±74	258±73	0,615	249±79	0,985	0,584
------	-----------	--------	--------	-------	--------	-------	-------

PLR	(moyenne	±	SD)
-----	----------	---	-----

1er	trimestre	149±54	148±51	0,078	161±58	0,078	0,078
-----	-----------	--------	--------	-------	--------	-------	-------

3e	trimestre	130±54	150±57	0,006	143±73	0,011	0,375
----	-----------	--------	--------	-------	--------	-------	-------

VPM	(fL)		(moyenne	±			ET)
-----	------	--	----------	---	--	--	-----

1er	trimestre	8,1±1,0	8,2±0,9	0,842	7,9±0,7	0,055	0,024
-----	-----------	---------	---------	-------	---------	-------	-------

3e	trimestre	8,8±1,1	8,8±1,1	0,863	9,8±1,5	<0,001	<0,001
----	-----------	---------	---------	-------	---------	--------	--------

PCT	(%)		(moyenne	±			ET)
-----	-----	--	----------	---	--	--	-----

1er	trimestre	0,22±0,04	0,22±0,05	1	0,20±0,05	<0,001	<0,001
-----	-----------	-----------	-----------	---	-----------	--------	--------

3e	trimestre	0,21±0,06	0,22±0,05	0,179	0,24±0,07	0,006	0,002
----	-----------	-----------	-----------	-------	-----------	-------	-------

$P < 0,05$  considéré comme significatif ; ET, écart type ; PE, pré-éclampsie ; NLR, rapport neutrophiles/lymphocytes ; PLR, rapport plaquettes/lymphocytes ; VPM, volume plaquettaire moyen.

Dans la présente étude, le NLR du 1er trimestre s'est avéré plus élevé chez les femmes enceintes pré-éclamptiques précoces par rapport aux femmes enceintes pré-éclamptiques tardives et groupe témoin. Cependant, il n'y avait pas de différence entre les patientes en cas

de pré-éclampsie tardive et le groupe témoin. De même, les NLR au 3<sup>ème</sup> trimestre étaient significativement plus élevés chez les patientes pré-éclamptiques précoces par rapport aux patientes pré-éclamptiques tardives et le groupe témoin. NLR était similaire en pré-éclamptique tardive et dans le groupe témoin. Les valeurs seuils pour NLR étaient 4,98 au premier trimestre et 6,48 au troisième trimestre pour un 10 % taux de faux positifs. Dans le modèle multivarié, le seul paramètre qui prédisait une pré-éclampsie d'apparition précoce était le NLR du 1<sup>er</sup> trimestre. Une forte relation entre des niveaux élevés de NLR et IDP, ainsi que de faibles taux de lymphocytes et PAPP-A, avec développement précoce de la pré-éclampsie au cours de la grossesse en cours a été observée [25,26]. Alors que ces résultats doivent être confirmés avec des études plus importantes, les patientes qui ont des résultats hématologiques et biochimiques similaires à ces études doivent être évaluées pour la pré-éclampsie [27].

Au cours de l'étude au-dessus de 18 ans, 44 % avaient une diastolique supérieure à 160 mm Hg, 44 % avaient des plaquettes inférieures à 150, 31 % avaient un hémocrite élevé et 59 % avaient un faible taux d'hémoglobine. Parmi les répondants, 78 % avaient de mauvais résultats maternels. Ceux dont l'âge de grossesse était inférieur à 37 semaines étaient statistiquement associés aux mauvais résultats maternels ; la perte de sang au-dessus de 500 ml était statistiquement associée aux mauvais résultats maternels [28].

Une revue récente a montré que le niveau d'IDR était significativement plus élevé chez les femmes atteintes de pré-éclampsie par rapport aux témoins. De même, les femmes atteintes de pré-éclampsie sévère avaient un IDR significativement plus élevé que celles atteintes de la forme légère [29].

La méta-analyse basée sur les résultats rapportés à partir de 50 études incluant 14 614 femmes a montré que le VPM était significativement plus élevé chez les femmes enceintes pré-éclamptiques que chez les femmes enceintes en bonne santé (7905 femmes, OR : 1,04 fl, IC à 95 % [0,76, 1,32]). La différence moyenne était moins évidente chez les femmes ayant une pré-éclampsie légère (6604 femmes, OR : 0,65 fl, IC 95% [0,19, 1,11]), par rapport aux femmes avec pré-éclampsie sévère (6119 femmes, OR : 1,28 fl, IC 95% [0,75, 1,80]). Les résultats de l'analyse de méta-régression univariée ont montré que la région, la taille de l'échantillon, le délai

d'analyse, l'anticoagulant et la numération plaquettaire n'affectaient pas les résultats de la méta-analyse [30].

