



HAL
open science

**Quantification de la vascularisation utéro-placentaire par
échoangiographie Doppler 3D au premier trimestre :
faisabilité, valeur prédictive pour la survenue de
pathologies vasculaires placentaires. Etude de cohorte
prospective multicentrique**

Estelle Perdriolle-Galet

► **To cite this version:**

Estelle Perdriolle-Galet. Quantification de la vascularisation utéro-placentaire par échoangiographie Doppler 3D au premier trimestre : faisabilité, valeur prédictive pour la survenue de pathologies vasculaires placentaires. Etude de cohorte prospective multicentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01732985

HAL Id: hal-01732985

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732985v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Mlle Estelle PERDRIOLLE-GALET

Le 13 octobre 2011

Quantification de la vascularisation utéro-placentaire par échographie Doppler 3D au premier trimestre : faisabilité, valeur prédictive pour la survenue de pathologies vasculaires placentaires.

Etude de cohorte prospective multicentrique.

Examineurs de la thèse :

M. JUDLIN Philippe	Professeur	Président
M. FOLIGUET Bernard	Professeur	Juge
M. MOREL Olivier	Maître de Conférences des Universités	Directeur de Thèse
Mme FRANK Patricia	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseseurs :

- Pédagogie : **Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**

- 1^{er} Cycle : **Professeur Bernard FOLIGUET**

- « Première année commune aux études de santé (PACES) et
universitarisation études para-médicales » **M. Christophe NÉMOS**

- 2^{ème} Cycle : **Professeur Marc DEBOUVERIE**

- 3^{ème} Cycle : **Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »
Professeur Francis RAPHAËL

« DES Spécialité Médecine Générale

- Filières professionnalisées : **M. Walter BLONDEL**

- Formation Continue : **Professeur Hervé VESPIGNANI**

- Commission de Prospective : **Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

- Recherche : **Professeur Didier MAINARD**

- Développement Professionnel Continu : **Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER



PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jacques
BORRELLY

Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre
DESCHAMPS

Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean
FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri
LAMBERT

Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE -
Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN -
Pierre MATHIEU

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU –
Jacques POUREL Jean PREVOT

Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel
SCHMITT

Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel
VIDAILHET

Michel WAYOFF - Michel WEBER



PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,

PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick
ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,

HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON



PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER



**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT



43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétiq

ue)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE
ISLA

Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Professeur associé Francis RAPHAEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

Docteur Paolo DI PATRIZIO

Docteur Sophie SIEGRIST

PROFESSEURS ÉMÉRITES

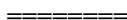
Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD

Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET

Professeur Michel VIDAILHET



DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Président du Jury,

Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider le Jury de notre thèse. Nous vous sommes reconnaissante de nous avoir fait bénéficier votre expérience et vous remercions pour la disponibilité et la bienveillance dont vous avez toujours fait preuve au cours de notre internat.

Que ce travail soit le témoignage de notre profond respect.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Bernard Foliguet
Professeur de Cytologie et Histologie

*Nous avons été sensibles à votre implication en
acceptant de juger notre travail.*

*Pour l'accueil que vous nous avez réservé et les
compétences que nous vous connaissons, veuillez trouver ici
l'expression de nos remerciements et de notre admiration les
plus sincères.*

A notre Juge et Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Olivier Morel

Maître de Conférences des Universités en Gynécologie Obstétrique

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail.

Nous vous remercions de l'avoir dirigé.

*Nous avons su apprécié votre esprit critique et
scientifique, ainsi que votre dynamisme.*

*Nous espérons être toujours à la hauteur de la confiance
que vous nous avez accordée et pouvoir poursuivre cette
collaboration.*

*Que cette thèse soit le reflet de notre admiration, de
notre respect et de notre gratitude.*

A notre Juge,

Madame le Docteur Patricia FRANK

Responsable de la filière Biologie Polyvalente de la MRUN

*Vous nous avez fait l'honneur d'être membre du jury de
notre thèse.*

*Soyez remerciée de l'intérêt que vous avez bien voulu
porter à ce travail, y consacrant une partie de votre
temps que nous savons précieux.*

*Nous espérons avoir, un jour, l'honneur de travailler
avec vous.*

A nos maîtres d'internat, pour leur accueil, leur enseignement et leur accompagnement.

Mr le Docteur Scotton

Mr le Docteur Thiebaugeorges

Mr le Dr Welter

Mr le Pr Bressler

Mr le Dr Manini

Mr le Dr Koebele

Mr le Pr Guillemain

Mr le Pr Riethmuller

Me le Dr Polet

A tous nos aînés qui ont contribué à notre formation,

Les praticiens hospitaliers et Chefs de Cliniques de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy,

Les Gynécologues Obstétriciens des Maternité d'Epinal, du CHR Bel Air de Thionville, de l'Hôpital-Maternité de Metz,

Les chirurgiens digestifs du C.H.U de Brabois,

Les chirurgiens du Centre Alexis Vautrin,

Les Professeurs, Praticiens Hospitaliers, le Maître de Conférences et la Chef de clinique de la Maternité du C.H.U. Saint Jacques à Besançon.

A mes co-internes, aux sages-femmes, aux infirmières, et tous ceux qui m'ont entourée, formée, aidée, soutenue et accompagnée pour faire de ces 5 années une formidable aventure...

Aux ARC de l'URC (Vidhya, Corinne et Laurence) et à Hélène pour sa patience et sa persévérance en matière de statistiques...

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'aboutissement de ce travail...

Aux Professeurs Sapin et Besancenot qui ont su me transmettre la passion de la médecine, vous avez toute ma gratitude, mon respect et mon admiration.

A toute l'équipe de la Maternité de Besançon, ces 6 mois ont été formidables. Cela s'est passé comme dans un film « On pleure en arrivant ... mais encore plus en repartant... ».

Que chacun trouve ici le témoignage de mes sincères remerciements.

A mes parents que j'aime plus que tout, sans qui je ne serais jamais aller aussi loin... pour leur amour, leur soutien inconditionnel et leur tolérance... Merci.

A mon BouBou, et ma soeurette, mes 2 demis qui ont pris bien plus de place ...

A mes grands parents (au sens large...), c'est aussi grâce à vous. Vous me manquez.

A Chouchou, pour son amitié, son écoute et son soutien.

A Léa, ma co-interne, co-locataire, co-auteur parfois, mais avant tout amie, bref 5 ans de hauts et de bas mais nous avons réussi !

A mes fidèles amis: Anne-Agathe, Marie, Alain, Emilie(s), Dorine, Marie (pardon Ana...), Philou ...

A Elise M., pour ses enseignements, sa bonne humeur et sa vitalité débordante (quel est ton secret ?), merci mon Loup ! Tu nous manques ...

A Laurent M., qui m'a très tôt prédit un avenir en échographie...

A tous ceux que j'ai oublié de citer...

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai pas la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Sommaire

Liste des abréviations	27
Listes des tableaux et figures	28
1. INTRODUCTION	30
1.1 Prééclampsie et Retard de croissance intra-utérin d'origine placentaire	30
1.1.1. Définitions	30
1.1.2. Epidémiologie.....	33
1.1.3. Clinique, Diagnostic et prise en charge	40
1.1.4. Physiopathologie des insuffisances placentaires	46
1.1.5. Problématique actuelle	54
1.2. Intérêt potentiel de l'échographie Doppler 3D	59
1.2.1. Principes généraux.....	59
1.2.2. Etat des connaissances.....	61
1.2.3. Etudes préliminaires : modèle animal et expérience chez la femme.....	64
1.3. Buts de l'étude	66
2. MATERIELS ET METHODE	68
2.1 Population d'étude	68
2.2. Acquisitions et analyses Doppler.....	69
2.2.1. Examens échographiques	69
2.2.2. Technique d'acquisition	69
2.3. Analyse des données	71
2.3.1. Description de la population.....	71
2.3.2. Description des valeurs normales et impact des facteurs physiologiques	71
2.3.3. Comparaison des groupes avec/sans pathologie vasculaire placentaire.....	71
2.4. Durée de l'étude	72
2.5. Outils statistiques	72

2.6. Cadre éthique	72
2.7. Financement	72
3. RESULTATS	75
3.1. Description de la population	75
3.2. Description des valeurs normales et de l'impact des facteurs physiologiques	77
3.3. Comparaison des valeurs des groupes avec/ sans insuffisance placentaire.	80
4. DISCUSSION	89
5. CONCLUSION	99
Références	100

Liste des abréviations

3D PD: Angiographie Doppler 3D

AG: Age gestationnel

A.U.C.: area under the curve (courbes ROC)

FI: Flow Indice

GE: General Electrics

HELLP: Hemolysis Elevated Liver Low Platelets

HTA: Hypertension artérielle

HTAg: HTA gravidique

LR: Likelihood Ratio = rapport de vraisemblance

MFIU : Mort fœtale in utero

MG: Mid grey

MQ: Quotient myométrial

PE: Pré-éclampsie

PQ: Quotient Placentaire

PV: Volume placentaire

PVP: Pathologie Vasculaire Placentaire

RCIU: Retard de croissance intra-utérin

Se: Sensibilité

SOPK: Syndrome des Ovaires Polykystiques

Sp: Spécificité

VFI: Vascularization Flow Indice

VI: Vascularization Indice

VPN: Valeur prédictive négative

VPP: Valeur prédictive positive

Listes des tableaux et figures

Tableau 1: Rapports de vraisemblance globaux des différentes études concernant le Doppler des artères utérines dans la prédiction de la prééclampsie	57
Tableau 2: Caractéristiques maternelles	75
Tableau 3: Caractéristiques des enfants	76
Tableau 4: Valeurs placentaires dans les grossesses normales	77
Tableau 5: Valeurs myométriales dans les grossesses normales	78
Tableau 6: Situation placentaire et répartition en fonction du BMI.....	79
Tableau 7: Comparaison des valeurs placentaires (grossesses normales/ PVP)	80
Tableau 8: Comparaison des valeurs myométriales (grossesses normales/ PVP).....	84
Figure 1: Schéma de la physiopathologie de la prééclampsie selon V. Tsatsaris.....	46
Figure 2: Invasion trophoblastique normale (schéma de T. Fournier).....	47
Figure 3: Modulation de l'invasion trophoblastique faisant intervenir des facteurs immunologiques, hormonaux (autocrine et paracrine), vasomodulateurs (schéma de T. Fournier)	49
Figure 4: Unité utéro-placentaire en échographie 3D (Image de V ; Tsatsaris.).....	62
Figure 5: Etude des différents sous-volumes. VOCAL™ (Image de O. Morel)	63
Figure 6: Comparaison qualitative de la vascularisation utéro-placentaire en Doppler 3D dans une grossesse normale et dans le cadre d'une pré-éclampsie (Image de V. Tsatsaris).....	65
Figure 7: Reconstruction 3D du volume d'intérêt (ici volume placentaire)	70
Figure 8: Résultats de l'analyse du précédent volume par le logiciel VOCAL®.....	70
Figure 9: Courbe ROC du volume placentaire	81
Figure 10: Courbe ROC du MG placentaire	81
Figure 11: Courbe ROC du VI placentaire	82
Figure 12: Courbe ROC du VFI placentaire	82
Figure 13: Courbe ROC du FI placentaire	83
Figure 14: Courbe ROC du volume myométrial.....	85
Figure 15: Courbe ROC du MG myométrial.....	85
Figure 16: Courbe ROC du VI myométrial.....	86
Figure 17: Courbe ROC du VFI myométrial.....	86
Figure 18: Courbe ROC du FI myométrial.....	87

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

1.1 Prééclampsie et Retard de croissance intra-utérin d'origine placentaire

Les défauts de perfusion placentaire compliquent environ 4 à 7% des grossesses. Ils peuvent entraîner un retard de croissance intra-utérin (RCIU) et/ou une prééclampsie (PE), deux complications responsables de 20 à 30% de la morbidité et de la mortalité pré et périnatale (1). Il s'agit donc d'un enjeu majeur en termes de santé publique.

Ces deux pathologies, pouvant être ou non cliniquement associées, ont pour point commun majeur un défaut de vascularisation placentaire. Elles présentent cependant des différences importantes sur les plans épidémiologiques, des facteurs de risques et de la physiopathologie dans leurs formes isolées (2). La PE est une pathologie spécifique à l'espèce humaine. Le RCIU, en revanche, existe à l'état naturel chez de nombreuses espèces animales. Ainsi, des défauts de croissance sont habituels en fonction de la position du fœtus chez certaines espèces polytoxiques telles que le lapin ou la brebis (3).

La recherche tant fondamentale que clinique dans le domaine des pathologies avec défaut de vascularisation utéro-placentaire s'est heurté jusqu'ici à l'écueil majeur de l'impossibilité d'évaluer *in vivo* la perfusion directement au sein de l'unité utéro-placentaire. En effet, les techniques jusqu'ici disponibles imposaient l'injection de produits de contraste iodés ou radioactifs contre-indiqués en cours de grossesse.

1.1.1. Définitions

La prééclampsie est classiquement définie par l'association d'une hypertension artérielle gravidique (HTAg) et d'une protéinurie (1). L'hypertension artérielle gravidique doit être observée au-delà de 20 semaines d'aménorrhée (20 SA) et jusqu'à six semaines dans le post-partum, avec des valeurs de pression artérielle systolique (PAS) supérieures à 140 mmHg et/ou des valeurs de pression artérielle diastolique (PAD) supérieures à 90 mmHg (ACOG) (4).

Cependant, la définition de l'HTAg souffre d'une absence de consensus. En effet, elle peut reposer sur la valeur de la pression artérielle moyenne (PAM) ou sur l'augmentation des PAS et/ou PAD, entre 15 et 30 mmHg, par rapport à leur valeur avant 20 SA (ACOG, NHBPEP) (4-7). La définition simplifiée de l'ACOG reste la plus utilisée à l'heure actuelle.

Le seuil de positivité de la protéinurie le plus couramment utilisé est 0.3g/24h. Cette mesure doit pour un maximum de fiabilité être une mesure pondérale sur 24h. Cependant,

comme pour l'HTAg, la définition de la protéinurie ne fait pas consensus, et certains auteurs utilisent des seuils de 0.5g/24h, ou de 0.3g à 0.5g/l. Le NHBPEP et l'ISSHP proposent également de se baser sur la simple positivité à la bandelette urinaire (4, 5, 8).

Enfin, Redman et Jefferies ont proposé une définition de la prééclampsie uniquement basée sur la pression artérielle (PA), la PE étant définie par une PAD > 90 mmHg ou une augmentation de 25 mmHg de la PAD (7).

Malgré ces problèmes d'homogénéité de définition, il convient de retenir à ce jour l'association d'une HTAg sur les critères d'une PAD > 90 mmHg et/ou PAS > 140 mmHg et d'une protéinurie > 0.3 g/24h.

Prééclampsie sévère

Plusieurs définitions sont également utilisées. Les mises au point les plus récentes regroupent sous le concept de prééclampsie sévère les situations suivantes : association d'une HTA sévère (PAS > 160 mmHg et/ou PAD > 110 mmHg) et d'une protéinurie, association d'une HTA à une oligurie (<500 ml/j), à une protéinurie sévère (>3.5 g/j), à un HELLP syndrome (voir définition dans le sous-chapitre suivant), à des troubles neurologiques, à une éclampsie ou à une atteinte fœtale (9, 10).

HELLP syndrome

Représentant une des complications majeures au décours de l'évolution naturelle d'une prééclampsie, il associe une hémolyse, une élévation des taux d'enzymes hépatiques et une thrombopénie (9-11).

Eclampsie

Autre complication majeure, la crise d'éclampsie est la survenue, en pré ou péripartum, de convulsions tonico-cloniques généralisées et / ou de troubles majeurs de la conscience dans un contexte de PE, en l'absence de toute autre cause neurologique (11). Ces manifestations seraient dues à une perturbation de l'autorégulation du débit sanguin cérébral en fin de grossesse, conduisant à une moindre tolérance des phénomènes hypertensifs aigus. En IRM

standard et de diffusion, les images sont le plus souvent évocatrices d'œdème (de type vasogénique) de la région occipitale.

Les patientes de moins de 20 ans, primigestes, avec un mauvais suivi obstétrical sont les plus à risque. Celui-ci est encore majoré en cas d'obésité, de diabète et d'infection urinaire.

Le taux de survenue et le pronostic fœto-maternel (de 0 à 35% de décès maternels selon les études) sont très variables en fonction du niveau du système de santé du pays concerné (reflet de la qualité du suivi et de la prise en charge des grossesses).

Restriction de croissance in-utero d'origine vasculaire

La définition du RCIU fait l'objet de nombreuses publications. En effet, les termes de petit poids de naissance, petit poids pour l'âge gestationnel ne sont pas équivalents.

Les enfants avec un petit poids de naissance sont ceux pesant moins de 2500g quel que soit l'âge gestationnel.

Les enfants dits de petit poids pour l'âge gestationnel (=SGA : Small for Gestational Age) sont des enfants dont le poids est généralement inférieur au 10^ep mais sans que ceci soit lié à une pathologie particulière : ils sont aussi appelés fœtus de petit poids constitutionnel.

Un RCIU survient lorsque, à l'échelon individuel, le fœtus ne peut réaliser son potentiel génétique de croissance, soit parce que des anomalies de la grossesse l'empêchent de réaliser ce potentiel (il y a alors une restriction de la croissance), soit parce que des phénomènes extérieurs modifient ce potentiel. Ici interviennent les notions de potentiel génétique et de normes ajustées aux facteurs physiologiques influençant le poids fœtal. Les causes vasculaires placentaires représentent classiquement un tiers à 50% des RCIU.

Ces maladies se caractérisent toutes par une réduction de l'apport sanguin maternel au placenta, par une diminution du débit utero placentaire et une perturbation des échanges materno fœtaux.

1.1.2. Epidémiologie

Epidémiologie générale

L'incidence de la prééclampsie est estimée en France entre 1 et 3% pour les nullipares et entre 0.5 et 1.5% pour les multipares (12). L'incidence de survenue des RCIU dépend du seuil fixé, en termes de percentiles le plus souvent. Une estimation précise du taux de survenue de ces pathologies se heurte à deux problèmes principaux : la variabilité existant dans les publications quant aux définitions même de la PE et du RCIU, telles qu'évoquées plus haut, et l'absence d'étude épidémiologique descriptive récente en population générale. En effet, la majorité des données épidémiologiques disponibles proviennent d'études essentiellement anglo-saxonnes réalisées dans le cadre d'évaluation de la prévention par l'aspirine (1). Par ailleurs, l'HTAg surviendrait dans environ 10% des grossesses, l'hématome rétro-placentaire dans 3 à 10/1000 grossesses, l'éclampsie dans 1 à 5% des PE et le HELLP syndrome dans 10 à 15% des PE (13).

Selon Miller(14), les RCIU non diagnostiqués seraient responsables de 50% des MFIU inexplicables à terme. De plus, il est établi que les enfants ayant un poids de naissance inférieur au 10^ep attendu, ont des taux de morbi-mortalité significativement plus élevés que les enfants eutrophes et ce, indépendamment du terme de l'accouchement. Ces fœtus doivent être repérés pour mettre en place une surveillance adéquate et permettre une extraction anticipée si nécessaire, sans induire de prématurité inutile chez les fœtus de petit poids constitutionnel, chez qui une naissance anticipée n'améliore en aucun cas le pronostic.

Par ailleurs, il est maintenant démontré que les enfants qui ont souffert d'une restriction de la croissance en période anténatale, ont un risque plus important de développer à l'âge adulte des pathologies cardio-vasculaires (pathologie coronaire, HTA...), des dyslipidémies, du diabète, une obésité.... Il semblerait que les mécanismes métaboliques de compensation mis en place pendant la vie intra-utérine pour pallier au manque d'apport, aient un effet néfaste ex-utero surtout en cas de surcharge glucidique et lipidique.

Facteurs de risque

Facteurs liés à la grossesse

Trois facteurs de risque principaux liés à la grossesse sont identifiés : les grossesses multiples, les anomalies congénitales / chromosomiques / môles hydatiformes, les infections urinaires.

En cas de grossesse multiple, le risque de survenue d'une PE mais également d'une éclampsie est multiplié par trois. Plusieurs rapports ont également permis de mettre en évidence un risque modérément augmenté (RR 1.34) en cas de malformation fœtale, de trisomie 13, triploïdie ou de môle hydatiforme (13, 15-19).

Enfin, plusieurs auteurs ont mis en évidence une augmentation du risque en cas d'infection urinaire, sans qu'une hypothèse physiopathologique puisse être avancée (17, 18).

Pathologies maternelles

- Hypertension chronique et maladie rénale

L'association surpoids maternel, HTA chronique et sur-risque de prééclampsie est décrite de longue date. Il en est de même pour les maladies rénales. Une large cohorte a récemment permis de confirmer ces données (18).

- Obésité, insulino-résistance et diabète

Bien que la plus forte prévalence de l'HTA chronique en cas d'obésité puisse expliquer en partie l'élévation du risque de prééclampsie chez ces patientes, plusieurs études observationnelles avec analyse multivariée ont permis de confirmer l'association obésité – risque de PE avec un niveau de preuve élevé (20, 21). Le risque relatif observé serait de 3,5 en cas d'indice de masse corporelle (IMC) > 32,3 dans l'étude de Thadhani et al., et de 2,1 en cas d'IMC > 30 dans une cohorte de 15000 grossesses suivies à Boston (22).

Une étude de registre portant sur 330000 grossesses menées dans l'état de New-York a montré un sur-risque de prééclampsie en cas d'obésité, de prise de poids importante et de diabète, d'autres études ayant confirmé ces données avec des relations de type dose-effet (23).

Le sur-risque de PE et d'HTA chez ces patientes pourrait être une conséquence de l'augmentation de la réabsorption hydrosodée et de l'effet sympathomimétique dus à l'hyperinsulinémie. L'existence de phénomènes inflammatoires ainsi que des taux élevés de triglycérides pourraient également jouer un rôle (20).

- Thrombophilies

L'association PE/ Thrombophilie est faible avec des OR de 1.5 à 4. Le RR est faible de PE modérée en cas de thrombophilie héréditaire ou acquise mais devient significatif pour les PE sévères et précoces (l'existence d'une thrombophilie serait à l'origine d'une accélération du processus pathologique). Le risque de récurrence de PE semble plus élevé également ainsi que

le risque de HELLP (surtout pour les mutations du FV Leiden). Le fait de rechercher des anomalies de la coagulation chez toutes les patientes ayant fait une prééclampsie reste controversé et serait à réserver aux femmes aux ATCD de PE et/ou RCIU sévères surtout les APL. De même, aucune preuve formelle que le traitement antiagrégant ou anticoagulant diminue le risque de PE chez les femmes avec une thrombophilie n'a été apportée (un essai randomisé contrôlé en cours) (24, 25).

L'association thrombophilie – PE augmenterait par ailleurs la fréquence des lésions anatomiques placentaires sévères, à type de thromboses vasculaires, dépôts de fibrine en excès, thromboses intervilluses et sous-choriales (26-31).

Facteurs de risque familiaux

Dans des études antérieures à l'an 2000, le risque de PE était multiplié par un facteur 2 à 5 chez les filles, petites filles, sœurs et mères de femmes ayant présenté une PE, par rapport aux groupes témoins de femmes n'ayant aucun cas index dans leur famille (19). Cependant, une part de ce risque était certainement attribuable à un terrain familial d'HTA chronique. Cette élévation du risque en cas de PE chez une des femmes de la famille a été confirmée dans des études plus récentes, avec un niveau de risque ajusté à l'âge, l'ethnie, l'obésité, le tabagisme, estimé plutôt aux alentours de 2 (OR de 1,7 à 2,3) (32). Une étude a également rapporté un sur-risque de survenue de PE en cas d'existence de cas de PE dans la famille du père de l'enfant à naître. Ces résultats vont dans le sens de l'existence d'un terrain génétique tendant à favoriser la survenue d'une PE (33).

Ces observations ont été le socle de très nombreux travaux concernant l'étude des origines génétiques de la PE. Diverses associations entre PE et certains gènes, haplotypes, polymorphismes ont été décrites, avec des niveaux de preuve restant faibles ; les résultats vont par ailleurs dans le sens de mécanismes multi-géniques.

Aucune étude à ce jour n'a permis d'évaluer la valeur prédictive potentielle de ces éventuels marqueurs génétiques (34-36).

Facteurs immunologiques

L'effet protecteur de l'exposition au sperme (risque de PE multiplié par 2,4 chez les primipares lorsque le couple utilisait des préservatifs en pré-conceptionnel), ainsi que de la

multiparité, et *a contrario* le sur risque de PE en cas de nulliparité (RR 4 à 5 par rapport aux multipares), de changement de partenaire (risque équivalent à la nulliparité) ou d'insémination par donneur ont permis d'étayer l'hypothèse d'une participation immunologique dans l'étiologie de survenue de la PE (37, 38).

L'exposition au sperme paternel semble jouer un rôle central, avec sur risque de PE d'autant plus élevé que la période préconceptionnelle d'exposition a été courte. Robillard et al. ont ainsi mis en évidence un risque, par rapport à un groupe témoin avec exposition de plus de 12 mois, multiplié par 11,6 lorsque l'exposition au sperme était inférieure à 4 mois, 5,9 entre 5 et 8 mois et 4,2 entre 9 et 12 mois, avec ainsi un facteur « dose-dépendant ». L'exposition au sperme permettrait donc le développement d'une forme de tolérance immunologique maternelle aux antigènes paternels (39, 40).

L'exposition maternelle à des villosités d'origine foetale comportant donc du matériel antigénique d'origine paternelle serait à l'origine de cette inadaptation immunologique entrant dans le cadre des PE. L'effet protecteur des antécédents de fausse-couche ou d'interruption de grossesse permettent également de soutenir cette hypothèse. Par ailleurs, il a été démontré qu'un père ayant déjà « engendré » une grossesse avec PE avait 1,8 fois plus de risque d'engendrer une autre grossesse avec PE chez une autre femme, par rapport à un père n'ayant jamais engendré de PE (41).

Facteurs nutritionnels

La prévalence de la PE est très variable d'un pays ou d'une région à l'autre. Elle est par exemple très faible dans les pays scandinaves, tel que la Finlande. Plusieurs études de cohorte ont permis de confirmer le rôle de facteurs nutritionnels tels que la consommation de poisson ou de folates dans la survenue des pathologies vasculaires gravidiques en général, bien que ces effets n'aient pas été spécifiquement confirmés pour la PE (42-44).

Facteurs physiologiques

Le risque de PE est multiplié par 2 à 4 selon les études après 35 ans. Malgré l'augmentation du taux d'HTA chronique au-delà de 35 ans, l'âge maternel reste dans plusieurs études un facteur de risque indépendant en analyse multivariée (18, 45, 46).

Le terme précoce (<34 SA) et le faible poids de naissance (<2500g) sont également deux facteurs de risque importants de survenue de PE (OR = 3,62 et 5,16 respectivement) (47).

L'origine ethnique, essentiellement les femmes d'origine noire africaine, est régulièrement évoquée comme sur risque de PE, mais les résultats des différentes études sont contradictoires (19, 48, 49).

Facteurs environnementaux

Le risque de PE apparaît paradoxalement diminué en cas d'exposition au tabac chez la femme enceinte, alors que de nombreux autres risques sont alors augmentés. Il a même été démontré un effet protecteur dose-dépendant de l'exposition tabagique, et d'autant plus marqué que l'exposition est maintenue au deuxième trimestre de la grossesse. L'odds ratio de survenue de PE chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses était de 0,4 dans une très large étude de cohorte suédoise en analyse multivariée. Par contre, le tabac est à l'origine d'une augmentation significative du risque de survenue de restriction de croissance intra-utérine d'origine placentaire (1, 16, 50-52).

Le fait de vivre en altitude semble augmenter le risque de survenue de PE, avec un « effet dose » également. Une étude menée dans le Colorado a mis en évidence un niveau de risque de 2,9 au-delà de 1600m, 4,3 au-delà de 2410m et 12% au-delà de 3100m. Les auteurs s'appuient sur ces observations pour conforter l'hypothèse de l'hypoxie placentaire dans la pathogénèse de la PE (53).

Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre niveau de stress et survenue d'une PE, avec des risques relatifs allant jusque 3,1. Ces données ont par ailleurs été confirmées sur modèles de souris gravides, avec développement de phénotypes PE like (43, 54-56).

Les antécédents personnels de PE, HRP, RCIU sont des facteurs de risque de pré-éclampsie lors d'une grossesse suivante.

Causes et Facteurs de risque : aspects spécifiques relatifs au RCIU

La croissance fœtale est sous la dépendance de nombreux facteurs :

- maternels : taille, poids avant la grossesse, gain pondéral pendant la grossesse, parité, altitude, âge maternel (<16 ou >35ans), ethnie, antécédent de RCIU ou de macrosomie
- taille du père
- sexe fœtal
- environnementaux : tabac et autres toxiques, alimentation, altitude...
- génétiques : la régulation épigénétique (modification des gènes par l'environnement) peut moduler le développement fœtal mais aussi la santé à la l'âge adulte. Il s'agit de modifications de gènes, non contenues dans l'ADN, mais transmissibles par mitose ou méiose et qui contrôle l'expression des gènes : la méthylation de l'ADN, les modifications des histones, le phénomène d'empreinte parentale et les micro-ARNs. Les gènes soumis à empreinte parentale sont particulièrement étudiés en ce qui concerne la croissance fœtale.

Les causes des retards de croissance sont multiples. Les facteurs fœtaux représentent environ 25% des étiologies : il s'agit des principalement des anomalies génétiques pour 5 à 20% (géniques ou chromosomiques (*Trisomies 13, 18, 21, monosomie X, Délétions, Disomies uniparentale, mosaïque confinée au placenta...*)), Les infections (*CMV, Parvo B19, toxoplasmose, paludisme, rubéole...*) sont mises en cause dans 5 à 10% des cas. Un à 2% sont dûs à des malformations congénitales (*Agénésie pancréatique, anencéphalie, Hernie diaphragmatique, Laparoschisis, Omphalocèle, Agénésie/dysplasie rénales, Syndromes polymalformatifs...*), et 3% sont rencontrés dans le cadre de grossesses multiples (*grossesse monochoriale, malformation chez 1 des fœtus, Sd Transfuseur-transfusé, jumeaux discordants...*)

Les facteurs placentaires sont à l'origine de 35 % des RCIU: il s'agit d'insuffisance placentaire primitive ou secondaire à une HTA chronique, une maladie auto-immune, une thrombophilie maternelle dans 20 à 40% des cas, d'infarctus ou de thromboses placentaires multiples, d'anomalies de la vascularisation ombilico-placentaire (nœud au cordon, insertion vélamenteuse, artère ombilicale unique...), des anomalies d'insertion ou de morphologie placentaire (placenta prævia, placenta circumvallate...). Les tumeurs placentaires comme le chorioangiome ou les phénomènes infectieux quelque soit le terme de survenue peuvent engendrer des restrictions de la croissance.

Les causes maternelles sont retrouvées dans 15% : en dehors des pathologies évoquées plus haut induisant une insuffisance placentaire, les autres pourvoyeurs de RCIU sont principalement le diabète pré-existant à la grossesse, les cardiopathies cyanogènes et toutes les autres causes d'hypoxie chronique (*pathologie pulmonaire, drépanocytose...*). L'accumulation de facteurs environnementaux maternels peut être à l'origine d'un véritable RCIU (*tabac, alcool et autres toxiques ou médicaments, malnutrition, bas niveau socio-économique...*). Il faut également citer les causes liées à l'environnement utérin : malformations utérines et fibromes.

Dans 25% des cas, aucune explication n'est retrouvée. (57-59)

En fonction du moment de l'apparition du mécanisme pathologique responsable du RCIU, de sa durée et de sa nature, le morphotype du fœtus sera différent. En cas de début très précoce, les paramètres biométriques sont touchés de façon homogène, on parle alors de RCIU symétrique ou harmonieux. En cas d'apparition plus tardive (surtout après 30 SA en cas d'étiologie vasculaire), le retard de croissance sera disharmonieux avec une atteinte préférentielle des paramètres abdominaux et des membres : ceci est dû aux mécanismes d'adaptation mis en œuvre par le fœtus pour préserver la croissance et le développement des organes les plus fragiles par le phénomène de redistribution vasculaire au profit du cerveau et du cœur et au dépens des territoires périphériques et splanchniques. Le taux de morbi-mortalité serait plus élevé chez les enfants nés avec un RCIU symétrique qu'asymétrique (59, 60).

1.1.3. Clinique, Diagnostic et prise en charge

Prééclampsie isolée

L'élévation tensionnelle et la protéinurie détectée à la bandelette urinaire, confirmée par la mesure de la protéinurie sur 24 heures permettent le diagnostic. La présentation clinique de cette pathologie peut comporter également des œdèmes des membres supérieurs et inférieurs, un œdème du visage (pouvant conduire à un faciès lunaire), une prise de poids rapide. On s'attachera au cours de la surveillance à repérer des signes de gravité :

- HTA sévère : PAS \geq 160 mmHg et/ou PAD \geq 110 mmHg et/ou
- HTA modérée, mais associée à un des éléments suivants : apparition d'une douleur épigastrique, de nausées ou vomissements, de céphalées rebelles, d'une hyper-réflexivité ou de troubles visuels ou d'une oligurie < 20 ml/h. Sur le plan biologique, l'augmentation de la protéinurie au dessus de 3.5g/l ou > +++ , de la créatininémie (> 100 μ mol / l), des transaminases (ASAT > 3 x N), l'apparition d'une hémolyse, d'une thrombopénie (plaquettes < 100 000/ml) ou d'un HELLP syndrome sont des signes d'aggravation.

Bien entendu, la survenue d'une crise d'éclampsie ou d'une souffrance fœtale surajoutée assombrit le pronostic obstétrical.

Le type ainsi que le lieu de prise en charge sera fonction du terme d'apparition et de la sévérité de l'atteinte maternelle avec des attitudes pouvant aller de la simple surveillance extra-hospitalière à la décision d'interruption médicale de grossesse avec arrêt de vie provoqué in utero en cas de prééclampsie très sévère et précoce.

Parmi les antihypertenseurs disponibles, la méthildopa (Aldomet[®]), d'action centrale, sûre à la fois pour la mère et le fœtus, est un médicament de puissance modeste et peu utilisé. Le labétalol (Trandate[®]), qui combine des propriétés alpha- et bêtabloquantes et la nifédipine (Adalate[®] et Chronoadalate[®]) ou la nicardipine (Loxen[®]), deux inhibiteurs calciques, sont également des médicaments bien tolérés et efficaces. Aucun médicament n'a fait la preuve de sa supériorité, mais les propriétés tocolytiques des inhibiteurs calciques en font les médicaments de première intention pour la majorité des équipes. En intra-veineux, 4 molécules ont l'AMM depuis 1999 : la clonidine (Catapressan[®]), la nicardipine, le labétalol et la dihydrazaline (Nepressol[®]). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II sont formellement contre-indiqués (61, 62).

Eclampsie

Des prodromes peuvent être présents mais sont inconstants. Il s'agit surtout de l'augmentation rapide des chiffres tensionnels, des troubles visuels (phosphènes, cécité brutale partielle ou totale), et des céphalées résistantes aux traitements antalgiques classiques.

Les examens complémentaires (Scanner et IRM cérébraux) ne sont pas recommandés de façon systématique mais peuvent aider au diagnostic différentiel en cas de situation équivoque (absence de contexte de prééclampsie connu, signes de focalisation neurologie, persistance de troubles de la conscience). Les principaux diagnostics différentiels à évoquer sont la thrombophlébite cérébrale, l'encéphalite herpétique, l'embolie amniotique, les troubles neurologiques du SAPL.

Le traitement de la crise elle-même fait appel aux thérapeutiques classiques des états convulsifs (médicaments anticonvulsivants dont benzodiazépines en 1^{ère} intention, maintien de la perméabilité des voies aériennes et d'une bonne oxygénation, mesures de protection contre les traumatismes). Le 2^{ème} point concerne la prévention de la récurrence par sulfate de magnésium intraveineux en continu après une dose de charge, et poursuivi pendant 24h après la dernière crise. Ce traitement diminue le taux de récurrence des crises convulsives, le taux de mortalité et de complications maternelles (notamment respiratoires). Il faut également veiller à un contrôle de la pression artérielle sans induire de chute trop rapide. La survenue d'une éclampsie est par ailleurs, une indication d'arrêt de la grossesse dont les modalités seront à discuter en fonction de l'âge gestationnel, de la vitalité fœtale et des antécédents obstétricaux. Le contexte de survenue fait le plus souvent pratiquer une césarienne en urgence (63).

RCIU isolé

L'attitude actuelle consiste surtout à être particulièrement attentif aux fœtus présentant des biométries <10^op, un infléchissement ou un arrêt de la croissance même si les biométries restent dans les limites acceptables. Pour Figueras et al, la première étape du dépistage repose sur la recherche de facteurs de risques de RCIU : ATCD de RCIU (50% de risque de RCIU sévère), de MFIU (surtout si < 32 SA ou RCIU sévère ou HTA), diabète de type 1 (risque augmente de 20 à 50% en fonction de la présence ou non d'une néphropathie associée) ou 2, obésité, grossesse multiple... (64)

Pour le diagnostic, la clinique est pauvre : une HU réduite par rapport à la valeur attendue selon l'âge gestationnel est un point d'appel à ne pas négliger. En échographie, un

infléchissement de la croissance repéré dès l'examen de 32 SA serait prédictif d'un plus fort taux de RCIU et de MFIU avant 34 SA. L'étude du spectre Doppler des artères utérines au 1^{er} et au 2^{ème} trimestre a un taux de détection respectivement de 25 et 75%, avec un taux de faux positif autour de 5 -10%. Leurs valeurs prédictives sont meilleures pour le RCIU précoce associé à une prééclampsie que pour les RCIU d'apparition tardive.

La surveillance repose sur une évaluation régulière de la croissance et du bien-être fœtaux (biométrie, index amniotique, mouvements fœtaux et RCF avec ou sans analyse automatisée de la VCT).

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif du RCIU ni de consensus la PEC de ces grossesses. Certaines situations sont univoques : l'arrêt complet de la croissance et/ou les altérations du rythme cardiaque fœtal, doivent faire envisager l'extraction. En revanche, après 36 SA, la plupart des auteurs s'accordent sur le fait qu'un RCIU avec ou sans altérations du Doppler ombilical constitue une indication de naissance anticipée (65).

La place du Doppler ombilical dans la surveillance et les décisions d'extraction reste controversée. Les résultats du GRIT trial montraient que chez des fœtus avant 32 SA en RCIU présentant des anomalies sévères du Doppler (Diastole nulle ou reverse flow), la mortalité in utero augmentait dans le groupe expectative. A contrario, dans le groupe extraction immédiate, la mortalité néonatale était plus importante. Au total, les taux de mortalité périnatale étaient similaires dans les 2 groupes (66).

Prééclampsie associée à un RCIU

Dans une revue récente de la littérature, Sibai et Barton (67), rapportent les taux suivants de complications périnatales chez les femmes présentant une prééclampsie sévère : 22 à 62% de RCIU, 0 à 17% de mortalité périnatale, 5 à 23% d'HRP et 26 à 74 % d'anomalies des divers examens de la surveillance fœtale. Avant 34 SA, le risque de voir apparaître des complications maternelles (OAP, HELLP syndrome, insuffisance rénale, éclampsie) et / ou fœtales doit être mis en balance avec les risques liés à la prématurité.

En 2009, ont été publiées les Recommandations formalisées d'experts communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN qui précisent les critères d'arrêt de la grossesse (consensus professionnel) (63) :

- En cas de PE non sévère au-delà de 36 SA, il faut envisager d'interrompre la grossesse. Une PE sévère au delà de 34 SA est une indication à l'arrêt de la grossesse.

- En cas de PE sévère avant 24 SA, une IMG doit être clairement discutée avec les parents.
- Les indications d'arrêt de la grossesse dans les PE sévères entre 24 et 34 SA peuvent être maternelles ou fœtales.

Pour raisons maternelles :

- Immédiates : HTA non contrôlée, éclampsie, OAP, HRP, Thrombopénie < 50.000 , Hématome sous capsulaire hépatique
- Après corticothérapie pour maturation fœtale (si les conditions maternelles et fœtales permettent de prolonger la grossesse de 48 heures) : insuffisance rénale d'aggravation rapide et/ou oligurie (< 100 ml / 4 heures) persistante malgré un remplissage vasculaire adapté, signes persistants d'imminence d'une éclampsie (céphalées ou troubles visuels), douleur épigastrique persistante, HELLP syndrome évolutif.

Pour raisons fœtales :

- Décélération répétées du RCF, variabilité à court terme < 3 ms (contrôlée),
- RCIU sévère au-delà de 32 SA,
- Diastole ombilicale artérielle inversée, au-delà de 32 SA,
- Lorsque l'interruption de la grossesse est décidée sans qu'il y ait une nécessité absolue d'arrêt immédiat, il est possible de déclencher l'accouchement après maturation cervicale.

Suivi post-natal précoce et à distance (Recommandations communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN 2009)

Suivi du postpartum précoce (consensus professionnel)

Après l'accouchement, il est recommandé d'effectuer une surveillance stricte clinique et biologique pendant au moins 48 heures, elle comporte une surveillance rapprochée de la pression artérielle avec adaptation thérapeutique et l'évaluation quotidienne des apports hydriques, du poids et de la diurèse.