### **3.2.3 Marqueurs biochimiques de la pré-éclampsie**

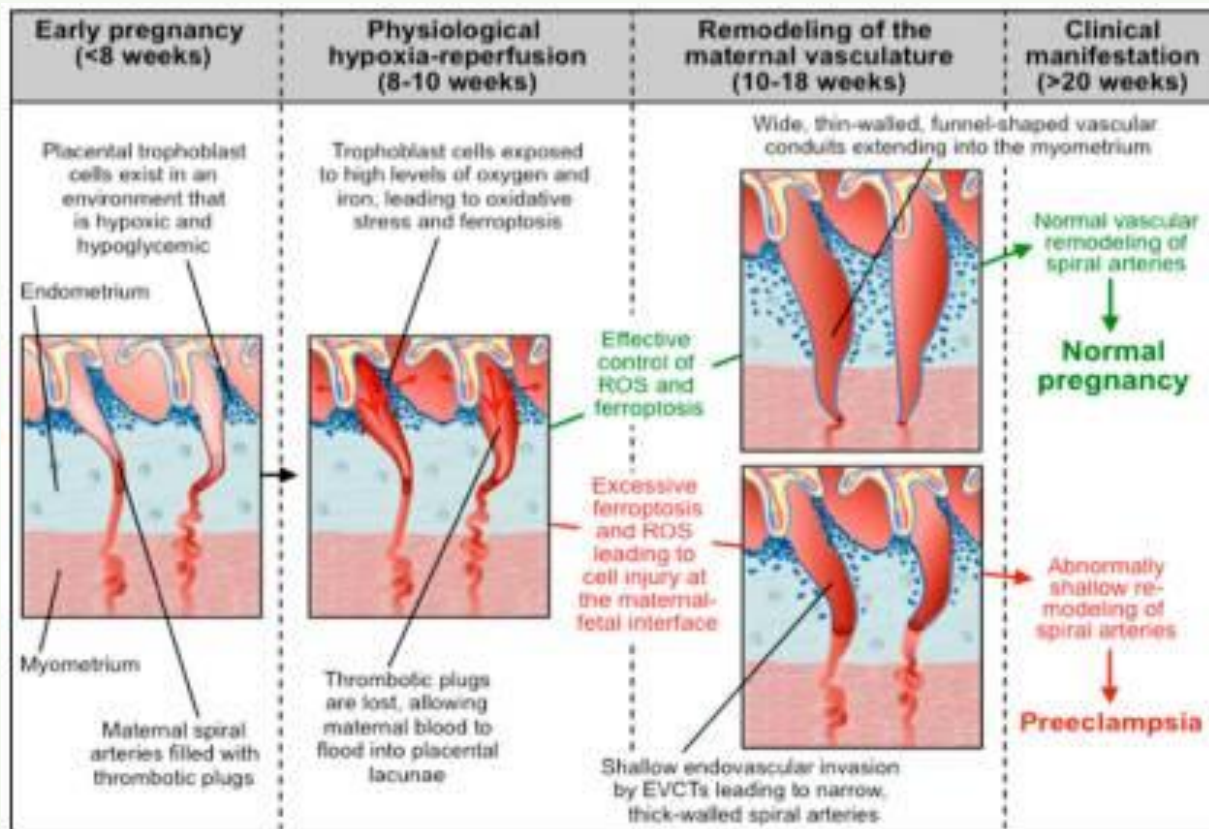
Les biomarqueurs biochimiques sont encore nombreux à l'étude au sujet de la pré-éclampsie [31]. De nos jours, divers tests biochimiques jouent un rôle crucial dans la prédiction de la pré-éclampsie. Tant au premier trimestre qu'aux trimestres ultérieurs, ils sont très utiles pour prédire la pré-éclampsie, en particulier dans les cas d'apparition précoce de la maladie. Au cours du premier trimestre, les évaluations PAPP-A et PlGF, ainsi que d'autres méthodes de prédiction, constituent la base d'un test de prédiction de la pré-éclampsie. Aux deuxième et troisième trimestres, le plus utile dans la prédiction de la maladie semble être le rapport sFlt-1/PlGF. Récemment, la mesure de ce rapport a gagné en popularité non seulement en tant que test de prédiction mais également en tant que test de diagnostic avec une certaine utilité dans la prise en charge de la pré-éclampsie [32]. Toutefois, d'autres marqueurs ont un rôle non négligeable dans la surveillance de la pré-éclampsie. Ils sont décrits ci-dessous.

#### **Ferritine**

Chez les patientes enceintes non anémiques, la supplémentation en fer de routine est probablement inutile et, si elle est recommandée, devrait probablement être limitée à moins de 60 mg par jour ou tous les deux jours. L'administration un jour sur deux est associée à moins d'effets secondaires gastro-intestinaux. De nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'un apport excessif en fer et/ou un statut en fer élevé peuvent être préjudiciables à la grossesse et sont associés au développement d'un certain nombre de troubles de la reproduction. Cela est dû à une ferroptopathie sous-jacente caractérisée par un excès de fer intracellulaire conduisant à la ferroptose, un processus de mort cellulaire programmée médiée par la peroxydation lipidique dépendante du fer des membranes cellulaires. Il a été démontré que la ferroptose joue un rôle important dans les conditions inflammatoires stériles telles que les lésions d'hypoxie/reperfusion. À titre d'illustration, certaines grossesses génèrent une réponse exagérée à la poussée aiguë d'oxygène et de fer causée par l'événement physiologique d'hypoxie/reperfusion qui se produit dans toutes les grossesses à

8-10 semaines de gestation. Cette poussée d'oxygène et de fer entraîne une peroxydation lipidique membranaire excessive et une ferroptose à l'interface materno-fœtale, principalement dans les cellules trophoblastiques, entraînant une invasion endovasculaire peu profonde des cytotrophoblastes extravillositaires et un remodelage sous-optimal des artères spiralées maternelles, les caractéristiques pathologiques de la pré-éclampsie. Une meilleure compréhension du rôle de la ferroptose dans les troubles liés à la grossesse, y compris la pré-éclampsie, offrira de nouvelles opportunités pour le diagnostic et les interventions thérapeutiques [33].