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

Une surveillance tensionnelle bi-hebdomadaire et une consultation chez un médecin sont recommandées dans les 2 à 3 premières semaines du post-partum.

Lors de la consultation postnatale réglementaire, il est recommandé de vérifier la normalisation tensionnelle et la disparition de la protéinurie.

En l'absence de facteurs de risque et d'anomalies biologiques, il est possible de prescrire une contraception œstro-progestative lors de la consultation post natale (63).

Suivi à long terme

Si l'HTA et/ou la protéinurie persistent 3 mois après l'accouchement, il est recommandé de prendre un avis médical spécialisé.

Il ne faut pas pratiquer un examen histologique rénal en postpartum, sauf dans un des cas suivants : insuffisance rénale persistante, signes d'affection systémique, protéinurie persistant plus de 6 mois après l'accouchement.

Il est recommandé de rechercher des anticorps anti-phospholipides après une PE sévère et précoce. Il n'est pas recommandé de pratiquer un bilan de thrombophilie héréditaire, sauf dans l'un des cas suivants :

- antécédents personnels ou familiaux de maladie veineuse thromboembolique,
- PE précoce,
- association à un RCIU sévère, à un HRP ou à une mort fœtale in utero.

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

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

1.1.4. Physiopathologie des insuffisances placentaires

La physiopathologie de la PE reste non totalement comprise. Son origine est placentaire : cette pathologie survient uniquement pendant la grossesse et le péri-partum, elle disparaît en quelques jours après l'ablation du placenta, elle peut survenir en l'absence d'embryon (grossesses molaire), elle peut survenir en cas de grossesse abdominale.

Les données actuelles vont dans le sens d'un schéma physiopathologique incluant plusieurs étapes (Figure 1)(68) : (i) un défaut de remodelage vasculaire utérin avec défaut d'invasion trophoblastique, responsable in fine d'un défaut de perfusion de la chambre intervillieuse ; (ii) une hypoxie placentaire avec stress oxydatif induisant un dysfonctionnement global du syncytiotrophoblaste ; (iii) un dysfonctionnement de l'endothélium maternel lié à diverses substances libérées dans la circulation maternelle par le placenta (radicaux libres, lipides oxydés, cytokines, récepteur soluble du VEGF) conduisant au signes cliniques de la maladie (69, 70).

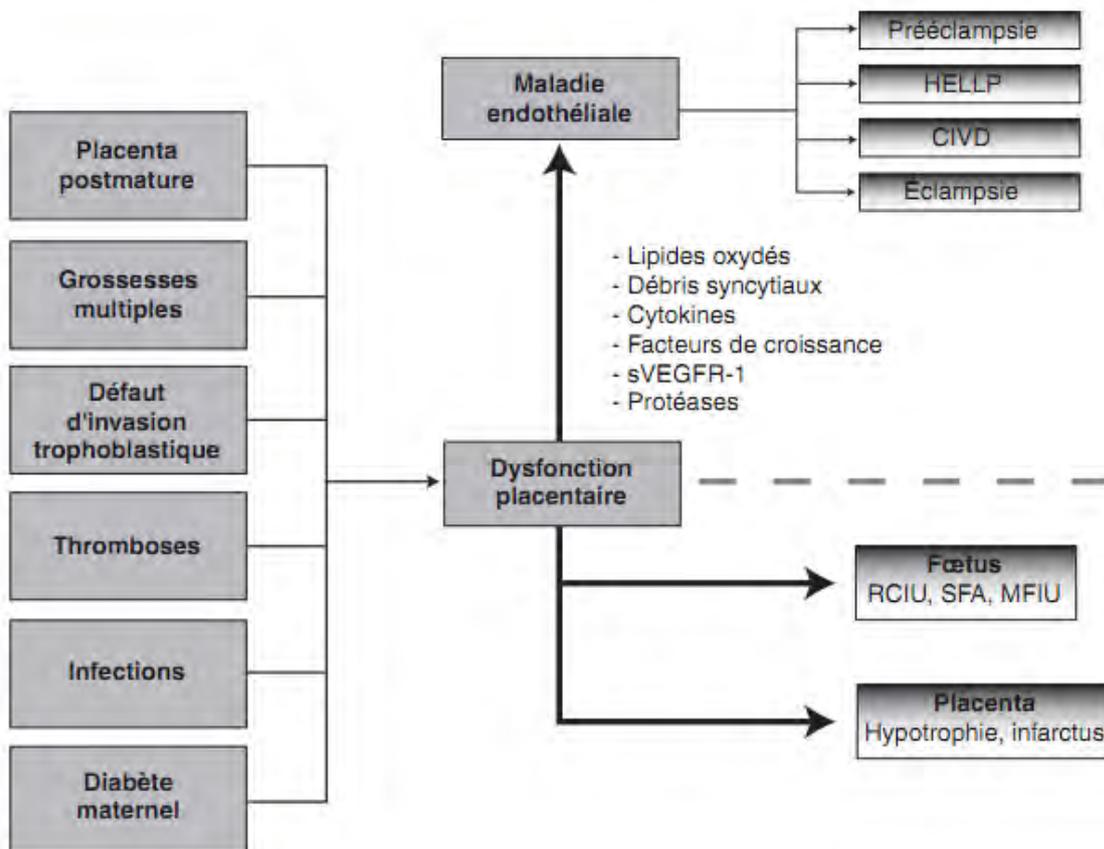


Figure 1 : Schéma de la physiopathologie de la prééclampsie selon V. Tsatsaris. (66).

*Défaut de remodelage vasculaire utérin**Défaut d'invasion trophoblastique*

Dans l'espèce humaine, il existe un phénomène d'invasion de la partie superficielle de l'utérus par le cytotrophoblaste extravilloux (CTEV). Il va en résulter une invasion de la paroi des artères spiralées de l'utérus, qui conduit à la disparition complète de la tunique musculaire lisse artérielle et des cellules endothéliales maternelles, qui sont remplacées par les cellules du CTEV (Figure 2). Les artères spiralées sont alors atones et insensibles aux éléments vasoactifs, avec perfusion facilitée de la chambre intervillieuse.

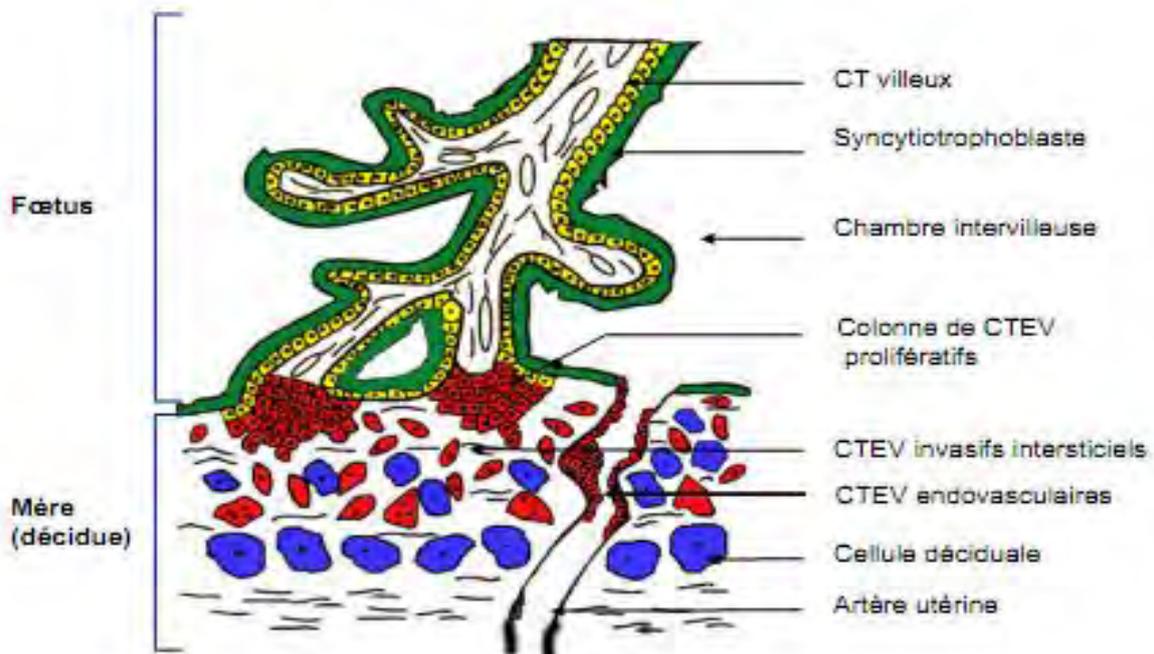


Figure 2 : Invasion trophoblastique normale (schéma de T. Fournier).

L'invasion trophoblastique apparaît altérée en cas de PE, avec une atteinte plus marquée de l'invasion endo- et péri-vasculaire des artères spiralées. En cas de PE sévère, l'invasion des artères déciduales par le CTEV peut être diminuée de 56% par rapport aux grossesses témoins, et celle des artères myométriales passer de 76 à 18% (71, 72). Les cellules endothéliales ne sont pas remplacées par le CTEV et la musculaire n'est pas remaniée : il existe donc également un défaut de remodelage. Les artères ont un diamètre plus petit et conservent une capacité de vasoconstriction.

La PE n'étant diagnostiquée qu'après la période d'invasion trophoblastique, il est difficile d'étudier les facteurs responsables de ce défaut d'invasion, les anomalies observées ne pouvant être définies comme causes ou conséquences de la maladie. Plusieurs facteurs apparaissent malgré tout altérés en cas de PE.

Ainsi, en cas de PE, il existe une *altération du profil des protéinases* plasmatiques et placentaires. Une variété de protéinases est sécrétée par les cellules trophoblastiques invasives. Ces enzymes jouent un rôle central dans les phénomènes de dégradation de la membrane basale et de la matrice extracellulaire, ainsi que pour le remodelage des vaisseaux utérins. Elles joueraient également un rôle dans le maintien de l'hémostase intra-placentaire par le biais du système des activateurs du plasminogène. Il a été démontré une diminution des taux de certaines protéinases plasmatiques et placentaires en cas de PE, ainsi qu'une augmentation de certains inhibiteurs et une diminution de l'expression de l'activateur du plasminogène à la surface des cellules trophoblastiques (73-75).

Il existe également un profil anormal d'expression des *molécules d'adhésion* à la surface du trophoblaste en cas de PE. Les CTEV perdent leur phénotype invasif (76, 77).

La tension en oxygène environnant est un des facteurs dont dépend fortement la qualité de l'invasion des artères. La différenciation des CTEV est dépendante de la tension en oxygène, étant favorisée vers un phénotype invasif avec l'augmentation de celle-ci. En conditions hypoxiques, les trophoblastes prolifèrent tout en se différenciant peu. Il n'est aujourd'hui pas possible d'affirmer si l'hypoxie placentaire est la cause ou la conséquence des défauts d'invasion trophoblastique et de remodelage vasculaire (78-80).

L'hypothèse d'une *origine immunitaire* dans la pathogénie de la PE repose sur de solides bases épidémiologiques. L'invasion trophoblastique correspond en effet à un phénomène de greffe semi-allogénique, et des mécanismes de tolérance maternelle sont nécessaires. Le nombre de cellules immunitaires activées serait augmenté en cas de PE. Chez les patientes prééclamptiques, le nombre de macrophages activés augmente très fortement dans la paroi artérielle utérine, et on constate une augmentation de l'apoptose des CTEV. Ce phénomène d'apoptose semble médié par la sécrétion de différents facteurs par les macrophages, dont le monoxyde d'azote et le tumor necrosis factor alpha (TNF α), les CTEV exprimant le récepteur. Par ailleurs, il existe une sous-expression de différents facteurs de protection immunitaire des CTEV. FasL est un facteur d'apoptose des cellules immunitaires notamment les lymphocytes T CD8, et jouerait donc à l'état normal un rôle de protection

immunitaire pour les CTEV (81, 82). Son expression est diminuée en cas de PE, ainsi que celle de HLA-G, qui joue un rôle protecteur vis-à-vis des cellules NK (83).

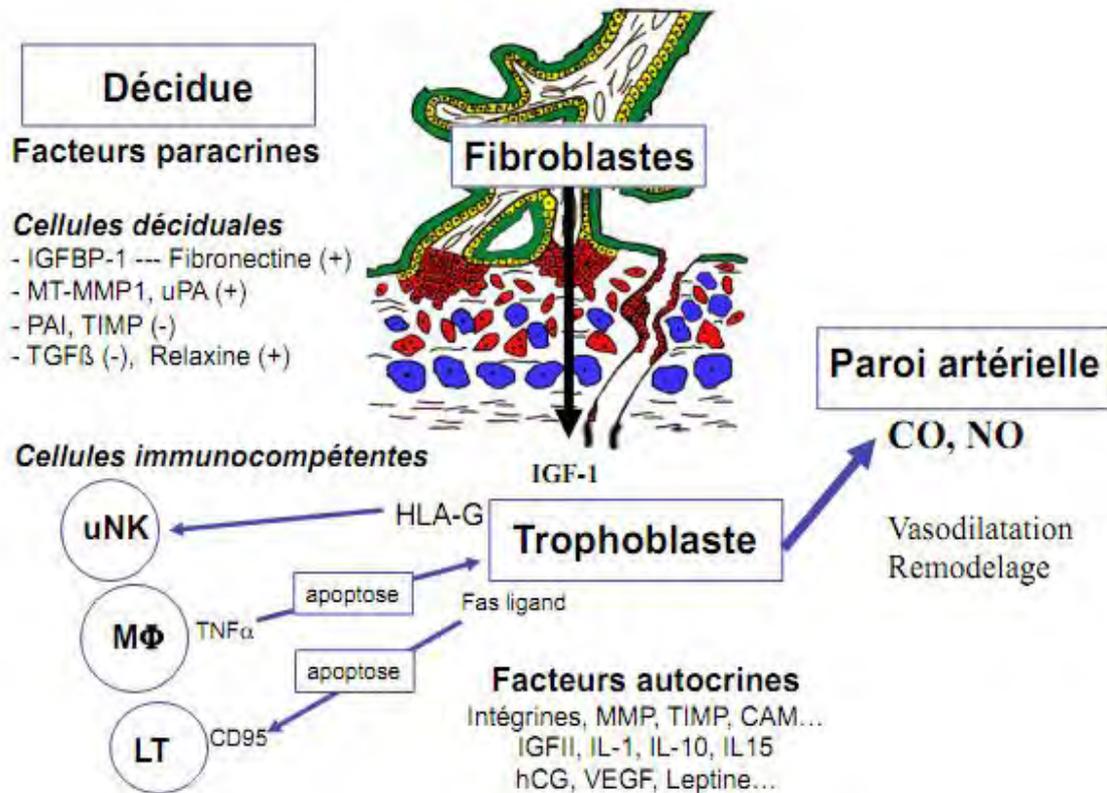


Figure 3 : Modulation de l'invasion trophoblastique faisant intervenir des facteurs immunologiques, hormonaux (autocrine et paracrine), vasomodulateurs (schéma de T. Fournier).

Autres mécanismes physiopathologiques potentiellement en cause

Une partie des phénomènes de remodelage vasculaire utérin semble indépendant de l'invasion trophoblastique. En effet, il existe des modifications précoces des artères utéro-placentaires, avec désorganisation générale, dilatation, vacuolisation, qui survient avant le processus d'invasion trophoblastique et de manière diffuse non limitée à la zone d'invasion. Ces modifications seraient régulées par des facteurs circulants maternels et le système rénine-angiotensine déciduel (84).

Par ailleurs, une partie du remodelage vasculaire semble être induit par des facteurs diffusibles issus du CTEV, notamment des facteurs angiogéniques tels que le VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor), le VEGF-C, ou le PlGF (Placental Growth Factor) et l'angiogénine. Enfin, l'hCG produit par les CTEV pourrait également jouer un rôle angiogénique utérin (85, 86) (figure 3).

Ces mécanismes physiologiques de remodelage vasculaire utérin pourraient également être altérés en cas de PE.

Relargage de substances d'origine placentaire dans la circulation maternelle

Une dysfonction placentaire va survenir progressivement, conséquence du défaut de remodelage vasculaire utérin. Il semble que cette dysfonction soit la conséquence d'une hypoxie chronique. Bien qu'il n'existe pas de preuve définitive de l'existence de ce phénomène, plusieurs arguments indirects viennent étayer cette hypothèse : augmentation de l'index mitotique en cas de PE, augmentation de l'épaisseur du syncytium et de marqueurs moléculaires d'hypoxie et de stress oxydatif (87).

Le stress oxydatif semble en partie responsable de la symptomatologie liée à la PE. Une des conséquences est l'augmentation de l'apoptose et de la nécrose du syncytium et la libération augmentée de débris placentaires dans la circulation maternelle : ADN circulant, fragments de syncytiotrophoblaste, protéines cytoplasmiques. Cette augmentation d'élimination de débris placentaires est retrouvée dans les veines utérines en cas de PE. Ces débris placentaires sont à l'origine d'une altération de la fonction endothéliale maternelle et d'une augmentation de la réponse inflammatoire liée à la grossesse (88).

L'hypothèse de l'existence d'une altération placentaire due à des phénomènes d'hypoxie-réoxygénation a plus récemment été avancée. Ceux ci seraient à l'origine d'une augmentation des phénomènes d'apoptose et de stress oxydant, plutôt qu'à une hypoxie qui induirait plutôt de la nécrose (89).

Ce schéma physiopathologique défaut de remodelage vasculaire – hypoxie placentaire n'est pas aujourd'hui totalement applicable à différentes formes de PE moins sévères de fin de grossesse, sans RCIU associé notamment. Il est fréquent dans ces situations que la vascularisation utéro-placentaire apparaisse normale par examen des Doppler utérins. Cependant, et ce travail de thèse permettra de largement développer ce concept, il apparaît difficile d'affirmer que le Doppler des artères utérines soit un reflet réel de la vascularisation utéro-placentaire d'aval, et les méthodes d'évaluation de cette vascularisation restent à développer.

Maladie endothéliale

Les conséquences majeures de l'atteinte endothéliale maternelle dans la PE sont l'altération de la réactivité vasculaire aux substances vasomodulatrices, une activation de la coagulation et une augmentation de la perméabilité capillaire (90). De nombreux marqueurs circulants de dysfonctionnement endothélial sont retrouvés en cas de PE : facteur Von Willebrand, fibronectine, endothéline... Il existe concomitamment une augmentation des résistances vasculaires périphériques dues à une activation du système rénine-angiotensine par les cytokines placentaires. Par ailleurs, en cas de PE, il existe un relargage accru de sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1 – forme soluble du récepteur du VEGF de type 1) à l'origine d'un effondrement des taux de VEGF et PlGF, jouant un rôle majeur dans la dysfonction endothéliale maternelle systémique et la néphropathie glomérulaire (69). Il existe également une production accrue d'endogline soluble, qui va potentialiser la dysfonction endothéliale induite par sFlt-1 avec augmentation de la perméabilité vasculaire. Les taux d'endogline et de sFlt-1 sont augmentés avant l'apparition des signes cliniques, ce qui en fait des candidats potentiels en temps que marqueurs pour un dépistage précoce (91).

Les cellules endothéliales des capillaires glomérulaires rénaux sont également altérées, avec dysfonction rénale à l'origine de la protéinurie. Ces lésions sont appelées « endothéliose glomérulaire » (92).

Aspects spécifiques du RCIU d'origine placentaire

Les mécanismes pathologiques touchant le placenta et qui sont responsables d'un RCIU sont nombreux et peuvent se surajouter les un aux autres (tabac, infection, thrombophilie...).

L'insuffisance placentaire peut être très précoce, dès les premières semaines de gestation avec une altération du syncytiotrophoblaste de quelque nature que ce soit.

L'altération de la fonction placentaire peut être quantitative ou qualitative : le trophoblaste puis le placenta assurant, en plus de son rôle de transfert de nutriments et d'O₂, des fonctions endocrines, immunologiques et d'hémostase.

Une des principales causes évoquées est le défaut d'invasion trophoblastique. Ceci repose sur l'observation d'anomalies structurelles sur le placenta de grossesse avec RCIU :

- macroscopiquement : l'épaississement de la membrane basale, les infarctus, thromboses et hématomes placentaires et les lésions de villite chronique sont plus fréquentes (93).
- diminution du nombre de villosités choriales, de leur diamètre et donc de la surface d'échange
- diminution du nombre d'artères, de leur diamètre et de leur ramification qui serait liés à un déséquilibre des facteurs pro- et anti-angiogéniques (VEGF, PIGF, sFLT1...) (94).
- persistance de la couche musculaire des artères spiralées (qui restent donc sensibles aux substances vaso-actives et donc de plus petit calibre et à haute résistance) (60, 95).

De plus, cette invasion trophoblastique anormale entraîne une élévation de la PO₂ dans la CIV et donc un stress oxydatif important (le trophoblaste n'ayant pas le matériel enzymatique nécessaire avant la fin du 1^{er} trimestre). Ceci entraîne en dysfonction du trophoblaste ainsi que la libération de fragments syncytiaux toxiques dans la circulation maternelle. Ces derniers mécanismes vont être à l'origine des 3 versants de la pathologie : maladie endothéliale maternelle (HTA, Protéinurie, HELLP Syndrome, Prééclampsie), atteinte fœtale (RCIU, MFIU, Souffrance chronique) et placentaire (Hypotrophie et infarctus placentaire).

Les altérations des Doppler ombilicaux seraient corrélés à la proportion de villosité choriales atteintes : l'index de résistance dans l'artère ombilicale augmente lorsque 30% des villosités sont touchées, une diastole nulle ou un reverse flow apparaît lors que plus de 50% à 70% des villosités choriales sont endommagées (14, 64).

Outre l'aspect quantitatif, lié à la réduction de taille du placenta et donc de la surface d'échange, les apports sont également réduits par défaut de transfert des nutriments et de l'O₂ au fœtus. En effet, même en cas de diminution des apports, les taux d'extraction du glucose et de l'oxygène par le placenta restent stables donc une baisse de la disponibilité des substrats (hypoxie par défaut de vascularisation utéro-placentaire par ex ou hypoglycémie maternelle) sera répercutée chez le fœtus. Ces phénomènes seront amplifiés par le fait qu'il n'existe pas ou peu de possibilité de néoglucogénèse en anténatal et qu'en cas de RCIU, le taux d'extraction de l'O₂ par le fœtus est plus faible que chez l'enfant eutrophe. Il en va de même

pour le métabolisme des acides aminés où, au défaut d'apport, s'ajoute une augmentation du catabolisme protéique.

En conclusion, l'origine placentaire du RCIU est à la fois quantitative par défaut de perfusion et d'apport et qualitative par anomalie des fonctions de transferts des nutriments vers le fœtus. Sur le versant fœtal, la diminution des taux d'extraction fœtaux ne fait qu'aggraver une situation déjà précaire.

1.1.5. Problématique actuelle

Prévenir la prééclampsie

La prévention est l'un des objectifs thérapeutiques principaux à ce jour. De nombreuses pistes ont été explorées, avec malheureusement une majorité d'échecs. Seule l'aspirine a fait la preuve de son intérêt dans cette indication, et dans une moindre mesure les apports de calcium chez les patientes carencées. La grande difficulté rencontrée pour l'étude de l'intérêt potentiel de traitement préventifs de la PE est l'impossibilité à ce jour de définir clairement une population à risque et le niveau de risque a priori dans un groupe de patientes.

L'aspirine

Le premier essai randomisé ayant mis en évidence l'intérêt de l'administration d'aspirine à faible dose chez des femmes à risque élevé de PE a été publié en 1985 par Beaufils et al., résultats confirmés ensuite par d'autres essais randomisés (96). L'intérêt de l'aspirine a été testé chez de nombreux groupes différents de femmes enceintes : nullipares, hypertendues, antécédents de PE, diabète de type 1, grossesses multiples, et également patientes « tout venant ». Les termes de mise en route de l'administration ont été également très variables d'un essai à l'autre, allant du premier trimestre à 32 SA.

Duley et al. ont publié deux méta-analyses reprenant 123 études publiées en 22 ans (59 études retenues in fine, rassemblant 37560 patientes) et permettant une mise au point majeure quant à l'intérêt de l'aspirine pour la prévention de la PE. Cette méta-analyse a confirmé l'intérêt préventif de l'aspirine de façon significative avec une réduction du risque de 17%. Dans le but de limiter les biais d'interprétation liés à l'hétérogénéité des patientes incluses dans les différents essais, une méta-analyse reprenant toutes les données individuelles des patientes a été réalisée sur 32217 patientes. La réduction significative du risque retrouvée était de 10% (97, 98).

Actuellement les recommandations françaises sont de débiter un traitement par aspirine faible dose (75 à 160mg) avant 20SA, uniquement chez les patientes à haut risque de prééclampsie.

Héparines de bas poids moléculaire

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'arguments reposant sur un niveau de preuve suffisant pour valider l'intérêt des HBPM dans la prévention de la PE. Seules les patientes présentant par ailleurs une thrombophilie doivent se voir proposer ce traitement, en fonction de leurs antécédents thromboemboliques (99-101).

Antioxydants : vitamine C, vitamine E

En cas de PE, il existe une production excessive de radicaux libres avec toxicité endothéliale, et une baisse des taux de vitamines C et E, deux antioxydants essentiels au maintien du métabolisme cellulaire et aux mécanismes de défense vis-à-vis du stress oxydatif. Une méta-analyse de 2005 avait montré un effet protecteur de l'administration de vitamine C et E (RR = 0,51 [0,32-0,80]) mais avec augmentation du risque de prématurité spontanée. Ces observations ont été remises en cause dans deux études récentes : absence de diminution du risque de PE mais augmentation du taux de prématurité dans le groupe traité (102-104).

Calcium

Deux arguments principaux sont en faveur d'un intérêt potentiel du calcium dans la prévention de la PE. Tout d'abord, l'incidence des PE est plus faible chez certaines populations avec apports nutritionnels calciques importants, tels que les Indiens Mayas ou les Ethiopiens. Ensuite, la calcémie et la calciurie sont abaissées en cas de PE. Ces taux anormaux de calcium auraient un effet potentiel sur les cellules musculaires lisses avec excès de vasoconstriction. Une méta-analyse de 2004 a analysé les résultats d'études publiées sur une période de 25 ans et incluant 15528 patientes. Il apparaît que l'effet bénéfique est le plus important chez les populations à faible apport calcique et chez les femmes à risque initial de PE plus élevé.

Il est donc recommandé aujourd'hui d'instaurer un apport calcique chez les patientes à risque de PE et chez les patientes avec faible apport, après enquête alimentaire (105-107).

Monoxyde d'azote et donneurs de NO

Comme abordé précédemment, le NO joue un rôle majeur dans les phénomènes d'implantation trophoblastique et dans la régularisation de la vascularisation placentaire. Les

résultats des essais évaluant les donneurs de NO pour la prévention de la prééclampsie ont été évalués dans une méta-analyse de 2007 par Meher et al. Il n'a pas été mis en évidence d'effet protecteur, avec par contre apparitions d'effets secondaires importants en cours de traitement (108-110).

Autres pistes...

Le magnésium, le zinc, les diurétiques ont été évalués, sans efficacité observées. Les apports alimentaires d'ail l'ont été également, sans effet probant (106, 111-113).

Prédire la prééclampsie

Il est actuellement admis, que la persistance d'une anomalie du spectre du Doppler des artères utérine au-delà de 22-24 SA, place la patiente dans un groupe à risque de PE et de RCIU. La réalisation d'un Doppler des artères utérines au 1^{er} trimestre de la grossesse est une méthode sensible (30% en moyenne, 60% pour la prédiction des formes sévères et précoces) mais très peu spécifique. En effet, parmi les patientes présentant une résistance élevée dans les artères utérine au T1, un nombre non négligeable va modifier et normaliser son spectre Doppler, d'où le taux élevé de faux positifs, rendant ce test inutilisable en pratique. Cette technique a des rapports de vraisemblance très variable d'une étude à l'autre et en fonction du paramètre étudié (Index de résistance, présence de Notch uni ou bilatéraux). Ces LH (Likelihood Ratio) sont représentés dans le tableau 1 (62).

Tableau 1 : Rapports de vraisemblance globaux des différentes études concernant le Doppler des artères utérines dans la prédiction de la prééclampsie

	Critères	LH + (IC 95%)	LH – (IC 95%)
Bas risque	IR>0.58 ou >90-95°p	4.2 (3.6 - 5.1)	0.6 (0.5 - 0.7)
	Notch unilatéral	3.5 (3.1 - 3.9)	0.8 (0.7 - 0.8)
	Notch bilatéraux	6.6 (5.8 -7.4)	0.8 (0.7 – 0.8)
Haut risque	IR>0.58 ou >90-95°p	2.7 (2.4 – 3.1)	0.4 (0.3 – 0.5)
	Notch unilatéral	2.4 (1.9 – 3.1)	0.6 (0.5 – 0.7)
	Notch bilatéraux	2.8 (1.6 – 4.8)	0.6 (0.4 -1.0)

En population à bas risque le Doppler des artères utérines ne permettrait de prédire qu'un tiers des PE. Si on se limite à la prédiction des PE sévères, entre 11 et 26 SA, cet examen a des LH + qui varient de 0.4 à 19.9 au T2 et de 5.8 à 26.4 au 1^{er} trimestre. En population à haut risque, le Doppler des artères utérines semble selon les dernières méta-analyses encore moins utile. Ceci pourrait être dû à l'hétérogénéité des populations étudiées. Les récentes recommandations du Collège National des Gynécologues Obstétriciens français déconseillent donc l'utilisation du Doppler des artères utérines en population à bas risque et ne lui concèdent pas d'utilité en population à haut risque. Ces réflexions valent pour le premier comme pour le 2^{ème} trimestre.

Il n'existe donc actuellement aucun moyen satisfaisant échographique de prédire la survenue d'une prééclampsie de façon suffisamment précoce pour pouvoir instituer un traitement efficace chez des femmes sans facteurs de risque connus.

Sur le versant biochimique, des études ont montré chez les femmes qui présenteront une pathologie à type de RCIU ou de prééclampsie : au 1^{er} trimestre, une diminution significative de la PAPP-A et/ou de l'HCG et au 2^{ème} trimestre, une élévation de l' α -FP, de l'HCG et de l'inhibine A. L'utilité des marqueurs seuls en pratique courante dans le dépistage de ces pathologies, n'est pas démontrée actuellement.

Les voies de recherches combinant différents marqueurs biochimiques au Doppler des artères utérines au T1 sont prometteuses. Poon, en combinant mesure de la pression artérielle maternelle, Doppler des artères utérines et dosage de la PAPP-A, retrouve un taux de détection des PE précoce de 83.8%, avec 5% de faux positifs. Ses résultats ne sont en revanche pas significatifs pour les PE tardives et les HTA gestationnelles pures (114). Akolekar en 2008 rapporte une sensibilité de 90 % avec un taux de 10% de FP pour le dépistage de la PE précoce, en combinat le Doppler des artères utérines et le dosage du PIGF (115). Foidart et al en 2010 ont testé le Doppler des AU et le dosage de l'endogline soluble : ils comparent 180 témoins versus 90 PE (dont 30 précoces) : dans le groupe PE précoce, les taux d'endogline et l'IP des artères utérines étaient significativement augmentés et les taux de PAPP-A et de PIGF diminués. Le taux de détection des PE précoce (pour 10% de FP) était de 96.3% en combinant les facteurs maternels, l'endogline soluble, le PIGF et l'IP des artères utérines (116). Cependant, il ne s'agit pas d'une étude en population générale, ce qui ne permet pas d'extrapoler les performances de l'application d'un tel test en pratique courante.

Au total, aucune méthode ne permet à l'heure actuelle, de prédire la survenue des PVP dans la population générale, avec une sensibilité et une spécificité vraiment satisfaisantes.

1.2. Intérêt potentiel de l'échographie Doppler 3D

1.2.1. Principes généraux

Les principes physiques de l'échographie 3D repose sur ceux de l'échographie 2D. L'unité de volume analysée est appelée un voxel (équivalent du pixel en 2D). Le volume acquis peut ensuite être retravaillé secondairement s'il a été stocké. La technique d'imagerie 3D en niveau de gris peut être associée au mode Doppler Puissance. La 2^{ème} version du logiciel VOCAL® (Virtual Organ Computer Analysis) permet l'analyse du volume acquis et des paramètres Doppler dans l'organe ou une partie de l'organe étudié, réalisant alors une biopsie virtuelle (découpage automatique, semi-automatique ou manuel). L'utilisation du Doppler puissance est justifiée car elle est basée sur l'intensité du signal (et non pas sur sa fréquence comme le Doppler couleur) et donc a une plus grande sensibilité pour les flux de très faible vitesse. De plus, l'image Doppler n'est pas dépendante de l'angle d'insonation ni soumise au phénomène d'aliasing. Toutes ces caractéristiques permettent une meilleure visualisation des petits vaisseaux. Actuellement les 2 grands domaines d'application sont l'assistance médicale à la procréation et la pathologie tumorale (117).

En pratique, une fois le volume acquis, le logiciel permet de définir un contour, de calculer son volume et d'analyser automatiquement sous forme d'un histogramme, le tissu à l'intérieur du contour défini. Le calcul compare en fait le nombre de voxel de couleur au nombre de voxels en niveau de gris. Le résultat est rendu en niveau de gris (Mid Grey) et sous forme de 3 indices (VI, FI et VFI) pour les paramètres Doppler :

- un *index de vascularisation (VI)* : pourcentage de voxels colorés qui reflète la densité des vaisseaux dans un volume étudié,
- un *index de flux (FI)* : l'intensité de ces voxels est cotée de un à 100, selon l'intensité des flux sanguins,
- un *index de perfusion (VFI)* : produit des deux précédents représentant la perfusion du tissu ou de la tumeur.

Les facteurs influençant la variabilité de ces indices ont été étudiés in vitro et in vivo (118-120): les VI et FI sont tous deux influencés par l'intensité du flux, l'hématocrite, le nombre de vaisseaux et la distance entre le transducteur et le volume étudié. Cependant si une relation linéaire est retrouvée entre le VI et ces différents éléments, il n'en est pas de même pour le FI pour lequel on retrouve des relations beaucoup plus complexes.

Pour ce qui est de l'hématocrite, celui-ci ne varie pas ou peu chez un même individu ou d'un individu à l'autre. En ce qui concerne la profondeur du tissu étudié en revanche, le FI semble nettement moins affecté que le VI et le VFI, il serait donc le paramètre de choix pour comparer des résultats entre des individus chez qui la distance sonde-objet n'est pas 1 paramètre standardisé.

Même si ces différents paramètres ne sont pas une mesure directe de la vascularisation ou de la perfusion du tissu, ils pourraient être utilisés pour différencier des populations de patients (en fonction de leur niveau de risque par exemple) ou quantifier l'effet d'un traitement ayant un impact sur la vascularisation d'un organe (121).

L'influence des réglages de la machine sur les indices Doppler 3D est à souligner également : ce sont surtout les réglages du gain et de la PRF qui ont le plus d'impact. Il est donc extrêmement important que les réglages soient standardisés pour toutes les acquisitions.

En résumé, l'imagerie Doppler 3D permet une cartographie et une quantification de la vascularisation d'un volume cible, de façon rapide et reproductible, non invasive, sans irradiation ni utilisation de produit de contraste.

1.2.2. Etat des connaissances

Il est aujourd'hui possible d'évaluer le volume et les paramètres Doppler de l'unité utéro-placentaire par échographie 3D. Deux auteurs se sont initialement intéressés à cette technique. En 2004, Mercé et al ont étudié la reproductibilité de la quantification du signal Doppler 3D placentaire (122). Les coefficients de corrélations intra-classes observés étaient excellents (au minimum 0.85), ainsi que la reproductibilité intra-observateur. Zalud et al ont les premiers, en 2007, évalué la vascularisation utéro-placentaire par Doppler 3D quantitatif au 2^{ème} trimestre (123).

En échographie tridimensionnelle le myomètre et le placenta sont aisément distingués. Lorsque le codage couleur est activé, on met en évidence des flux au sein du myomètre et du placenta. Par traitement informatique il est possible de supprimer le signal tissulaire et ne conserver que le codage couleur. Il est ainsi possible d'obtenir une reconstruction tridimensionnelle du réseau vasculaire utéro-placentaire (figure 4). Le réseau intra-myométrial apparaît comme un riche réseau vasculaire avec des flux à haut débit. Les « portes d'entrée » dans la chambre intervillieuse sont objectivées. On visualise également les flux dans la chambre intervillieuse ainsi que les flux sanguins dans les vaisseaux villositaires. La distinction entre les flux intervillieux et les flux villositaires est possible mais doit être effectuée par Doppler pulsé (122).

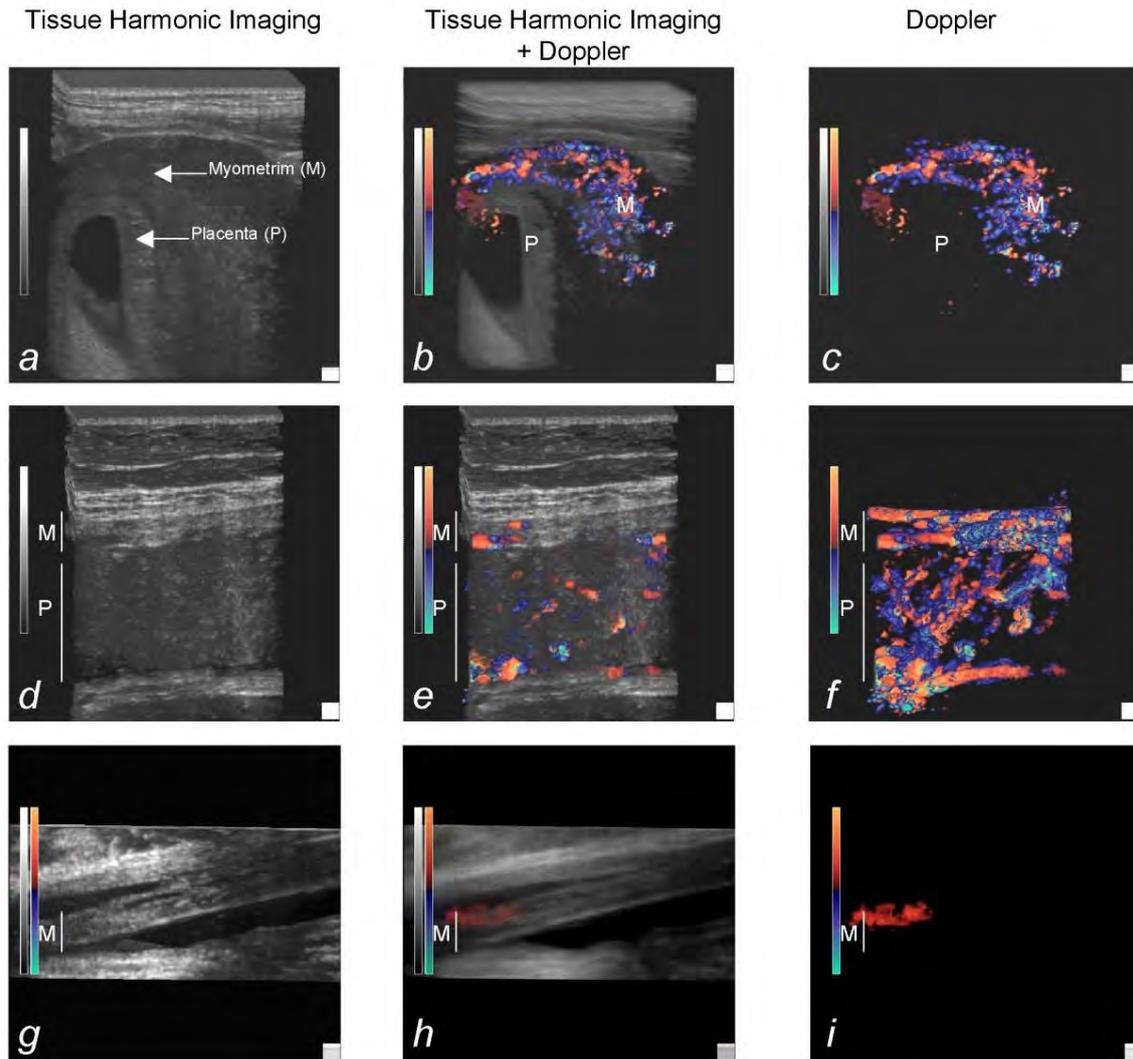


Figure 4 : Unité utéro-placentaire en échographie 3D. a, b et c : premier trimestre ; d, e et f : 3^{ème} trimestre (reconstruction 3D focalisée sur l'unité utéro-placentaire) ; g, h et i : 3^{ème} trimestre (reconstruction 3D focalisée sur la face utérine opposée au placenta). Pour chaque étude, 3 vues sont représentées : image 3D harmonique (échelle de gris, a, d et g) ; image 3D harmonique + Doppler couleur (b, e et h) ; 3D Doppler couleur (c, f et i). Le myomètre (M) et le placenta (P) sont indiqués. Image de V. Tsatsaris.

L'analyse de la vascularisation d'un organe peut se faire soit en étudiant l'organe entier, soit en étudiant la plus grande portion accessible, soit en effectuant une ou plusieurs biopsie virtuelle (volume sphérique prédéfini que l'observateur place à l'endroit qu'il juge le plus pertinent. Cependant nous avons choisi de ne pas utiliser cette dernière technique car le placenta est un organe hétérogène et de façon encore plus marquée en cas de PE/RCIU (124). L'analyse du volume placentaire dans son ensemble est possible jusqu'à environ 20 SA (125)

et on peut alors utiliser la technique VOCAL (Figure 5) ou le mode Multiplanaire. Une étude comparant les 2 techniques au premier trimestre n'a pas mis en évidence de différences significatives (126).