En fait, jusqu'à 8 à 10 semaines de gestation, les artères spiralées maternelles restent complètement obstruées par des cellules endothéliales congelées et des caillots sanguins. Pendant ce temps, l'embryon vit dans un environnement hypoxique et hypoglycémique. Vers 10 à 12 semaines de gestation, les artères spiralées deviennent entièrement canalisées et le sang maternel afflue dans les lacunes placentaires, exposant pour la première fois les villosités fœtales à un environnement riche en glucose, en oxygène et en fer. Tout comme l'événement d'hypoxie/reperfusion qui se produit après la correction chirurgicale d'une occlusion vasculaire aiguë, on s'attendrait à ce que cette reperfusion rapide provoque un stress oxydatif massif et des lésions tissulaires.



**Figure 7 : Ferroptose entraînant une lésion cellulaire à l'interface materno-fœtale**

L'hyperferritinémie augmentait considérablement la probabilité de faible poids et faible taille à la naissance (corrige ou non de l'âge gestationnel) des nouveau-nés des mères atteintes de la pré-éclampsie, même après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels [34].

Lorsqu'une grossesse est compliquée de la pré-éclampsie, les marqueurs sériques sont plus élevés que dans les grossesses saines. Des Reactive oxygen species (ROS) élevés ont été associés à la pré-éclampsie et au diabète sucré gestationnel. Les ROS ne sont pas suffisants pour initier directement des dommages cellulaires ; cependant, en présence de quantités catalytiques de fer, celles-ci peuvent générer des radicaux hydroxyles par réaction de Fenton et initier le processus de peroxydation lipidique qui peut entraîner des dommages aux cellules endothéliales [35].

### Protéine C-réactive

L'étude réalisée en 2021 a montré qu'une association positive entre les niveaux Protéine C-réactive (CRP) et le développement de la pré-éclampsie a été confirmée dans 18 études. Cet effet positif a été abordé chez les patients ayant un IMC normal (<25 kg/m<sup>2</sup>) dans 3 études et

chez les patients en surpoids dans 2 études. Une étude a abordé cette association positive chez des patients ayant un IMC compris entre 28 et 31 kg/m<sup>2</sup>. Trois études ont déterminé un seuil de CRP au-dessus duquel un risque significatif de développement de la pré-éclampsie doit être suspecté. Ces niveaux variaient entre 7 et 15 mg/L. La CRP est un biomarqueur rentable et prometteur qui peut être utilisé dans la prédiction de la pré-éclampsie. Un taux de CRP supérieur à 15 mg/L peut suggérer l'initiation d'une faible dose d'aspirine dans les grossesses à faible risque [36].

Une autre revue qui a retenu 73 articles et examiné 57 marqueurs uniques a montré que la protéine C-réactive et les cytokines, en particulier les marqueurs pro-inflammatoires IL-6, IL-8 et le facteur de nécrose tumorale alpha, recueillent le plus de soutien en tant que marqueurs inflammatoires potentiels pour la surveillance clinique de la pré-éclampsie, en particulier au cours du deuxième et du troisième trimestre [37].

### **Acide urique**

Une méta-analyse suggère que l'acide urique sérique est significativement élevé dans les grossesses compliquées de pré-éclampsie. Il présente une valeur pronostique modérée dans la détection de la gravité de la maladie et la survenue de complications. La crédibilité des preuves a été évaluée comme allant de faible à modérée, car plusieurs lacunes ont été détectées dans la méthodologie de la littérature existante dans le domaine. Compte tenu de ces informations, il est suggéré que de futures études prospectives bien conçues soient nécessaires afin de faire la lumière sur les populations qui semblent présenter les différences les plus importantes (les patientes atteintes de pré-éclampsie sévère et précoce et celles qui sont susceptibles de développer une éclampsie) [38]. L'acide urique a été signalé comme un facteur clé contribuant à la pathogenèse de la pré-éclampsie. Certaines études ont indiqué que les taux sériques d'acide urique augmentent avec la sévérité de la pré-éclampsie, tandis que plusieurs études ont montré des résultats contradictoires. Certaines études ont suggéré que des niveaux élevés d'acide urique conduisent à la pré-éclampsie, tandis que d'autres affirment que la pré-éclampsie provoque une augmentation des niveaux d'acide urique [39]. L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines, produit via l'action de la xanthine oxydase et joue un rôle central dans le piégeage des radicaux libres, présentant à la fois des propriétés pro-oxydantes et antioxydantes. Au cours d'une grossesse normale, la