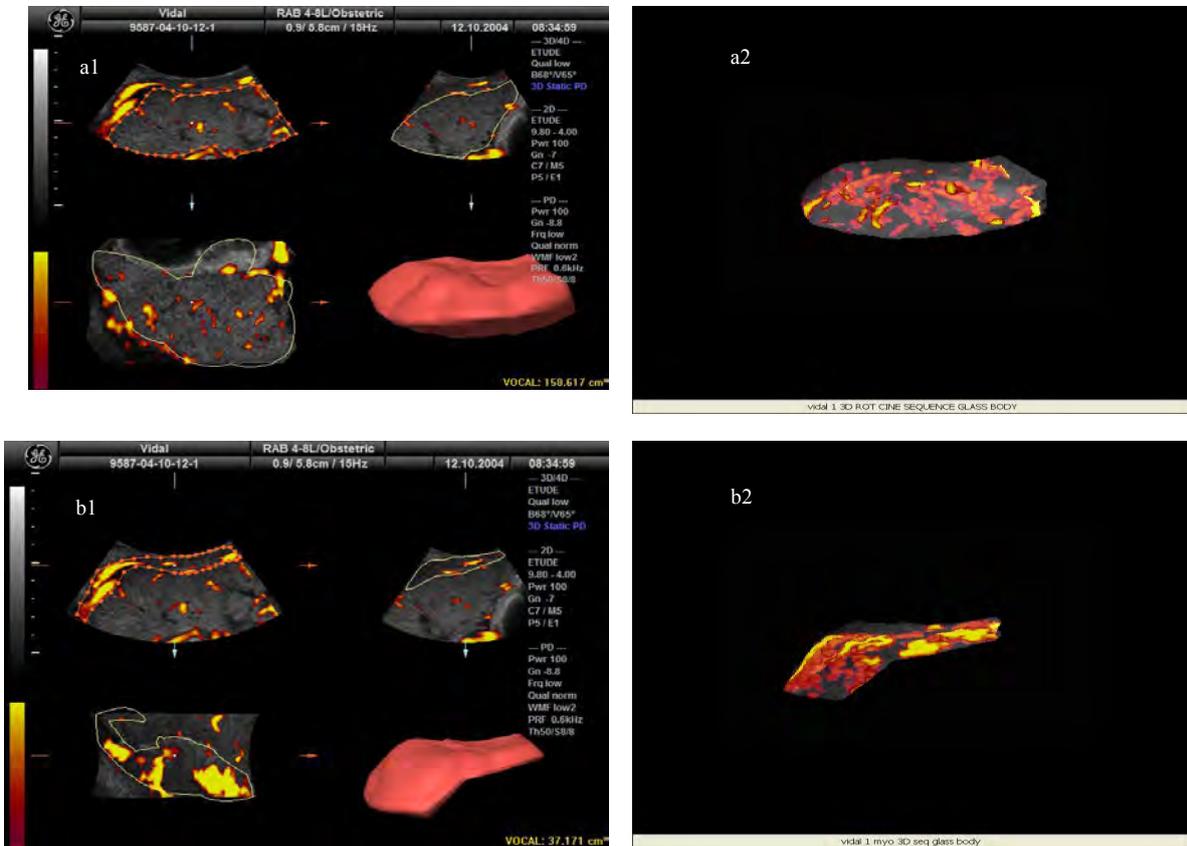


Figure 5 : Etude des différents sous-volumes. VOCAL™ (a1 et a2 : placenta ; b1 et b2 : myomètre). Image de O. Morel.

1.2.3. Etudes préliminaires : modèle animal et expérience chez la femme

Modèle animal

Dans le but d'évaluer la relation entre les indices Doppler 3D et le débit réel dans l'unité utéro-placentaire, un modèle ovin expérimental permettant de contrôler le débit sanguin dans le tronc commun de l'artère utérine de la corne gravide a été créé O. Morel et al. L'analyse des volumes acquis (n=48) a permis de confirmer in vivo l'excellente corrélation entre le débit sanguin mesuré et les indices Doppler quantifiés ($p < 0.0001$) ainsi que les hauts degrés de concordance intra et inter-observateur. Par ailleurs, le pas de rotation utilisé pour le traçage ne modifiait pas les volumes calculés (pas de 30° , 15° ou 9°)(127).

Etudes chez la femme

En 2005, Morel et al ont réalisé une étude de la vascularisation utéro-placentaire par Doppler 3D quantitatif chez 43 patientes, 38 grossesses normales et 5 pré-éclampsies, suivies à la Maternité Port-Royal, entre 15 et 39 SA (128). La reproductibilité intra et inter-observateurs était comparables à celles retrouvées dans la littérature.

Pour les grossesses compliquées de pré-éclampsie, une chute significative des paramètres Doppler-3D était observée pour les VI et VFI placentaires et myométriaux ($p < 0.05$). Aucune différence significative n'était en revanche retrouvée pour les différentes valeurs de FI ou les sous-volumes. Il s'agissait de la première observation avec l'application de la méthode d'analyse manuelle de l'ensemble du volume placentaire et myométrial analysable (Figure 5 et 6). Les autres auteurs ont en effet utilisé la technique décrite plus haut de la « biopsie 3D » (124, 129, 130). De plus, il s'agissait également de la première observation d'une chute des indices Doppler dans le myomètre également en cas de prééclampsie / RCIU.

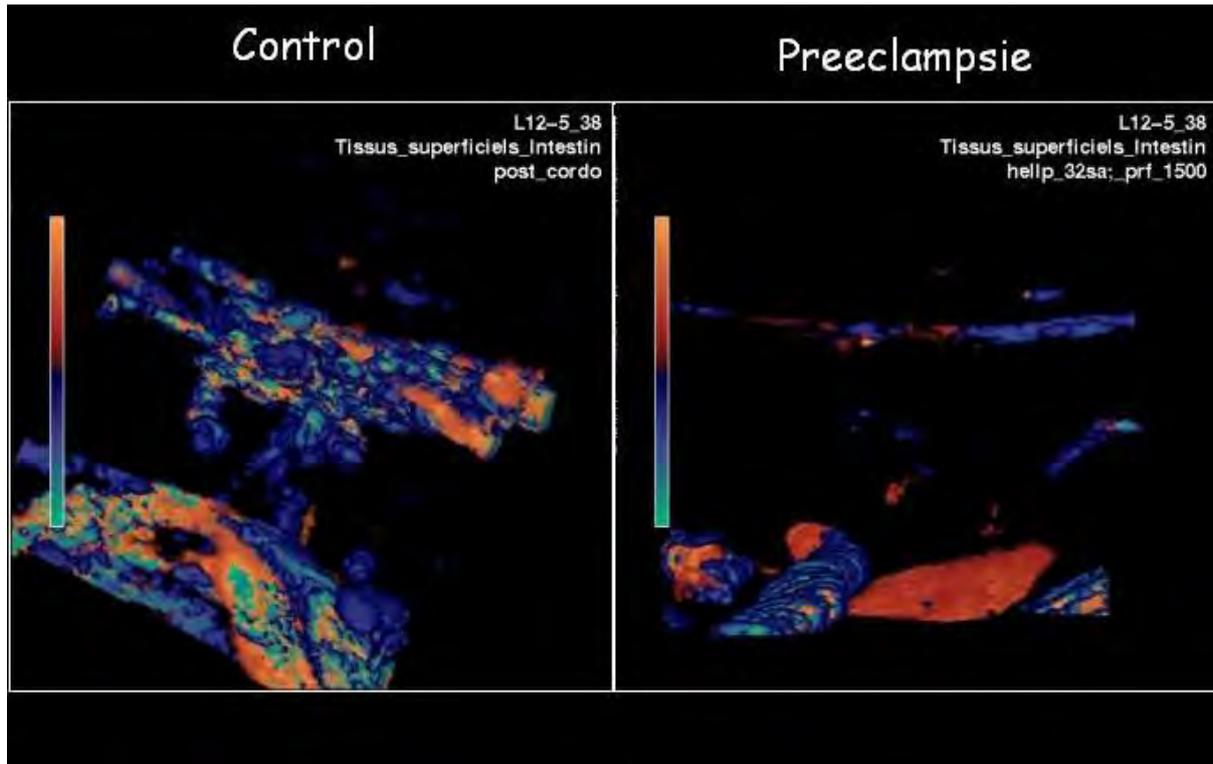


Figure 6: Comparaison qualitative de la vascularisation utéro-placentaire en Doppler 3D dans une grossesse normale et dans le cadre d'une pré-éclampsie. Image de V. Tsatsaris.

Concernant le premier trimestre, il semble que la baisse des paramètres Doppler soit également retrouvée. Cependant les études sont peu nombreuses et de méthodologies variables. Nous les exposerons plus en détail lorsque nous les comparerons à nos propres résultats.

1.3. Buts de l'étude

Les résultats observés en termes de différence de paramètres Doppler 3D en cas de prééclampsie confirment la théorie de défaut de vascularisation placentaire. Il semble donc que cette technique puisse présenter un intérêt pour le dépistage de la prééclampsie. Dans ce but, 70 patientes à bas risque de survenue d'une pré-éclampsie ou d'un RCIU vasculaire et 100 patientes à haut risque ont été incluses dans cette étude. Pour ce travail, seules les patientes à bas risque ont été analysées.

L'objectif principal était d'établir les valeurs normales chez les patientes à bas risque et les facteurs qui les influençaient. L'objectif secondaire était de mettre en évidence des différences de vascularisation placentaire et/ou myométriale dès le premier trimestre entre les patientes qui ont eu une issue de grossesse avec PVP versus sans développement de pathologie vasculaire placentaire. Pour ce faire, nous avons analysés les volumes utéro-placentaires acquis au premier trimestre de la grossesse, suivi de l'analyse des facteurs physiologiques susceptibles de modifier les résultats et enfin de la comparaison des valeurs en fonction de l'issue de grossesse.

MATERIELS
&
METHODE

2. MATERIELS ET METHODE

2.1 Population d'étude

Les critères d'inclusion des patientes étaient grossesse unique et patiente pouvant bénéficier d'une échographie 3D avant la fin du premier trimestre. La définition de la situation de haut risque de survenue d'une pathologie vasculaire placentaire était basée sur les critères suivants : présence d'antécédent personnel ou familial plaçant la patiente dans un groupe à risque avec risque relatif >3 (antécédent personnel de prééclampsie (RR 7.19) ; antécédent de restriction de croissance in utero (5.6) ; diabète de type 1 (RR 3.56) ; hypertension (RR 8.8), insuffisance rénale, maladies auto-immunes (RR 6.9), syndrome des anti-phospholipides (RR 9.72)). Nous n'avons analysé pour ce travail que les patientes à bas risques de PVP : l'inclusion de femmes à haut risque étant plus longue à réaliser du fait de la faible incidence de la pathologie, l'ensemble des issues de grossesse de cette cohorte à haut risque n'était pas disponible au moment de l'analyse statistique.

Les patientes ont été incluses dans chacun des quatre centres promoteurs de l'étude : services de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Lariboisière et Hôpital Bichat, Hôpital la Pitié-Salpêtrière et Maternité Port-Royal. Lors de leur première consultation de suivi de grossesse classique, il était proposé aux patientes remplissant les critères d'inclusion de rencontrer un des médecins investigateurs de chaque centre. Des plages spécifiques de rendez-vous rapides en consultation pour une éventuelle inclusion étaient organisées dans chaque centre afin d'assurer une inclusion précoce au premier trimestre. Elles se sont vu exposer les principes généraux de l'étude. Une fiche d'information leur a été remise. Une feuille de consentement éclairée était signée par la patiente si elle acceptait de participer à cette étude. Lors de chaque inclusion, un cahier de recueil personnel était assigné à chaque patiente et le suivi échographique immédiatement organisé. Un fax de signalement d'inclusion était envoyé systématiquement à l'URC de Lariboisière. Etaient recueillies par le médecin investigateur toutes les données concernant les antécédents ; les données concernant le suivi de grossesse et son issue étaient recueillies en prospectif lors de chaque passage en consultation ou en hospitalisation. Une procédure permettant le respect de l'anonymat a été mise en place.

2.2. Acquisitions et analyses Doppler

2.2.1. Examens échographiques

Chaque patiente incluse a bénéficié d'une acquisition Doppler 3D de l'unité utéro-placentaire à l'échographie de référence pratiquée classiquement en cours du premier trimestre de la grossesse : entre 11 et 14 SA. La participation à l'étude n'a donc pas entraîné de réalisation d'examen spécifique pour les patientes ; l'examen échographique du premier trimestre était uniquement prolongé par une acquisition de volume utéro-placentaire (environ 2 minutes).

2.2.2. Technique d'acquisition

Les examens échographiques ont été effectués sur des appareils Voluson 730 Expert (General Electric Medical Systems Ultrasound, Vélizy, France), muni d'une sonde volumique abdominale cadencée à 2.2-6.5 MHz. Une acquisition 3D en mode Doppler couleur était effectuée au centre de l'unité utéro-placentaire. La technique d'acquisition était standardisée pour tous les paramètres d'acquisition avec programme prédéfini dans chaque machine : fenêtre, profondeur, paramètres Doppler. Il était impossible de modifier les paramètres pour les opérateurs réalisant les acquisitions. Une touche spécifique pour l'acquisition « étude placenta 3D » a été mise en place informatiquement sur chaque machine par le fabricant.

Les acquisitions étaient automatiquement mises en mémoire sur le disque dur de la machine et sur un disque dur externe dans chaque centre. Les analyses ont été réalisées secondairement, sans que l'observateur ait connaissance de l'issue de grossesse et les résultats n'ont en aucun cas été pris en compte pour le suivi de grossesse des patientes incluses.

Le logiciel VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis software, GE VOLUSON) a permis de réaliser une reconstruction tri-dimensionnelle du volume acquis après sélection d'un pas de rotation de 30° pour visualiser toutes les faces. Un traçage manuel des contours de la zone d'intérêt était effectué à chaque rotation, le plan A servant de plan de référence (figure 7).

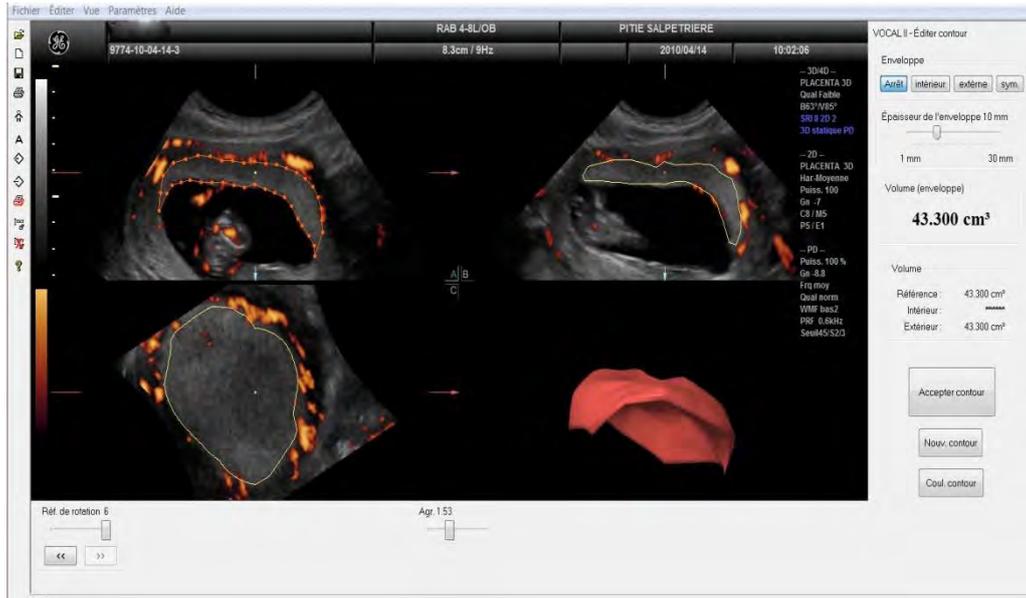


Figure 7 : Reconstruction 3D du volume d'intérêt (ici volume placentaire).

Le volume, le niveau de gris moyen et les paramètres de vascularisation (VI: vascularization index, FI: flow index et VFI: vascularization flow index) du placenta et du myomètre ont été calculés automatiquement par le logiciel VOCAL™ et présentés sous forme d'un histogramme (figure 8).

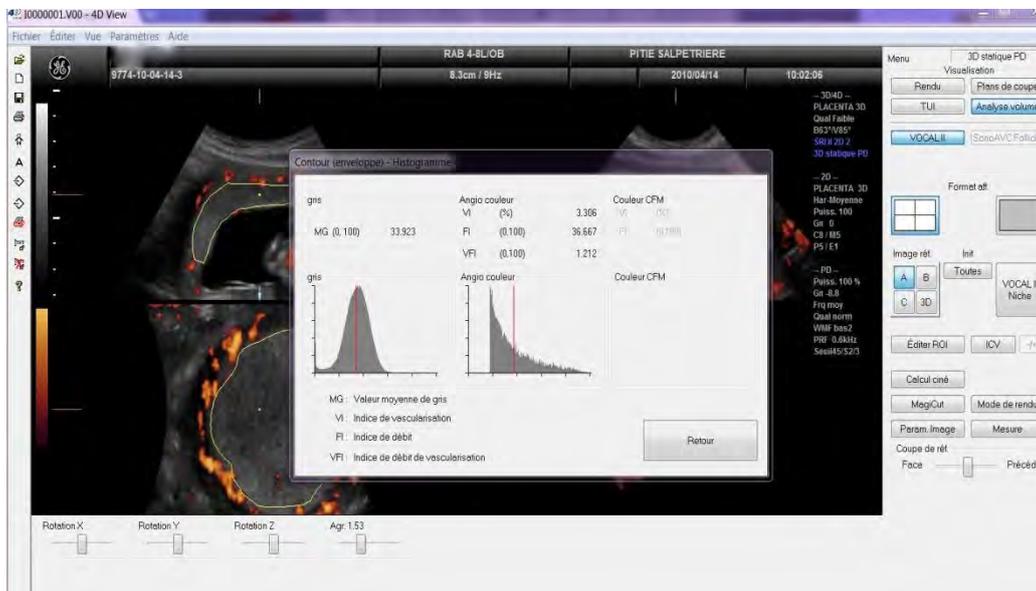


Figure 8 : Résultats de l'analyse du précédent volume par le logiciel VOCAL ®

L'opération a été réalisée pour le placenta puis pour le myomètre pour chaque volume acquis.

2.3. Analyse des données

2.3.1. Description de la population

Les différents paramètres cliniques et de l'anamnèse des femmes incluses ainsi que de leur nouveau-nés ont été analysés et sont rapportés sous forme de moyennes, médianes et pourcentages.

2.3.2. Description des valeurs normales et impact des facteurs physiologiques

Toutes les valeurs des indices Doppler 3D du placenta d'une part et du myomètre d'autre part, des grossesses n'ayant pas présenté de complications liées à une pathologie vasculaire placentaire, ont permis d'établir les valeurs normales des différents paramètres : calculs des valeurs minimales et maximales, moyennes \pm écart-type, médianes (1^{er} et 3^{ème} quartiles (Q1 ; q3)).

Par ailleurs, nous avons souhaité analysé les variations de indices Doppler 3D au niveau du placenta et du myomètre en fonction de différents paramètres pouvant varier selon les patientes : localisation placentaire (antérieures vs autres localisations), profondeur moyenne du volume étudié, BMI de la patiente en début de grossesse, parité, âge gestationnel.

2.3.3. Comparaison des groupes avec/sans pathologie vasculaire placentaire

Parmi les patientes à bas risque, les valeurs des différents paramètres 3D placentaires et myométriaux ont été comparés entre 2 groupes: les patientes ayant présenté une pathologie liée à une insuffisance placentaire (i.e. HTA gravidique sévère, prééclampsie, RCIU). La survenue d'une HTA gravidique (HTAg) était définie par une HTA supérieure à 140 /90 mmHg, confirmée au moins par 2 mesures et apparaissant au-delà de 20 SA. La PE était définie devant l'association HTA > 140/90 et protéinurie > 0.3g/24h. L'HTAg était considérée comme sévère si les pressions systoliques ou diastoliques dépassaient respectivement 160 ou 110 mmHg. Le RCIU était défini par un poids de naissance inférieur au 10^op selon les courbes AUDIPOG.

Par ailleurs, dans le but nous affranchir d'un éventuel effet de l'âge gestationnel sur les mesures, nous avons également comparé les quotients de ces valeurs : ratio valeur/LCC.

2.4. Durée de l'étude

Chaque patiente incluse a été suivie au maximum durant 30 semaines (inclusion à 11 SA, suivi jusqu'au terme). Les inclusions ont été réalisées sur une période de 17 mois : de juillet 2009 à décembre 2010.