concentration sérique d'urate est significativement diminuée en raison de l'expansion du volume plasmatique, tandis que sa clairance est amplifiée par l'augmentation du taux de filtration glomérulaire et les effets uricosuriques des œstrogènes. D'autre part, la pré-éclampsie a été considérée comme un état d'hyperuricémie, principalement due à une augmentation de la réabsorption tubulaire de l'urate, stimulée par la présence d'une hypovolémie relative et l'action de l'angiotensine II. L'excrétion d'acide urique est également altérée en raison de la compétition du lactate dans le tubule proximal, tandis que sa production est amplifiée par l'augmentation du renouvellement des trophoblastes. En outre, on a supposé que l'acide urique pouvait jouer un rôle dans la progression de la maladie, car sa concentration élevée pouvait inhiber la production d'oxyde nitrique, entraînant une invasion trophoblastique inadéquate et une réparation endothéliale altérée. Il a également été suggéré que l'acide urique, à la fois sous sa forme cristallisée et soluble, est capable d'activer l'inflammasome NLRP3 (nucléotide-liant le domaine d'oligomérisation, leucine-riche répétition et le domaine pyrine contenant la protéine 3), entraînant une expression régulée à la hausse des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine-1 $\beta$  [40].

### **3.2.4 Biomarqueurs hormonaux**

#### **B-HCG et pré-éclampsie**

La  $\beta$ -gonadotrophine chorionique humaine ( $\beta$ -hCG) est un promoteur de la croissance et de la différenciation cellulaire dans l'embryon sécrété par les cellules syncytiotrophoblastiques du placenta avec la fonction principale de maintenir l'apport vasculaire du placenta pendant la grossesse. Dans les grossesses normales, ses niveaux augmentent jusqu'à 9 à 10 semaines, diminuant ensuite. Cependant, des études ont montré que chez ceux qui développent une pré-éclampsie, les niveaux de  $\beta$ -hCG continuent d'être élevés bien au-delà du deuxième trimestre. Malheureusement, les études examinées ont montré qu'il a une faible valeur prédictive pour la pré-éclampsie. Une étude d'analyse rétrospective à grande échelle par Cohen et al. portant sur près de 2 200 femmes a montré qu'une combinaison de biomarqueurs sériques du premier et du deuxième trimestre, de la protéine plasmatique A associée à la grossesse (PAPP-A), de la  $\beta$ hCG libre et de l'alpha-foetoprotéine sérique maternelle (msAFP) a une probabilité prédictive de 91 % de la pré-éclampsie [41].

Les grossesses compliquées de pré-éclampsie présentent une surabondance de syncytiotrophoblastes non invasifs accompagnée d'une invasion insuffisante de cytotrophoblastes. La pré-éclampsie s'accompagne fréquemment de faibles taux sériques d'hCG-H au cours du premier trimestre de la grossesse (8 à 13 semaines). Cependant, on observe des taux d'hCG plus élevés dans le sérum de grossesses pré-éclamptiques à terme par rapport au sérum issu de grossesses normales. La pathogenèse de la pré-éclampsie est associée à des schémas de glycosylation altérés et/ou à la présence d'antigènes sialyl Lewis sur l'hCG, ce qui altère le recrutement et/ou l'expansion des types de cellules immunitaires induisant la tolérance. La combinaison de hCG-H avec les niveaux de protéine plasmatique A associée à la grossesse (PAPP-A), il a été démontré que la pression artérielle moyenne maternelle et la parité prédisaient une pré-éclampsie d'apparition précoce avec une valeur d'aire sous la courbe (AUC) supérieure à 0,85. On a observé que le taux de détection des marqueurs sériques du premier trimestre pour la pré-éclampsie précoce était meilleur que celui de la pré-éclampsie tardive [42].

La sensibilité et la spécificité de la bêta-hCG sérique pour prédire le développement de la pré-éclampsie étaient de 75 % chacune pour une valeur seuil de 25 415 UI/mL, alors que ces valeurs étaient respectivement de 86,7 % et 79,1 % pour une valeur seuil de 29 654 UI/ML pour prédire le développement de la pré-éclampsie sévère [43].

L'étude conclut que des taux sériques élevés de  $\beta$ -hCG chez les femmes enceintes au deuxième trimestre indiquent un risque accru d'hypertension gestationnelle et de pré-éclampsie et que des taux élevés de  $\beta$ -hCG sont associés à la gravité de la maladie [44].

### **Œstradiol**

Par rapport à une grossesse saine, les niveaux d'hormones stéroïdes ont été trouvés modifiés dans les grossesses compliquées et des traitements hormonaux ont été utilisés dans certaines pathologies [45]. Plusieurs études récentes ont rapporté des concentrations plasmatiques d'œstrogènes plus faibles chez les femmes pré-éclamptiques par rapport à celles ayant une grossesse normale. La baisse des œstrogènes peut être due à une activité anormale des enzymes impliquées dans leur biosynthèse, comme cela s'est produit chez les femmes enceintes atteintes de diabète gestationnel et chez les femmes obèses, toutes deux

présentant une forte probabilité de développer une pré-éclampsie. Chez les femmes obèses atteintes de la pré-éclampsie, les taux plasmatiques élevés de la leptine ont diminué la biosynthèse des stéroïdes placentaires, conformément à une étude *in vitro* où l'incubation d'explants placentaires avec de la leptine a diminué la biosynthèse des stéroïdes et la production d'œstrogènes. Aussi, l'hypoxie placentaire des femmes pré-éclamptiques réduit l'expression de l'aromatase placentaire, une enzyme clé dans la synthèse des œstrogènes. L'hypoxie active des facteurs de transcription qui inhibent l'expression de l'aromatase avec une synthèse aberrante d'œstrogène conduisant à un dysfonctionnement vasculaire utérin dans la pré-éclampsie. Une étude a montré que l'inhibition chronique de l'aromatase dans la seconde moitié de la grossesse du babouin diminuait de manière significative les œstrogènes sériques maternels. La baisse des œstrogènes circulants dans la pré-éclampsie a incité les chercheurs à valider les taux d'œstrogènes en tant que biomarqueur mais aussi en tant que traitement potentiel de la pré-éclampsie. Les résultats d'études qui ont pris en compte les concentrations d'œstrogènes pendant la grossesse avec d'autres facteurs de risque élevés pour prédire le risque de développement de la pré-éclampsie n'ont montré qu'une sensibilité et une spécificité modestes. Une approche thérapeutique a montré qu'un traitement à court terme par l'estradiol améliore la pré-éclampsie [46].

De faibles concentrations d'œstrogènes plasmatiques étaient associées à une invasion moins profonde de l'artère spiralée, à un développement placentaire insuffisant et à un échange materno-fœtal médiocre. Cette situation est aggravée par une réduction de l'expression des récepteurs aux œstrogènes dans les tissus cibles tels que les cytotrophoblastes. Les placentas anormaux montrent un manque d'expression de récepteurs  $\alpha$  aux œstrogènes (ER $\alpha$ ) dans les cytotrophoblastes qui inhibent l'action normale des œstrogènes dans la régulation de leur différenciation et de leur fonction. De plus, l'hypoperfusion placentaire a diminué l'expression d'ER $\alpha$  dans l'artère utérine ovine, bien que des résultats contradictoires aient été rapportés pour les polymorphismes de ER $\alpha$  dans la pré-éclampsie. De plus, l'invasion altérée par les cytotrophoblastes des artères spiralées secondaire à la faible concentration d'œstrogène dans la pré-éclampsie peut diminuer le stress de cisaillement utérin, bien que, à notre connaissance, chez les primates et la grossesse humaine, les œstrogènes sont principalement produits par le placenta pour favoriser l'angiogenèse et la vasodilatation, qui

sont deux mécanismes clés pour provoquer l'augmentation de l'UtBF. La synthèse des œstrogènes est fortement diminuée chez les femmes enceintes atteintes de pré-éclampsie. Le métabolisme des œstrogènes est également dérégulé chez les femmes pré-éclamptiques. Les souris dépourvues de catéchol-O-méthyltransférase (l'enzyme qui convertit l'E2 $\beta$  en catéchol-œstrogènes) développent des symptômes de type pré-éclampsie; la supplémentation en œstrogènes peut atténuer le phénotype de pré-éclampsie chez les souris gravides catéchol-O-méthyltransférase  $-/-$ . Ainsi, la production et le métabolisme aberrants des œstrogènes jouent un rôle clé dans la pathogenèse de la pré-éclampsie (47).

La thérapie à l'estradiol diminue la valeur moyenne de la pression artérielle dans la pré-éclampsie en modulant le stress oxydatif plasmatique. Nous supposons que le métabolisme de l'estradiol dans la pré-éclampsie est un mécanisme important qui contribue au dysfonctionnement vasculaire [48].

### 3.3 Modèle de prédiction

Des preuves récentes suggèrent que la pré-éclampsie précoce, survenant à < 37 semaines de gestation, est dans une large mesure prévisible et évitable [49]. Bon nombre des modèles de prévision examinés qui ont été développés dans les pays à revenu élevé à l'heure actuelle peuvent ne pas être applicables dans la plupart des pays à revenu faible ou intermédiaire. En effet, ces modèles de prédiction incluaient des biomarqueurs et l'indice de pulsatilité de l'artère utérine comme prédicteurs en plus des caractéristiques cliniques maternelles. À l'heure actuelle, la mesure du doppler utérin et les tests de biomarqueurs sériques ne sont pas largement disponibles dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire. Par conséquent, les modèles de prédiction utilisant des biomarqueurs et l'indice de pulsatilité de l'artère utérine peuvent ne pas être systématiquement appliqués dans ces contextes. Dans les situations où un modèle de prédiction comprend des variables qui ne peuvent pas être mesurées dans le cadre où le modèle doit être appliqué, ce modèle ne peut pas être utilisé dans cette population [50].