2.5. Outils statistiques

Le logiciel SAS (version 9.2) a été utilisé pour l'analyse des données. En cas de variable paramétrique, un test de Student était utilisé pour comparé les moyennes. En cas de variable non paramétriques, on avait recours à un test de Mann-Whitney.

2.6. Cadre éthique

Le protocole de l'étude a reçu l'avis favorable du comité d'éthique du CEERB (Comité de l'évaluation de l'Ethique des projets de Recherche Biomédicale) sous la référence 09-011, puis du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) sous la référence 09.224 et de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) le 24/09/2009 sous la référence AT/YPA/SV/SN/GDP/AR091422. Par ailleurs, un accord éthique pour le territoire américain a été demandé et obtenu auprès du NHI (National Health Institute) en date du 29/06/2009 sous le n° NCT00930397.

2.7. Financement

Tous les hôpitaux disposaient d'ores et déjà d'un appareil Voluson 730 Expert. General Electric a mis à disposition des centres un ingénieur biomédical : il a assuré la mise en place du programme d'acquisition spécifique de l'étude sur chaque appareil, la formation des investigateurs, la maintenance, ainsi qu'un contrôle qualité des acquisitions en début de recherche, à mi-étude et en fin d'étude.

Un attaché de recherche clinique a été nécessaire sur la période de l'étude : il assurait l'enregistrement des inclusions, vérifiait l'exhaustivité des renseignements relevés dans les cahiers d'observation, le classement des données informatiques échographiques, la mise à jour

du tableur pour étude statistique, et le suivi des issues de grossesse. Quatre demi-journées par semaine (1 par centre) ont été nécessaires, sur une période de 2 ans.

RESULTATS

3. RESULTATS

3.1. Description de la population

Entre juillet 2009 et mars 2010, 70 patientes à bas risque de prééclampsie ont été incluses dans l'étude. Trois patientes ont été exclues de l'analyse car perdues de vue. Les caractéristiques principales des patientes et des issues de grossesses sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques maternelles.

	Médiane/ Moyenne (a,b)	Mini-maxi	n
Age (années) (b)	31.79 ± 5.06	19.31; 43.03	67
BMI (kg/m ²)(a)	22.48 [19.92;25.39]	16.65;35.38	66
Gestité (a)	1 (0;3)	0;8	67
Parité (a)	1 (0;1)	0;4	67
LCC (mm) (b)	63.24 ± 9.4	45;83.6	67

(a) Médiane (Q1, q3) (la variable ne suit pas une loi normale)

(b) Moyenne +/- σ (la variable suit une loi normale)

Dans cette population, 16.7% des patientes fumaient avant la grossesse et 12,1% avaient un tabagisme actif au premier trimestre.

Trente pourcent des patientes avaient déjà présenté au moins 1 fausse-couche. Toutes les grossesses ont été obtenues spontanément (n=66). Seulement 9% des patientes n'ont pas souhaité réalisé de dépistage des aneuploïdies par le dosage des marqueurs sériques maternels.

Aucune patiente n'a été transférée dans un autre centre en pré ou péri-partum. Aucun décès maternel n'a été signalé.

Deux patientes ont développé des pathologies maternelles en rapport avec une insuffisance placentaire. Une patiente a présenté une prééclampsie en fin de grossesse (diagnostiquée à 40SA). La seconde patiente a présenté une HTA gravidique sévère à 32 SA diagnostiquée au moment de la découverte de la mort fœtale.

Parmi les enfants, 2 décès sont survenus. Le premier est survenu per-partum dans un contexte de MAP, avec naissance d'un enfant eutrophe à 23 SA et 4j, il n'a donc pas été comptabilisé dans les PVP. Le second est survenu in utero à 32 SA chez une patiente présentant une HTA gravidique sévère d'emblée sans protéinurie, avec naissance d'un enfant présentant un RCIU (Poids de naissance : 1240g).

Par ailleurs, 4 autres enfants avaient un poids inférieur au 10^e percentile pour l'âge gestationnel.

Les caractéristiques des enfants sont représentées dans le tableau 3.

Tableau 3: Caractéristiques des enfants

	Médiane (Q1 ; q3)	Mini- Maxi	n
Poids naissance (en g)	3380 (3010; 3630)	595; 4740	67
Taille naissance (en cm)	50 (49; 51)	33; 55	64
Apgar 1 min	10 (9; 10)	1; 10	65
Apgar 5 min	10 (10; 10)	2; 10	65
Apgar 10 min	10 (10;10)	1; 10	64
Terme de naissance	39SA+4j (38SA+1j ; 40SA+5j)	23SA+4j; 41SA+6j	67

Au total, 6 grossesses ont été affectées par une pathologie en relation avec une insuffisance placentaire soit 9%. Leurs caractéristiques physiques et leurs antécédents obstétricaux n'étaient pas significativement différents de la population des patientes dont l'issue de grossesse était normale.

3.2. Description des valeurs normales et de l'impact des facteurs physiologiques

En ce qui concerne les acquisitions, tous les volumes recueillis étaient conformes aux critères demandés. L'analyse a été possible dans tous les cas pour le placenta et dans 66/67 cas pour le myomètre (analyse impossible chez une des patientes en raison de cônes d'ombre trop importants).

Les valeurs normales et l'analyse de l'impact des facteurs physiologiques ont été étudiées dans le groupe de femmes n'ayant pas développé de PVP, soit 61 femmes. Les valeurs normales des volumes, MG, VI, FI et VFI, définies sur cet échantillon sont représentées dans les tableaux 4 et 5.

Tableau 4 : Valeurs placentaires dans les grossesses normales (n=61)

Variable	Médiane/Moyenne	Mini-maxi	IC
Volume (a)	52.52 [41.01;68.32]	14.88;162.83	55.87 [50.42;61.32]
<i>Quotient placentaire (a)</i>	<i>0.84 [0.65;1.07]</i>	<i>0.24;2.34</i>	<i>0.88 [0.8;0.96]</i>
Mid Grey (b)	31.75±6.09	16.05;46	31.75 [30.45;33.05]
<i>Quotient Mid Grey (b)</i>	<i>0.51±0.11</i>	<i>0.26;0.79</i>	<i>0.51 [0.49;0.53]</i>
VI (a)	6.9 [4.68;10.76]	0.51;21.63	7.91 [6.97;8.85]
<i>Quotient VI (a)</i>	<i>0.11 [0.08;0.16]</i>	<i>0.01;0.38</i>	<i>0.13 [0.11;0.15]</i>
VFI (a)	2.81 [1.82;4.82]	0.15;10.14	3.42 [2.96;3.88]
<i>Quotient VFI (a)</i>	<i>0.05 [0.03;0.07]</i>	<i>0;0.17</i>	<i>0.05 [0.04;0.06]</i>
FI (b)	41.49±4.9	28.21;54.88	41.49 [40.44;42.54]
<i>Quotient FI (b)</i>	<i>0.67±0.11</i>	<i>0.45;0.92</i>	<i>0.67 [0.65;0.69]</i>

(a) Médiane (Q1, q3) (la variable ne suit pas une loi normale)

(b) Moyenne +/- σ (la variable suit une loi normale)

Tableau 5 : Valeurs myométriales dans les grossesses normales (n=61)

Variable	Moyenne/ médiane	Mini-maxi	IC
Volume (a)	90.78 [55.11;115.48]	14.41;242.43	92.89 [83.54;102.24]
<i>Quotient myométrial (a)</i>	<i>1.54 [0.92;1.92]</i>	<i>0.22;3.17</i>	<i>1.48 [1.33;1.63]</i>
Mid Grey (b)	24.18±12.3	7.46;98.16	24.18 [21.55;26.81]
<i>Quotient Mid Grey (b)</i>	<i>0.39±0.18</i>	<i>0.1;1.34</i>	<i>0.39 [0.35;0.43]</i>
VI (a)	20.97 [16.29;33.28]	3.05;55	24.09 [21.47;26.71]
<i>Quotient VI (a)</i>	<i>0.36 [0.26;0.52]</i>	<i>0.05;0.89</i>	<i>0.39 [0.35;0.43]</i>
VFI (a)	10.27 [7.25;18.51]	1.02;33	12.67 [11.03;14.31]
<i>Quotient VFI (a)</i>	<i>0.17 [0.12;0.28]</i>	<i>0.02;0.53</i>	<i>0.2 [0.17;0.23]</i>
FI (b)	49.75±6.72	32.8;64.3	49.75 [48.31;51.19]
<i>Quotient FI (b)</i>	<i>0.8±0.15</i>	<i>0.47;1.24</i>	<i>0.8 [0.77;0.83]</i>

(a) Médiane (Q1, q3) (la variable ne suit pas une loi normale)

(b) Moyenne +/- σ (la variable suit une loi normale)

L'étude des facteurs physiologiques a débuté par l'analyse de la localisation placentaire et de la répartition de cette localisation en fonction du BMI de façon à éliminer un biais de recrutement.

Le placenta était antérieur chez 47.9% des patientes. La répartition des localisations placentaire chez les patientes incluses était indépendante de leur BMI (Tableau 6).

Tableau 6 : Situation placentaire (n et %) et répartition en fonction du BMI

BMI (kg/m ²)	Localisation		Total
	Non antérieure	Antérieure	
<19	5 7.58	4 6.06	9 13.64
[19,24[16 24.24	17 25.76	33 50.00
[24,30[10 15.15	8 12.12	18 27.27
[30,35[4 6.06	1 1.52	5 7.58
≥ 35	0 0.00	1 1.52	1 1.52
Total	35 53.03	31 46.97	66 100.00

Concernant les facteurs maternels et obstétricaux non modifiables susceptibles de faire varier les différents paramètres calculés, les résultats sont les suivants.

- Pour la localisation placentaire: les volumes et les MG ainsi que le quotient volume du placenta et du myomètre étaient augmentés quand le placenta était non-antérieur ($p < 0.03$). En revanche, les indices Doppler n'étaient pas impactés.
- Pour la profondeur : les volumes, quotients volumes et les MG pour le placenta ($p < 0.05$) et le myomètre ($p < 0.02$) ainsi que le quotient MG du myomètre augmentaient avec la profondeur du volume étudié.
- Aucun des paramètres pour le placenta et le myomètre ne variait en fonction du BMI, ni en fonction de la parité, ni de la consommation tabagique.
- Selon l'âge gestationnel : les valeurs volume, MG, VI, VFI et FI placentaire et myométriales n'étaient pas modifiés.

3.3. Comparaison des valeurs des groupes avec/ sans insuffisance placentaire.

Placenta

Le volume placentaire ne différait pas entre les 2 groupes. Les valeurs de MG, VI, VFI et FI étaient significativement diminuées en cas de développement ultérieur d'un PVP avec respectivement $p = 0.003$, 0.0007 , 0.0005 et 0.0002 . Il en était de même pour les quotients avec des $p = 0.03$, 0.002 , 0.001 et 0.04 .

Les données sont reportées dans le tableau 7.

Tableau 7: Comparaison des valeurs placentaires (grossesses normales/ PVP)

	Grossesses normales (n= 61)	PVP (n=6)	<i>p</i>
Volume (a)	52.52 [41.01;68.32]	50.91 [39.14;57.5]	0.76
<i>Quotient placentaire (a)</i>	<i>0.84 [0.65;1.07]</i>	<i>0.76 [0.59;1.13]</i>	<i>0.75</i>
Mid Grey (b)	31.75±6.09	23.93±4.88	0.003
<i>Quotient Mid Grey (b)</i>	<i>0.51±0.11</i>	<i>0.4±0.12</i>	<i>0.028</i>
VI (a)	6.9 [4.68;10.76]	1.73 [0.97;2.6]	0.0007
<i>Quotient VI (a)</i>	<i>0.11 [0.08;0.16]</i>	<i>0.03 [0.01;0.05]</i>	<i>0.0016</i>
VFI (a)	2.81 [1.82;4.82]	0.59 [0.32;0.96]	0.0005
<i>Quotient VFI (a)</i>	<i>0.05 [0.03;0.07]</i>	<i>0.01 [0;0.02]</i>	<i>0.0008</i>
FI (b)	41.49±4.9	33.41±2.47	0.0002
<i>Quotient FI (b)</i>	<i>0.67±0.11</i>	<i>0.56±0.15</i>	<i>0.038</i>

(a) Médiane (Q1, q3) (la variable ne suit pas une loi normale)

(b) Moyenne +/- sd (la variable suit une loi normale)

Les valeurs prédictives, sensibilité et spécificité étaient élevées : avec des AUC jusqu'à 0.943 pour le FI. Les courbes ROC pour chaque paramètre sont présentées en figures 9 à 13 pour les valeurs placentaires.

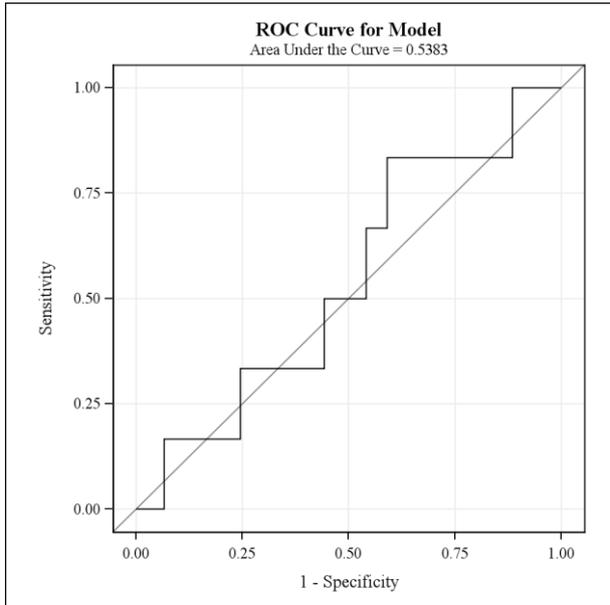


Figure 9 : Courbe ROC du volume placentaire

Les différences n'étaient pas significatives.

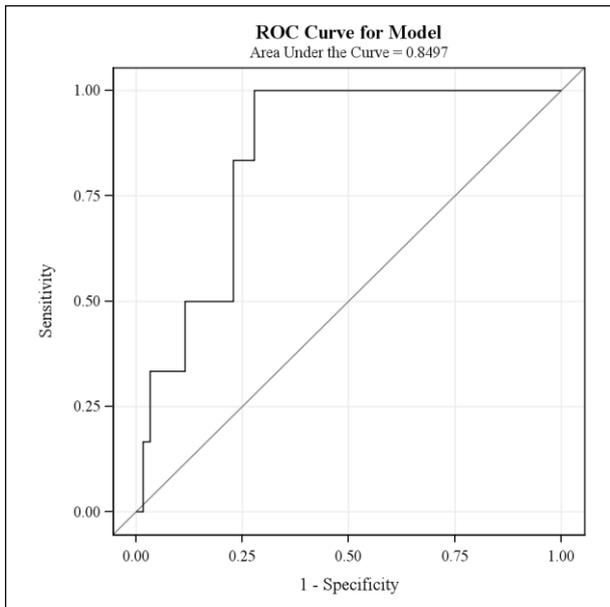


Figure 10 : Courbe ROC du MG placentaire.

Pour un MG seuil de 28.65, la Se était de 100 %, la Sp de 72 %, la VPP 26 % mais une VPN de 100 %. Pour un MG seuil de 27.45, la Se était de 83 %, la Sp de 77 %, la VPP 26 % mais une VPN de 98 %.

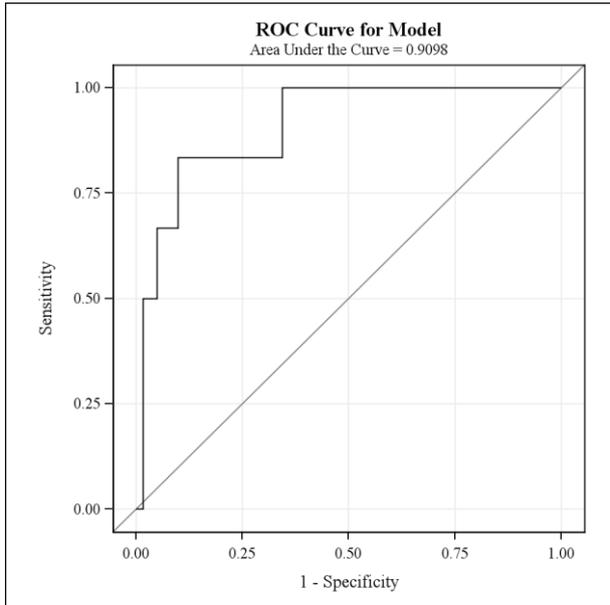


Figure 11 : Courbe ROC du VI placentaire

Pour un VI seuil de 2.601, la Se était de 83%, la Sp de 90%, la VPP 45% mais une VPN de 98 % et pour un seuil de 5.624, la Se était de 100%, la Sp de 66%, la VPP 22 % mais une VPN de 100 %.

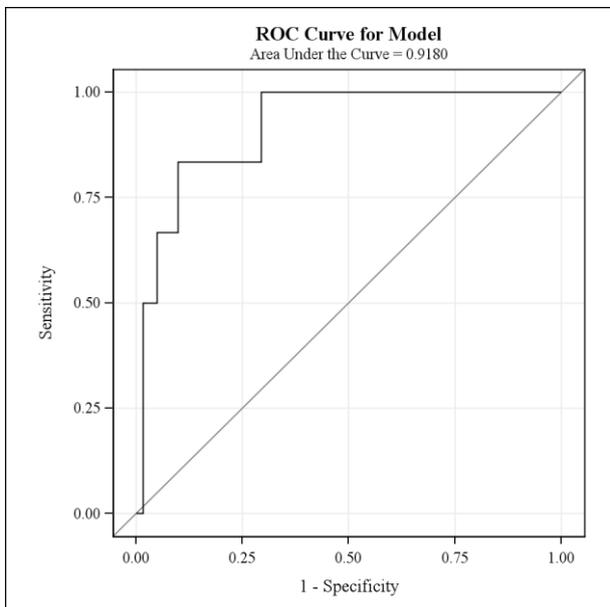


Figure 12 : Courbe ROC du VFI placentaire

Pour un VFI seuil de 0.957, la Se était de 83%, la Sp de 90%, la VPP 45% mais une VPN de 98% et pour un seuil de 1.999, la Se était de 100%, la Sp de 70%, la VPP 25% mais une VPN de 100%.

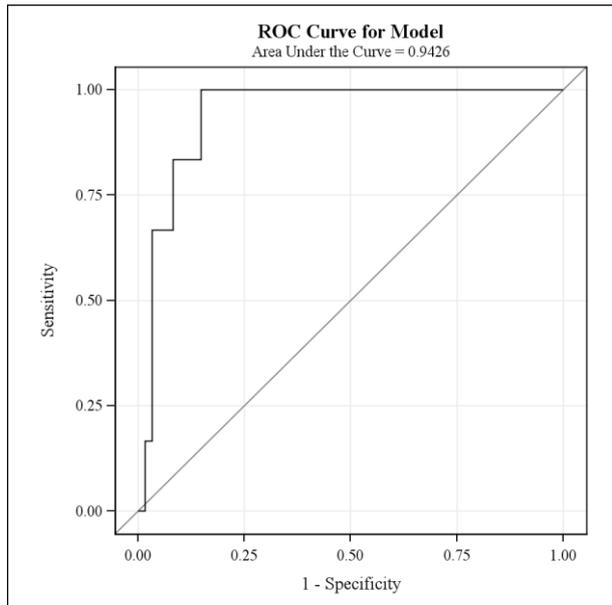


Figure 13: Courbe ROC du FI placentaire

Pour un FI seuil de 35.538, la Se était de 83%, la Sp de 92%, la VPP 50% mais une VPN de 98% et pour un seuil de 36.784, la Se était de 100%, la Sp de 85%, la VPP 40% mais une VPN de 100%.