## 4 Conclusion

Un rapport sFlt-1/PlGF élevé entraîne donc potentiellement un dysfonctionnement endothélial et le développement d'une pré-éclampsie. Le sFlt-1, le PlGF et le sEng (endogline soluble) sont

des biomarqueurs importants du dysfonctionnement du placenta. Plusieurs paramètres hématologiques associés à la pré-éclampsie étaient corrélés chez les mères atteintes et leurs nouveau-nés. Ces biomarqueurs peuvent être utilisés pour prédire l'issue de la grossesse chez les femmes atteintes de pré-éclampsie. C'est le cas de l'hématocrite, de l'hémoglobine, des neutrophiles, de l'indice de distribution des globules rouges, du rapport neutrophiles-lymphocytes. L'hyperferritinémie augmentait considérablement la probabilité de faible poids et faible taille (corrige ou non de l'âge gestationnel) des nouveau-nés des mères atteintes de la pré-éclampsie, même après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels. La protéine C-réactive et les cytokines, en particulier les marqueurs pro-inflammatoires IL-6, IL-8 et le facteur de nécrose tumorale alpha, recueillent le plus de soutien en tant que marqueurs inflammatoires potentiels pour la surveillance clinique de la pré-éclampsie, en particulier au cours des deuxième et troisième trimestres. Certaines études ont suggéré que des niveaux élevés d'acide urique conduisent à la pré-éclampsie, tandis que d'autres affirment que la pré-éclampsie provoque une augmentation des niveaux d'acide urique. Des taux sériques élevés de [bêta]-hCG chez les femmes enceintes au deuxième trimestre indiquent un risque accru d'hypertension gestationnelle et de pré-éclampsie, et des taux élevés d'hCG sont associés à la gravité de la maladie. La thérapie à l'estradiol diminue la valeur moyenne de la pression artérielle dans la pré-éclampsie en modulant le stress oxydatif plasmatique.

## **5 Vue des auteurs**

Au vu de ce qui précède, il est clair que les marqueurs angiogéniques qui apparaissent très prometteurs dans la détection de la pré-éclampsie, ne sont pas mesurables dans notre environnement; des efforts doivent être faits pour les doser. De plus, un modèle de dépistage, de surveillance et de pronostic de la pré-éclampsie devrait également être mis en place avec des marqueurs disponibles, efficaces et faciles à mesurer. C'est le cas des marqueurs hématologiques, biochimiques et endocriniens.

Ainsi, cette revue de la littérature ouvre la voie à de multiples recherches de biomarqueurs dans notre environnement.

## **6 Financement**

Cette revue a été financée par DenkPharma

## 7 Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

## 8 Références

1. Paridaens H, Gruson D. New uses of biomarkers for the screening and diagnosis of pre-eclampsia. *Ann Biol Clin* 2017; 75 (3): 245-58 doi: 10.1684 / abc.2017.1240).
2. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies [published correction appears in *Nat Rev Npré-éclampsiehol*. 2019 Jun; 15 (6): 386]. *Nat Rev Npré-éclampsiehol*. 2019; 15 (5): 275-289. doi: 10.1038 / s41581-019-0119-6.
3. Govender, Nalini, Jagidesa Moodley, and Thajasvarie Naicker. "The use of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio in the clinical management of pre-eclampsia." *African journal of rpré-éclampsieroductive health* 22.4 (2018): 135-143.
4. Zhang L, Li X, Zhou C, You Z, Zhang J, Cao G. The diagnosis values of serum STAT4 and sEng in preeclampsia. *J Clin Lab Anal*. 2020; 34 (2): e23073. doi: 10.1002 / jcla.23073
5. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, et al. sFlt-1 / PIGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STPRÉ-ÉCLAMPSES (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50 (3): 373-382. doi: 10.1002 / uog.17373
6. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2017; 31 (12): 782-786. doi: 10.1038 / jhh.2017.61
7. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2014; 2014: 297397. doi: 10.1155 / 2014/297397
8. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Spré-éclampsie;146(3):390-391. PMID: 31111484; PMCID: PMC6944283.

9. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *J Clin Med*. 2019 Oct 4;8(10):1625. doi: 10.3390/jcm8101625. PMID: 31590294; PMCID: PMC6832549.
10. You SH, Cheng PJ, Chung TT, Kuo CF, Wu HM, Chu PH. Population-based trends and risk factors of early- and late-onset preeclampsia in Taiwan 2001-2014. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 May 31;18(1):199. doi: 10.1186/s12884-018-1845-7. PMID: 29855344; PMCID: PMC5984409.
11. Sinkey, Rachel G., et al. "Prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders of pregnancy: a comparison of international guidelines." *Current hypertension rpré-éclampsie* 22.9 (2020): 1-10.
12. Meazaw, Maereg Wagneu, et al. "Systematic and meta-analysis of factors associated with preeclampsia and eclampsia in sub-Saharan Africa." *PloS one* 15.8 (2020): e0237600.
13. Rana, Sarosh, et al. "Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives." *Circulation research* 124.7 (2019): 1094-1112.
14. Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concré-éclampsiets, Physiopathology, and Prediction. *ScientificWorldJournal*. 2018 Dec 6;2018:6268276. doi: 10.1155/2018/6268276. PMID: 30622442; PMCID: PMC6304478.
15. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 30;20(17):4246. doi: 10.3390/ijms20174246. PMID: 31480243; PMCID: PMC6747625.
16. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Front Physiol*. 2018 Jul 25;9:973. doi: 10.3389/fphys.2018.00973. PMID: 30090069; PMCID: PMC6068263.
17. Bergman L, Bergman K, Langenegger E, Moodley A, Griffith-Richards S, Wikström J, Hall D, Joubert L, Herbst P, Schell S, van Veen T, Belfort M, Tong SYC, Walker S, Hastie R, Cluver C. PROVE-Pre-Eclampsia Obstetric Adverse Events: Establishment of a Biobank and Database for Pre-Eclampsia. *Cells*. 2021 Apr 20;10(4):959. doi: 10.3390/cells10040959. PMID: 33924230; PMCID: PMC8074755.

18. Stpré-éclampsiean H, Hund M, Andraczek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension*. 2020 Apr;75(4):918-926. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763. Pré-éclampsieub 2020 Feb 17. PMID: 32063058; PMCID: PMC7098437.
19. MacDonald, T. M., Walker, S. P., Hannan, N. J., Tong, S., & Kaitu'u-Lino, T. J. (2022). Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine*, 75, 103780. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103780>
20. Thalor N, Singh K, Pujani M, Chauhan V, Agarwal C, Ahuja R. A correlation between platelet indices and preeclampsia. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019 Apr-Jun;41(2):129-133. doi: 10.1016/j.htct.2018.08.008. Pré-éclampsieub 2018 Dec 31. PMID: 31084762; PMCID: PMC6517612.
21. Manchanda J, Malik A. Study of platelet indices in pregnancy-induced hypertension. *Med J Armed Forces India*. 2020 Apr;76(2):161-165. doi: 10.1016/j.mjafi.2019.02.006. Pré-éclampsieub 2019 May 31. PMID: 32476713; PMCID: PMC7244851.
22. Umezulike BS, Anikwe CC, Nnachi OC, Iwe BCA, Ifemelumma CC, Dimejesi IBO. Correlation of platelet parameters with adverse maternal and neonatal outcomes in severe preeclampsia: A case-control study. *Heliyon*. 2021 Nov 26;7(12):e08484. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08484. PMID: 34917795; PMCID: PMC8645439.
23. Temur M, Taşgöz FN, Çift T, Serpim G, Üstünyurt E. Role of platelet indices in prediction of preeclampsia. *Ginekol Pol*. 2021;92(11):792-796. doi: 10.5603/GP.a2021.0056. Pré-éclampsieub 2021 Jun 9. PMID: 34105753.
24. Duan Z, Li C, Leung WT, Wu J, Wang M, Ying C, Wang L. Alterations of Several Serum Parameters Are Associated with Preeclampsia and May Be Potential Markers for the Assessment of PE Severity. *Dis Markers*. 2020 Jan 13;2020:7815214. doi: 10.1155/2020/7815214. PMID: 32025276; PMCID: PMC6983284.
25. Mahmoud M. Elgari, Omar F. Khabour & Samaher M. Alhag (2019) Correlations between changes in hematological indices of mothers with preeclampsia and umbilical cord blood of newborns, *Clinical and Experimental Hypertension*, 41:1, 58-61, DOI: [10.1080/10641963.2018.1441861](https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1441861)

26. Márcia Aires Rodrigues de Freitas, Alice Vieira da Costa, Luciana Alves de Medeiros, Mario da Silva Garrote Filho, Angélica Lemos Debs Diniz, Nilson Penha-Silva, "Are There Differences in the Anthropometric, Hemodynamic, Hematologic, and Biochemical Profiles between Late- and Early-Onset Preeclampsia?", *Obstetrics and Gynecology International*, vol. 2018, Article ID 9628726, 12 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9628726>
27. Yakiştiran, Betül, et al. "Role of derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, uric acid-to-creatinine ratio and Delta neutrophil index for predicting neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia." *Journal of Obstetrics and Gynaecology* (2022): 1-6.
28. Luyeko, Salum Suleimani, Athanase Lilungulu, and Maria Angelica Rweyemamu. "Haematological Indices and Obstetric Outcomes among Pregnant Women with Preeclampsia at Iringa Regional Tanzania." *Systematic Reviews in Pharmacy* 12.11 (2021): 3627-3632.
29. Adam, I., Mutabingwa, T.K. & Malik, E.M. Red cell distribution width and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Hypertens* 25, 15 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40885-019-0119-7>
30. Bellos, Ioannis, et al. "Mean platelet volume values in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis." *Pregnancy hypertension* 13 (2018): 174-180.
31. Abdi, Fatemeh, et al. "A systematic review of first trimester biochemical and molecular predictive tests for preeclampsia." *Current hypertension reviews* 14.1 (2018): 21-28.
32. Kornacki J, Wender-Ożegowska E. Utility of biochemical tests in prediction, diagnostics and clinical management of preeclampsia: a review. *Arch Med Sci.* 2020 Aug 3;16(6):1370-1375. doi: 10.5114/aoms.2020.97762. PMID: 33224336; PMCID: PMC7667413.
33. Ng, S. W., Norwitz, S. G., & Norwitz, E. R. (2019). The Impact of Iron Overload and Ferroptosis on Pré-éclampsieroductive Disorders in Humans: Implications for Preeclampsia. *International journal of molecular sciences*, 20(13), 3283. <https://doi.org/10.3390/ijms20133283>