Myomètre

L'analyse du myomètre a été possible chez toutes les patientes sauf une (patiente dont l'enfant présentait un poids de naissance sous le 10^ep mais sans HTA ni PE). Chez toutes les patientes analysées, le volume et son quotient n'étaient pas différents. Le niveau de gris, son quotient, le VI et le VFI étaient significativement plus bas avec $p = 0.0064$, 0.0075 , 0.029 et $p = 0.027$. Le quotient VFI était à la limite de la significativité ($p = 0.0503$). Les valeurs de FI et de son quotient n'étaient pas différentes dans les 2 groupes. Ces données sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8: Comparaison des valeurs myométriales (grossesses normales/ PVP)

	Grossesses normales n = 61	PVP n = 5	<i>p</i>
Volume (a)	90.78 [55.11;115.48]	75.41 [67.17;89.45]	0.557
Quotient placentaire (a)	1.54 [0.92;1.92]	1.29 [1.19;1.33]	0.459
Mid Grey (b)	24.18±12.3	13.81±4.66	0.0064
Quotient Mid Grey (b)	0.39±0.18	0.22±0.07	0.0075
VI (a)	20.97 [16.29;33.28]	12.97 [5.5;16.74]	0.029
Quotient VI (a)	0.36 [0.26;0.52]	0.19 [0.07;0.3]	0.075
VFI (a)	10.27 [7.25;18.51]	5.6 [2.82;7.47]	0.027
Quotient VFI (a)	0.17 [0.12;0.28]	0.08 [0.03;0.13]	0.0503
FI (b)	49.75±6.72	44.54±5.1	0.0961
Quotient FI (b)	0.8±0.15	0.71±0.18	0.23

(a) Médiane (Q1, q3) (la variable ne suit pas une loi normale)

(b) Moyenne +/- sd (la variable suit une loi normale)

Les résultats en termes de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négative sont représentés ci-dessus sous formes de courbes ROC (figures 14 à 18).

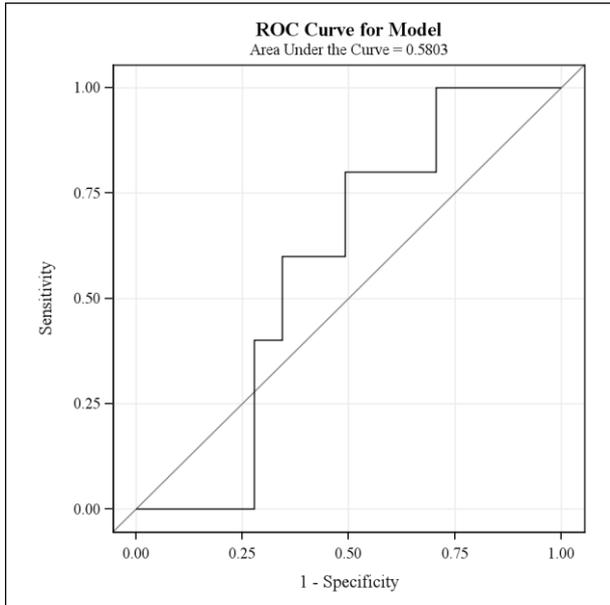


Figure 14: Courbe ROC du volume myométrial

Les résultats n'étaient pas significatifs.

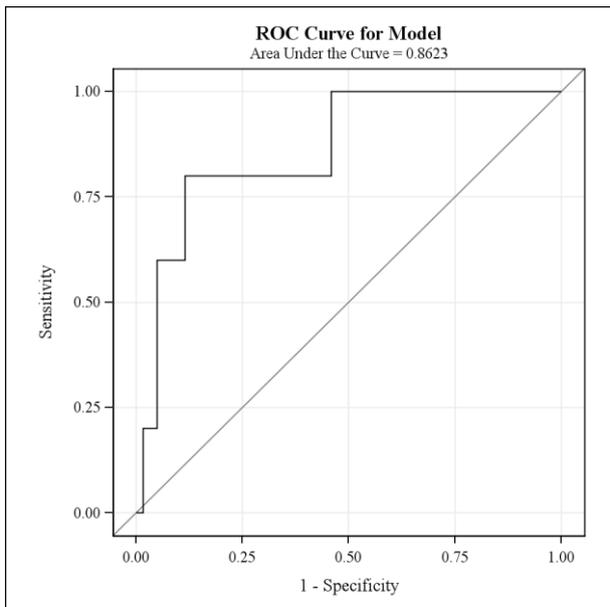


Figure 15 : Courbe ROC du MG myométrial

Pour un MG seuil de 14.177, la Se était de 80%, la Sp de 89%, la VPP 36% mais une VPN de 98% et pour un seuil de 21.134, la Se était de 100%, la Sp de 54%, la VPP 15% mais une VPN de 100%.

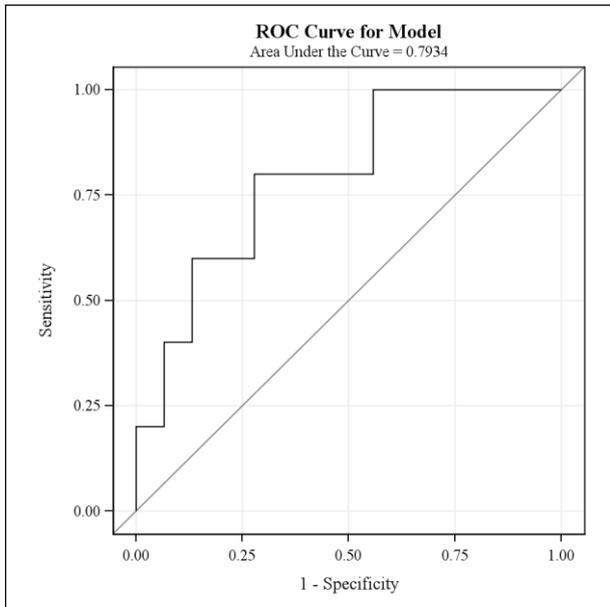


Figure 16: Courbe ROC du VI myométrial

Pour un VI seuil de 16.742, la Se était de 80%, la Sp de 72%, la VPP 19% mais une VPN de 98% et pour un seuil de 21.314, la Se était de 100 %, la Sp de 44 %, la VPP 13% mais une VPN de 100%.

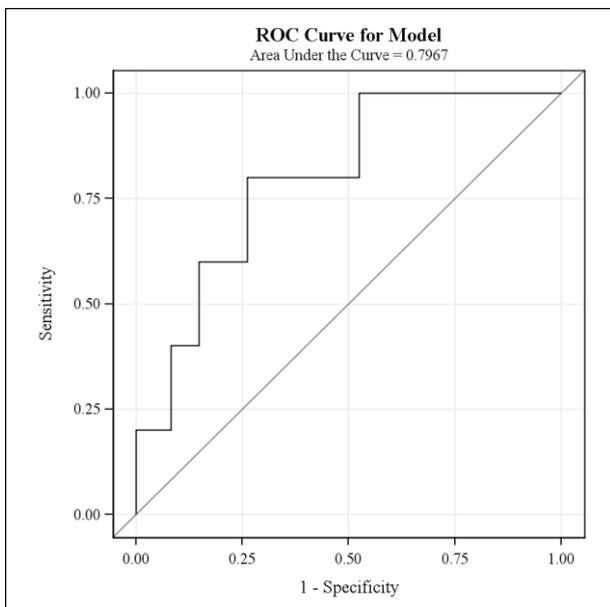


Figure 17 : Courbe ROC du VFI myométrial

Pour un VFI seuil de 7.468, la Se était de 80%, la Sp de 74%, la VPP 20% mais une VPN de 98% et pour un seuil de 10.885, la Se était de 100 %, la Sp de 43%, la VPP 13.5% mais une VPN de 100%.

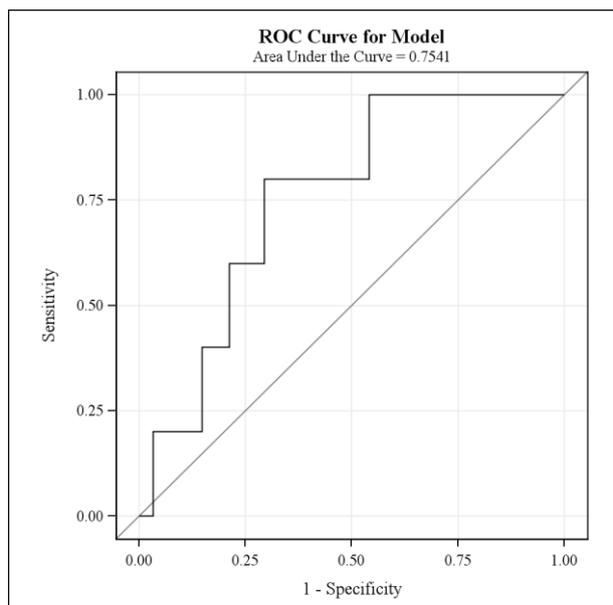


Figure 18: Courbe ROC du FI myométrial

Pour un seuil de 46.553, la Se était de 80%, la Sp de 70%, la VPP 18% mais une VPN de 98% et pour un seuil de 51.163, la Se était de 100%, la Sp de 46 %, la VPP 13% mais une VPN de 100%. Pour mémoire, les différences n'étaient pas significative pour ce paramètre ($p = 0.096$).

DISCUSSION

4. DISCUSSION

Les causes de la dysfonction placentaire dans la PE et le RCIU vasculaire sont multifactorielles et variables, rendant l'étude de ces pathologies très complexe. Bien que la théorie de l'hypoperfusion placentaire ne soit pas directement démontrée pour une partie des PE, ce phénomène semble occuper une place centrale dans les PE sévères et les RCIU vasculaires.

Il n'est cependant pas possible aujourd'hui de parler de réelle évaluation de la perfusion de l'unité utéro-placentaire en pratique clinique courante avec les techniques disponibles. Comme déjà développé, cette évaluation de la vascularisation se heurte à un écueil majeur : l'impossibilité d'utiliser des produits de contraste en cours de grossesse en raison du risque tératogène. La seule technique disponible et utilisée en pratique est l'échographie Doppler bidimensionnelle, pulsée, couleur ou énergie. Quel que soit le mode utilisé, cette approche implique de repérer un vaisseau estimé comme présentant un intérêt majeur pour l'évaluation de la perfusion de la région d'intérêt.

Ainsi, seul l'examen Doppler des artères utérines est utilisé en pratique courante pour l'évaluation plus ou moins précoce de la vascularisation utéro-placentaire, avec les limites extrêmement importantes que nous avons déjà pu envisager. Pour le fœtus, différentes régions font l'objet d'évaluation, le dépistage et le diagnostic de RCIU vasculaire reposant essentiellement sur l'analyse du Doppler ombilical. Cet examen est par ailleurs non contributif au premier trimestre.

A côté de l'étude de la physiopathologie de ces pathologies *in vitro*, qui a permis des avancées majeures en termes de compréhension des mécanismes sous-tendant le dysfonctionnement placentaire et ses conséquences maternelles et fœtales, avancées qui offrent aujourd'hui l'espoir d'un dépistage plus ciblé basé sur le dosages de marqueurs biologiques au premier trimestre de la grossesse, des progrès apparaissent primordiaux à réaliser dans l'évaluation *in vivo* de la vascularisation utéro-placentaire.

Appréhender l'existence et l'importance d'éventuels défauts de vascularisation utéro-placentaire est un axe de recherche majeur tant pour le dépistage, le diagnostic ou la compréhension des phénomènes physiopathologiques du RCIU vasculaire et de la PE.

Le but de notre étude était d'étudier la quantification de la vascularisation utéro-placentaire par angiographie Doppler 3D, dans une cohorte de femmes à bas risque : d'analyser la faisabilité de cette technique et sa valeur prédictive de la survenue d'une pathologie vasculaire placentaire.

Les études préliminaires chez la brebis ont montré que le débit réel utéro-placentaire était corrélé aux valeurs des indices Doppler 3D (127).

Dans la littérature, les premières études réalisées chez la femme ont été faites au 2^{ème} ou au 3^{ème} trimestre de la grossesse. Ces études ont permis de montrer une tendance à une diminution des indices Doppler chez les femmes pré-éclamptiques et/ou dont le fœtus présente un RCIU (123, 124, 128-130). Au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre, il n'est plus possible d'acquérir la totalité du placenta, raison pour laquelle la plupart des auteurs utilisent la technique de la biopsie placentaire. Les études de reproductibilité ont montré que le placenta était hétérogène, particulièrement dans les grossesses compliquées de PE/RCIU (124). L'utilisation de la technique au premier trimestre permet de s'affranchir de ce problème car il est encore possible d'acquérir l'ensemble du placenta.

Par ailleurs, le shunt myométrial sous-placentaire décrit par Schaaps-Tsatsaris et al. et dont la formation est dépendante des remaniements vasculaires utérins de début de grossesse présente un rôle physiologique potentiellement majeur dans les mécanismes de régulation des échanges materno-fœtaux (68). Il semble donc que chez la femme, l'étude de cette vascularisation myométriale réalisée de façon concomitante à celle de la vascularisation placentaire puisse présenter un intérêt clinique et physiopathologique important. Pour cette raison, chaque volume a été analysé 2 fois : une fois pour le placenta et une fois pour le myomètre.

Ce travail a permis de montrer des diminutions très significatives des valeurs VI, VFI et FI placentaire ainsi que de leurs quotients (ratio rapporté à la LCC) chez les femmes ayant présenté une pathologie en rapport avec une insuffisance placentaire. Les résultats pour le myomètre sont aussi très intéressants pour les valeurs de VI et VFI. Les valeurs prédictives négatives ainsi que les sensibilités et spécificités de cette technique dépassent largement celles du Doppler des artères utérines qui, bien que controversé, restait la seule méthode disponible à ce jour pour évaluer la vascularisation utéro-placentaire au 1^{er} trimestre.

L'effectif de notre échantillon est peu important et du fait qu'il s'agisse d'un groupe de patientes à bas risque, l'incidence des événements pathologiques est faible (3% de taux d'HTAg / PE, taux comparable à celui retrouvé en population générale). Malgré cela, nous

avons obtenu des résultats très significatifs. Le fait de regrouper pour l'analyse les patientes ayant présenté n'importe quel type de PVP permet de retrouver des différences significatives mais il faut garder à l'esprit qu'il y a dans ce groupe des pathologies de gravité très variable (de la PE modérée de fin de grossesse avec naissance d'un enfant eutrophe et bien portant à la MFIU à 32 SA dans un contexte d'HTA gravidique sévère avec RCIU). Cependant cela signifie aussi que notre test n'est pas influencé par la gravité de la pathologie et donc permet un dépistage de la PVP sous toutes ses formes, malgré leurs bases physiopathologiques potentiellement différentes.

Nous nous sommes également intéressés à l'influence de la localisation placentaire et de la profondeur moyenne du volume étudié. Pour la localisation placentaire: les volumes (et leur quotients) ainsi que le niveau de gris (MG) du placenta et du myomètre sont augmentés quand le placenta est non-antérieur. Des résultats similaires ont été retrouvés lors de l'analyse de l'impact de la profondeur : les volumes mesurés du placenta et du myomètre (ainsi que le MG du myomètre) augmentent avec la profondeur. Ces données sont cohérentes entre elles: les distances sonde-volume d'intérêt sont évidemment plus importantes en cas de placenta postérieur. On peut expliquer l'augmentation des volumes mesurés par le fait qu'en cas de placenta antérieur, l'acquisition du volume placentaire peut être tronquée en raison de l'angle d'exploration de la sonde, qui permet l'étude d'une zone plus réduite à proximité immédiate du transducteur. Sur ce sujet aucune donnée n'est disponible dans la littérature. Etant donné que le BMI ne modifiait aucun des paramètres Doppler ni les valeurs des volumes et du niveau de gris, nous nous sommes interrogés sur la répartition des localisations placentaires en fonction du BMI de nos patientes, nous avons pu éliminer ici un éventuel biais de recrutement (50 % des patientes avec un BMI < 24 et 42% des patientes avec un BMI > 24 avaient un placenta antérieur). Hafner en 2001 ne retrouvait pas non plus de variations des mesures des volumes en fonction du BMI (131).

Si les études in-vitro ont tendance à montrer une diminution des indices de vascularisation corrélés à la profondeur (121), il semble qu'il n'en est pas de même in vivo dans la limite de profondeur d'exploration chez les femmes incluses dans ce travail (124, 132, 133). Dans notre étude, les indices Doppler 3D ne sont pas impactés ni par la profondeur, ni par la localisation placentaire, ni par le BMI. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature. A titre d'exemple, De Paula et al en 2009 ont étudié 295 grossesses normales

,entre 12 et 40 SA chez des patientes non fumeuses et ne retrouvaient pas de différences significatives pour les valeurs de VI, FI et VFI (133). En revanche, si Hafner en 2010 dans une étude portant sur 383 patientes entre 12 et 22SA, ne retrouvait pas de variation des indices de vascularisation en fonction de la localisation placentaire, il montrait une corrélation forte entre les valeurs des FI placentaire et myométrial et la profondeur de l'organe étudié. De la même façon dans son étude, il mettait en évidence une influence négative significative du BMI sur les indices PFI et MFI, et de moindre importance sur les valeurs des indices de vascularisation (134). Cependant ces résultats pourraient s'expliquer par des différences de réglages qui sont connus pour avoir un impact très important sur les différents paramètres Doppler (119, 121). Rappelons que dans notre étude, il était impossible pour l'opérateur de modifier les réglages de l'appareil lors de l'acquisition ni entre 2 acquisitions chez des patientes différentes.

En ce qui concerne le tabac, nous avons choisi de comparer les femmes avec un tabagisme actif d'une part et celles avec un tabagisme sevré avant le début de la grossesse d'autre part, avec les femmes non fumeuses. Aucune différence n'a pu être établie. Dans la littérature, les résultats sont hétérogènes. Hafner en 2001 et 2010 ainsi que Odibo en 2011 ne retrouvaient pas de différence entre les valeurs des volumes et des indices Doppler des patientes fumeuses et celles des patientes non fumeuses (131, 134, 135). En revanche, Rizzo et al. (136) retrouvaient des valeurs des VI, FI et VFI placentaires significativement diminuées chez les patientes présentant un tabagisme important (>10 cig/j) et ainsi qu'une corrélation significative entre ces indices et le poids de naissance. Cependant le volume placentaire n'était pas corrélé à l'intensité du tabagisme ni au poids de naissance.

La seule étude retrouvée s'intéressant à l'influence du nombre de grossesses antérieures est celle de Hafner et al en 2001 : ils ne retrouvaient pas de différence significative en termes de volumes mesurés en fonction de la gestité (131). Dans notre étude, nous avons choisi de nous focaliser sur la parité avant la grossesse en cours : les différences n'étaient pas significatives.

Un autre paramètre qui était attendu pour avoir une influence sur les différentes mesures était l'âge gestationnel. Cependant dans notre étude, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence significative que ce soit pour les volumes mesurés ou pour les indices de flux et de vascularisation. Mercé en 2009 chez 100 femmes ayant une grossesse d'évolution normale au 1^{er} trimestre (entre 5 et 12 SA+6j) ainsi que Rizzo en 2007 avec le même nombre de patientes entre 11 et 13 SA+6j, retrouvaient une augmentation significative

de tous les paramètres placentaires (Volumes, VI, FI, VFI) au fur et à mesure de l'avancée de la grossesse (137, 138). Quand Mercé analysait les valeurs recueillies pour le volume utéro-placentaire (zone myométriale en regard du placenta), le VI n'était plus corrélé à l'âge gestationnel. Inversement, Araujo Júnior et al 2011, dans une étude portant sur 41 patientes entre 7 et 10 SA+6j ne retrouvait qu'une faible corrélation entre âge gestationnel et le FI (139). Ceci pourrait être dû au fait que différentes phases dans l'évolution de la vascularisation placentaire ont lieu au 1^{er} trimestre et donc les études ayant lieu à des âges gestationnels différents n'étudient pas la même phase de mise en place de cette vascularisation (140).

Malgré le fait que nous n'ayons pas mis en évidence de modification des valeurs dans notre étude, au vu des données de la littérature, nous nous sommes inspirés de l'idée de Hafner qui avait suggéré l'utilisation du quotient placentaire (volume placentaire / LCC). Nous avons déterminé, suivant le même principe, des quotients pour les valeurs de MG, VI, FI et VFI. Nous pensions que, comme dans notre étude les valeurs ne variaient pas avec l'âge gestationnel, les valeurs de base et les quotients varieraient dans le même sens. C'est le cas lorsqu'on étudie les autres paramètres comme la localisation placentaire, la profondeur, le BMI... etc. Hors, les résultats étaient contradictoires lorsqu'on comparait les données des patientes avec vs sans PVP. Pour les valeurs placentaires, les quotients ne modifiaient pas les résultats des analyses alors que les résultats pour le myomètre étaient différents selon qu'on s'intéressait à la valeur de base ou à son quotient. Au total, les valeurs des MG et indices Doppler ne variant pas en fonction de l'âge gestationnel, l'utilisation des quotients ne nous semble pas améliorer les performances de la technique.

Comme dans 2 études récentes, l'une portant sur 208 patientes (141) et l'autre sur 388 (135) entre 11 et 14 SA, nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives de volume placentaire entre le groupe des patientes ayant développé une PVP et celles avec une issue de grossesse normale.