34. Silva, João Victor F., et al. "Hyperferritinemia worsens the perinatal outcomes of concpré-éclampsietions of pregnancies with preeclampsia." *Pregnancy Hypertension* 19 (2020): 233-238.
35. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018 May 17;19(5):1496. doi: 10.3390/ijms19051496. PMID: 29772777; PMCID: PMC5983711.
36. Hamadeh, Rola, et al. "C-Reactive protein for prediction or early detection of pre-eclampsia: a systematic review." *Gynecologic and Obstetric Investigation* 86.1 (2021): 13-26.
37. Black, Kathleen Darrah, and June Andrews Horowitz. "Inflammatory markers and preeclampsia: a systematic review." *Nursing Research* 67.3 (2018): 242-251.
38. Bellos, Ioannis, et al. "The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis." *The Journal of Clinical Hypertension* 22.5 (2020): 826-834.
39. Khaliq, Olive P., et al. "The role of uric acid in preeclampsia: is uric acid a causative factor or a sign of preeclampsia?." *Current hypertension rpré-éclampsieorts* 20.9 (2018): 1-9.
40. Bellos, Ioannis, et al. "The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis." *The Journal of Clinical Hypertension* 22.5 (2020): 826-834.
41. Sunjaya, Angela Felicia, and Anthony Paulo Sunjaya. "Evaluation of serum biomarkers and other diagnostic modalities for early diagnosis of preeclampsia." *Journal of Family & Rpré-éclampsieroductive Health* 13.2 (2019): 56.
42. Nwabuobi, Chinedu, et al. "hCG: biological functions and clinical applications." *International Journal of Molecular Sciences* 18.10 (2017): 2037.
43. Panwar, Megha, et al. "Raised neutrophil lymphocyte ratio and serum beta hCG level in early second trimester of pregnancy as predictors for development and severity of preeclampsia." *Drug discoveries & therapeutics* 13.1 (2019): 34-37.
44. Rathore, Neha, Reema Khajuria, and Rohini Jaggi. "[beta]-hCG levels in second trimester as a predictor of gestational hypertension and preeclampsia." *International Journal of Rpré-éclampsieroduction, Contracpré-éclampsietion, Obstetrics and Gynecology* 11.2 (2022): 433-439.

45. Noyola-Martínez, Nancy, Ali Halhali, and David Barrera. "Steroid hormones and pregnancy." *Gynecological Endocrinology* 35.5 (2019): 376-384
46. Mandalà, Maurizio. "Influence of estrogens on uterine vascular adaptation in normal and preeclamptic pregnancies." *International journal of molecular sciences* 21.7 (2020): 2592.
47. Li, Yan, et al. "Estrogen-Induced Uterine Vasodilation in Pregnancy and Preeclampsia." *Maternal-Fetal Medicine* 4.01 (2022): 52-60.
48. Babic, Goran M., et al. "Estradiol decreases blood pressure in association with redox regulation in preeclampsia." *Clinical and Experimental Hypertension* 40.3 (2018): 281-286.
49. Huluta, Iulia, and Anca Maria Panaitescu. "Prediction of preeclampsia developing at term." *Ginekologia Polska* 89.4 (2018): 218-221.
50. De Kat, Annelien C., et al. "Prediction models for preeclampsia: a systematic review." *Pregnancy hypertension* 16 (2019): 48-66.

## **Abbreviations**

PE : Pré-éclampsie

ISSHP : International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique

ACOG : American Congress of Obstetrics and Gynecology

RR : Relative risk

OR : Odd ratio

IC : interval of confidence

BMI : body mass index

VEGF: vascular endothelial growth factor

PLGF: placental growth factor

VEGFR1: VEGF recpré-éclampsietor 1 (also known as sFlt-1).

sFlt-1 : soluble fms-like tyrosine kinase 1

NO : Nitric oxide

PGI<sub>2</sub>: prostacyclin

SBP : systolic blood pressure

DBP : diastolic blood pressure

HCT : hematocrit;

HB : hemoglobin

RBC : erythrocytes

MCV : mean corpuscular volume

MCH : mean corpuscular hemoglobin

MCHC : mean corpuscular hemoglobin concentration

IDR : red-cell distribution width

Rtc index : reticulocyte index

PLT : platelets

MPV : mean platelet volume

t-C : total cholesterol

HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol

VLDL-C : very-low-density lipoprotein cholesterol

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol

TGC : triglycerides

AST : aspartate aminotransferase

ALT : alanine aminotransferase

LDH : lactate dehydrogenase

HSA : human serum albumin

Cn : creatinine

i-B : indirect bilirubin

t-B : total bilirubin

Na<sup>+</sup> : sodium

K<sup>+</sup> : potassium

Fe : serum iron;

ROS : reative oxygen species

SLE : systemic lupus erythematosus