Dans une étude publiée en 2009, portant sur 145 patientes à bas risque incluses entre 11 et 13 SA+6j, Bozkurt retrouvait une corrélation significative entre le volume placentaire et le poids de naissance d'une part et entre le VI placentaire et le poids de naissance d'autre part (142). Dans un autre travail (143), analysant les données de 1199 femmes à 12, 16 puis 22 SA, le volume placentaire était réduit dès 12 SA chez les femmes qui développaient secondairement un SGA mais pas une PE. Au contraire dans la PE, les volumes placentaires à

12 SA était augmentés mais leur croissance s'infléchissait entre 16 et 22 SA. Le même auteur, concluait dans un autre papier en 2006, que le quotient placentaire avait une faible sensibilité mais une très bonne VPN de la survenue d'une PE et/ ou d'un RCIU et/ ou d'un HRP chez les patientes à bas risque (144). Rizzo en 2008, étudiait 348 nullipares sans antécédents médicaux particuliers et obtenait des résultats similaires avec le volume placentaire en termes de prédiction de la prééclampsie, ces résultats étant meilleurs en cas de PE sévères (nécessitant une naissance avant 32 SA) mais ne retrouvait pas d'association significative avec la survenue d'un RCIU (132).

En revanche, tous les indices de flux et de vascularisation montraient une chute significative chez les patientes ayant eu secondairement une PVP ($p < 0.01$ pour le PMG et $p < 0.001$ pour les indices Doppler). La diminution la plus significative était observée pour la valeur du FI placentaire avec une AUC de 0.94. Les résultats sont en accord avec la plupart des papiers et ce, quelque soit la technique (biopsie ou placenta entier) utilisée (132, 134, 135, 141, 145). Ces résultats sont également retrouvés au T2 (124, 129, 130, 146). Dans notre étude, pour un FI seuil de 35.538, la sensibilité était de 83%, la spécificité de 92%, la VPP 50% mais une VPN de 98% et pour un seuil de 36.784, la sensibilité était de 100%, la spécificité de 85%, la VPP 40% mais une VPN de 100%. En dessous de chaque courbe ROC concernant un paramètre significatif, 2 seuils sont proposés. De cette façon, en fonction de la population ciblée, nous pouvons choisir soit une plus grande sensibilité, soit une plus grande spécificité, tout en conservant une excellente valeur prédictive négative. Nous comptons confirmer ces données en population à haut risque, dans la 2^{ème} partie de l'étude.

Les études au premier trimestre sont encore peu nombreuses et si les résultats traduisent tous une baisse \pm significative des 3 indices Doppler 3D en cas de survenue d'une PVP, le choix du paramètre le plus adapté reste difficile. En effet, la littérature est très disparate sur le sujet. Pour Pe'er Dar, qui a étudié 258 femmes, tous les indices étaient significativement diminués, comme dans notre étude, mais cette équipe utilisait une technique de biopsie virtuelle très différente de notre méthode d'étude sur le placenta dans son ensemble (145). De plus, leurs biopsies intéressaient la zone de jonction placenta/myomètre.

Une étude récente a été réalisée par Odibo et al (135), prospective, portant sur 388 grossesses simples chez lesquelles étaient survenues 30 PE, 37 HTAg et 31 SGA. Les valeurs de VI et VFI étaient significativement abaissées (alors que le FI est à la limite de la significativité ($p=0.05$)) dans les grossesses compliquées de PE mais pas dans les HTAg ou les RCIU isolés. Le FI était significativement diminué en cas de PE associée à un RCIU.

Dans une étude portant sur des grossesses avec un taux de PAPP-A abaissée (<0.4 MoM) et sans anomalies chromosomiques, outre le fait que les volumes placentaires étaient plus bas que dans les grossesses avec un taux de PAPP-A normal, les auteurs ont montré que les indices Doppler 3D étaient significativement diminués dans les cas où survenait un RCIU accompagné d'anomalies du Doppler ombilical. Cette chute était de plus, corrélée à la sévérité du RCIU mais pas au taux de PAPP-A ni au volume placentaire. La conclusion de leur travail était que l'écho-angiographie par Doppler 3D permettait de cibler encore mieux les grossesses à risque de RCIU avec fort taux de complications périnatales au sein d'une population présélectionnée par un marqueur biochimique (147). Dans une étude préalable, la même équipe avait montré que le poids de naissance était significativement lié aux 3 indices Doppler surtout chez les femmes fumant plus de 10 cigarettes/j ($p < 0.001$) (136). Pour Bozkurt en revanche, seul le VI était significativement corrélé au poids de naissance (142).

Ces disparités peuvent avoir plusieurs explications :

- L'utilisation de différentes techniques : placenta entier, biopsies virtuelles unique ou multiples.
- L'utilisation d'appareils et de réglages différents : comme développé précédemment, ces éléments peuvent avoir un impact très important sur les différentes mesures au vu des études in vitro (118, 119)
- L'âge gestationnel d'étude diffère surtout pour les études menées aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres.

L'analyse des volumes myométriaux n'a pas mis en évidence de différence significative entre les patientes ayant eu une issue de grossesse normale vs celles qui ont développé une pathologie vasculaire placentaire (PVP). En revanche, nous rapportons une baisse significative du VI et du VFI myométriaux chez les patientes ayant présenté une PVP ($p < 0.05$).

Très peu d'études ont porté sur la vascularisation du myomètre de façon indépendante du placenta en dehors de celle de Hafner en 2010 (134). Dans son travail sur 383 patientes issue de la population générale, le VI placentaire et myométrial était plus bas chez celles qui ont présenté par la suite, une PE et/ou une HTA gravidique ($n=10$). Entre ces 2 paramètres, le VI myométrial était celui qui avait la plus grande aire sous courbe ROC mais les A.U.C. ne sont pas disponibles dans le papier publié (comparé au VI placentaire, au Doppler des artères utérines au T1 et au T2). Les auteurs concluaient que ceci était le reflet d'une invasion

superficielle du myomètre par le trophoblaste dans les cas de PE ou d'HTAg. Il faut signaler que dans cette étude les auteurs avaient choisi, au vu des données de la littérature et de leurs résultats préliminaires, d'analyser uniquement les données de vascularisation (VI placentaire et myométrial).

A notre connaissance aucune étude ne s'est intéressée à la valeur pronostic du niveau de gris. Hors nos résultats montrent que la baisse de cette valeur (au niveau placentaire ou myométrial) est significativement liée à la survenue d'une insuffisance placentaire ($p < 0.01$).

Dans la littérature, on retrouve 2 études s'intéressant au MG, elles concernent le stroma ovarien chez des femmes hypofertiles porteuses de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Les auteurs montraient une échogénicité significativement plus importante chez les femmes porteuses d'un SOPK à BMI normal vs celles ayant un SOPK avec un BMI > 30. La différence était retrouvée entre les femmes caucasiennes et les femmes chinoises porteuses de SOPK. Les auteurs concluaient que le MG serait le reflet d'un rôle important du stroma ovarien dans les SOPK à BMI normal (qui ont moins de perturbations métaboliques) et que les caractéristiques ovariennes influenceraient ou seraient influencées par l'expression phénotypique de la maladie (148, 149). On peut donc penser que certaines modifications histologiques se traduisent par des variations de niveau de gris et que ce paramètre doit être étudié au même titre que les indices Doppler.

Dans une revue de la littérature en 2008, Cnossen et al (150) retrouvaient pour le Doppler des artères utérines au 1^{er} trimestre 7 études en population générale, regroupant 6894 femmes. Les valeurs pour la prédiction de la PE (tout degrés de sévérité confondus), variaient de 25 à 93% pour la sensibilité, de 46 à 95% pour la spécificité avec des LH positifs et négatifs allant respectivement de 1.7 à 5.4 et de 0.14 à 0.78. Une étude étudiait de façon distincte la survenue d'une PE sévère et retrouvait une Se à 40%, une Sp à 90%, un LH + à 4.0 et un LH - à 0.67. Les résultats en population à hauts risque issues d'une seule étude portant sur 72 femmes, montraient une Se à 91% mais une Sp à 46%, avec un LH + à 1.7 et un LH - à 0.20. Pour ce qui est de la prédiction de la survenue d'un RCIU, 8 études ont été retenues (7338 patientes) et les valeurs en population générale étaient les suivantes : Se = 12 à 85%, Sp = 42 à 96%, LH + = 1.3 à 2.7 et LH - de 0.30 à 0.92. Les 4 études en population à haut risque (857 patientes) retrouvaient une Se entre 34 et 75%, une Sp entre 41 et 71% avec LH + = 1.3 à 1.5 et LH - 0.61 à 0.86.

Concernant les marqueurs biochimiques, une revue de la littérature parue en 2010 (151), on retrouvait 6 études combinant différents marqueurs, le Doppler des artères utérines au premier trimestre et pour 4 d'entre elles, des facteurs maternels (chaque combinaison de marqueurs et Doppler n'était étudiée que dans une seule étude : ceci étant le reflet de la complexité et de l'hétérogénéité de la physiopathologie des PVP). En population à bas risque, diverses combinaisons incluant des dosages de PP13, PPAP-A, une métalloprotéase MMP-9, de PIGF, ou l'inhibine A avec le Doppler des artères utérines au premier trimestre de la grossesse montraient des sensibilités de 20.2 à 93 % pour des spécificités de 90 à 95%. L'association des facteurs maternels (ethnie, parité, BMI, antécédents de PE ...) améliorait la sensibilité des tests. Une étude récente de Foidart et al (116), non incluse dans la revue précédente, étudiait la performance des dosages de PAPP-A, de l'endogline soluble, du sFlt1 associés au Doppler des artères utérines au 1^{er} trimestre et à l'analyse de facteurs maternels (âge, ethnie, tabagisme, méthode de conception, ATCD médicaux, obstétricaux et familiaux, traitement, parité et BMI). Il s'agissait d'une étude cas-témoins incluant 90 PE et 180 femmes indemnes de PE. L'analyse des courbes ROC pour différentes associations possible entre tous les facteurs et marqueurs étudiés montrait que la meilleure combinaison était l'association {facteurs maternels + Doppler des artères utérines + dosage du PIGF + dosage de l'endogline soluble} avec une A.U.C. de 0.949.

Dans notre étude, en population à bas risque, le meilleur indice était le FI placentaire avec une A.U.C. de 0.943. Selon le seuil choisi (35.538 ou 36.784), la sensibilité variait de 83 à 100% et la spécificité de 85 à 92% soit un LH + de 6.67 à 10.37 et un LH - de 0 à 0.18. La quantification de la vascularisation placentaire par la méthode que nous proposons ici montre sa supériorité par rapport à la méthode classiquement utilisée du Doppler des artères utérines pour prédire la survenue d'une pathologie vasculaire placentaire. La technique est au moins aussi performante que les méthodes compliquées combinant les facteurs de risques maternels, au Doppler des artères utérines et aux dosages de différents marqueurs biochimiques, qui pour la plupart ne sont pas dosés en pratique courante. Elle a l'avantage d'être simple, réalisable rapidement, dans le même temps que l'échographie de dépistage recommandée au premier trimestre. Pour autant, les dosages de la PAPP-A et de l'HCG faisant partie du dépistage proposé des aneuploïdies, il sera intéressant de reprendre nos données en incluant ces dosages pour espérer améliorer encore les valeurs prédictives positives.

CONCLUSION
&
PERSPECTIVES

5. CONCLUSION

Très peu de travaux étudient le myomètre et le placenta de façon distincte. Même si les variations sont plus importantes au niveau placentaire qu'au niveau myométrial, nous avons pu montrer qu'il existe des différences quantitatives en termes de vascularisation au niveau de ces 2 structures dès le premier trimestre selon que la patiente développera ou non une PVP. Le meilleur indice semble être le FI placentaire qui associe une sensibilité de 100% à une très bonne spécificité (85%) et une VPN de 100%. L'analyse des niveaux de gris et leur significativité histologique nous paraît être également une voie de recherche intéressante. C'est donc à notre connaissance la seule étude proposant une exploration en parallèle, pour tous les renseignements fournis par l'imagerie 3DPD, du placenta et du myomètre au premier trimestre de la grossesse et s'intéressant à la valeur prédictive de ces différents paramètres pour la survenue de pathologies vasculaires placentaires au sens large. Cette technique pourrait permettre de dépister de façon très précoce les patientes à risque de pré-éclampsie au sein de la population générale, et par voie de conséquence de mettre en place des traitements préventifs efficaces ainsi que de programmer une surveillance rapprochée et justifiée chez les patientes qui le nécessitent réellement.

Nous pensons que l'étude de la cohorte des patientes à haut risque amènera des résultats complémentaires et tout aussi intéressants.

Ce travail a été l'occasion de découvrir le milieu de la recherche, si différent de celui de la pratique clinique quotidienne. La stimulation intellectuelle que celui-ci offre vaut bien les difficultés rencontrées dans la réalisation de ce type d'étude prospective et multicentrique. Ceci nous incite à poursuivre plus loin dans cette voie, qui était initialement la raison de notre orientation vers les études médicales.

Références

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99.
2. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*2006 Jul;195(1):40-9.
3. Dyer JL, McMillen IC, Warnes KE, Morrison JL. No evidence for an enhanced role of endothelial nitric oxide in the maintenance of arterial blood pressure in the IUGR sheep fetus. *Placenta*2009 Aug;30(8):705-10.
4. ACOG technical bulletin. Hypertension in pregnancy. Number 219--January 1996 (replaces no. 91, February 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*1996 May;53(2):175-83.
5. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*1990 Nov;163(5 Pt 1):1691-712.
6. Perry IJ, Beevers DG. The definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*1994 Jul;101(7):587-91.
7. Redman CW, Jefferies M. Revised definition of pre-eclampsia. *Lancet*1988 Apr 9;1(8589):809-12.
8. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*2005 Feb;105(2):402-10.
9. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertens*1994 Jul;3(4):436-45.
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 Jan 15;142(2):159-67.
11. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*2001 Apr;97(4):533-8.
12. Goffinet F, Aboulker D, Paris-Llado J, Bucourt M, Uzan M, Papiernik E, et al. Screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised controlled trial. *BJOG*2001 May;108(5):510-8.
13. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol*1998 Nov;105(11):1177-84.
14. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol*2008 Aug;32(4):274-80.
15. Anastasiadis P, Tsikouras P, Galazios G, Liberis V, Grapsas X, Koutlaki N, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: risk factors and epidemiologic analysis. *Clin Exp Obstet Gynecol*2007;34(3):154-8.
16. 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 Jun 1;147(11):1062-70.

17. Schieve LA, Handler A, Hershow R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health*1994 Mar;84(3):405-10.
18. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol*2006 Apr;194(4):921-31.
19. Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol Rev*1997;19(2):218-32.
20. Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol*2005 Aug;15(7):475-82.
21. Tilton Z, Hodgson MI, Donoso E, Arteaga A, Rosso P. Complications and outcome of pregnancy in obese women. *Nutrition*1989 Mar-Apr;5(2):95-9.
22. Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol*1999 Oct;94(4):543-50.
23. Rosenberg TJ, Garbers S, Lipkind H, Chiasson MA. Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: differences among 4 racial/ethnic groups. *Am J Public Health*2005 Sep;95(9):1545-51.
24. de Maat MP, de Groot CJ. Thrombophilia and pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost*2011 Mar;37(2):106-10.
25. Rath W. Pre-eclampsia and inherited thrombophilia: a reappraisal. *Semin Thromb Hemost*2011 Mar;37(2):118-24.
26. Best LG, Dorsam ST, Nadeau M, Burd L, Anderson CM. Genetic thrombophilia variants and risk for preeclampsia among American Indians. *Hypertens Pregnancy*2009 Feb;28(1):85-94.
27. de Vries JI, Kist WJ, Hague WM. Confounded thrombophilia studies in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*2009 Nov;201(5):e11-2; author reply e2.
28. Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, Grandone E, Venturini P, Tiscia GL, et al. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*2009 Jan;200(1):46 e1-5.
29. Kahn SR, Platt R, McNamara H, Rozen R, Chen MF, Genest J, Jr., et al. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol*2009 Feb;200(2):151 e1-9; discussion e1-5.
30. Sibai BM. Thrombophilia and severe preeclampsia: time to screen and treat in future pregnancies? *Hypertension*2005 Dec;46(6):1252-3.
31. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*1994 Mar;83(3):357-61.
32. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*2005 Sep;193(3 Pt 2):965-72.
33. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med*2001 Mar 22;344(12):867-72.

34. Bernard N, Giguere Y. Genetics of preeclampsia: what are the challenges? *J Obstet Gynaecol Can*2003 Jul;25(7):578-85.
35. Morgan T, Ward K. New insights into the genetics of preeclampsia. *Semin Perinatol*1999 Feb;23(1):14-23.
36. Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer A, Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet*2007 Jan;120(5):607-12.
37. Abi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, Suki R, Frankowski RF, Willmore LJ. A case-control evaluation of treatment efficacy: the example of magnesium sulfate prophylaxis against eclampsia in patients with preeclampsia. *J Clin Epidemiol*1997 Apr;50(4):419-23.
38. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA*1991 Jul 10;266(2):237-41.
39. Dekker G, Robillard PY, Roberts C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J Reprod Immunol*2011 May;89(2):126-32.
40. Robillard PY, Dekker GA, Hulsey TC. Revisiting the epidemiological standard of preeclampsia: primigravidity or primipaternity? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*1999 May;84(1):37-41.
41. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ*1998 May 2;316(7141):1343-7.
42. Alexander S. On the prevention of preeclampsia: nutritional factors back in the spotlight? *Epidemiology*2002 Jul;13(4):382-3.
43. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk of gestational hypertension in relation to folic acid supplementation during pregnancy. *Am J Epidemiol*2002 Nov 1;156(9):806-12.
44. Olsen SF, Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ*2002 Feb 23;324(7335):447.
45. Hansen JP. Older maternal age and pregnancy outcome: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*1986 Nov;41(11):726-42.
46. Seidman DS, Samueloff A, Mor-Yosef S, Schenker JG. The effect of maternal age and socioeconomical background on neonatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet*1990 Sep;33(1):7-12.
47. Innes KE, Marshall JA, Byers TE, Calonge N. A woman's own birth weight and gestational age predict her later risk of developing preeclampsia, a precursor of chronic disease. *Epidemiology*1999 Mar;10(2):153-60.
48. Irwin DE, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, St Andre KA. The risk of pregnancy-induced hypertension: black and white differences in a military population. *Am J Public Health*1994 Sep;84(9):1508-10.
49. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Risk factors for preeclampsia in nulliparous women in distinct ethnic groups: a prospective cohort study. *Obstet Gynecol*1998 Aug;92(2):174-8.
50. Lindqvist PG, Marsal K. Moderate smoking during pregnancy is associated with a reduced risk of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*1999 Sep;78(8):693-7.

51. Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of cigarette smoking on the risk of preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Epidemiol*1989 Nov;130(5):950-7.
52. Stone CD, Diallo O, Shyken J, Leet T. The combined effect of maternal smoking and obesity on the risk of preeclampsia. *J Perinat Med*2007;35(1):28-31.
53. Moore LG, Hershey DW, Jahnigen D, Bowes W, Jr. The incidence of pregnancy-induced hypertension is increased among Colorado residents at high altitude. *Am J Obstet Gynecol*1982 Oct 15;144(4):423-9.
54. Haelterman E, Marcoux S, Croteau A, Dramaix M. Population-based study on occupational risk factors for preeclampsia and gestational hypertension. *Scand J Work Environ Health*2007 Aug;33(4):304-17.
55. Landsbergis PA, Hatch MC. Psychosocial work stress and pregnancy-induced hypertension. *Epidemiology*1996 Jul;7(4):346-51.
56. 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 Jun;43(2):147-52.
57. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol*2008 Jun;32(3):161-5.
58. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol*2006 Jun;49(2):228-35.
59. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol*1998 Dec;92(6):1044-55.
60. Evain-Brion D, Malassine A. Le placenta humain. 2010:91-107.
61. Ghiglione S, Pottecher J, Tsatsaris V, Mignon A. Prééclampsie et éclampsie : données actuelles. *Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007*2007:205-15.
62. Pottecher J, Luton D. *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.*: Elsevier Paris; 2009.
63. Pottecher T, Luton D, Zupan V, Collet M. *Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie Recommandations formalisées d'experts communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN 2009.*
64. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*2011 Apr;204(4):288-300.
65. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG*2008 Sep;115(10):1250-5.
66. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG*2003 Jan;110(1):27-32.
67. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol*2007 Jun;196(6):514 e1-9.
68. Tsatsaris A, Malassine A, Fournier T, Handschuh K, Schaaps JP, Foidart JM, et al. *Placenta Humain. EMC (Elsevier SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-005-A-102006.*
69. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. [Pathophysiology of preeclampsia]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*2008 Feb;37(1):16-23.

70. Tsatsaris V, Goffin F, Foidart JM. Circulating angiogenic factors and preeclampsia. *N Engl J Med*2004 May 6;350(19):2003-4; author reply -4.
71. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*1994 Aug;101(8):669-74.
72. Redman CW. Current topic: pre-eclampsia and the placenta. *Placenta*1991 Jul-Aug;12(4):301-8.
73. Graham CH, McCrae KR. Altered expression of gelatinase and surface-associated plasminogen activator activity by trophoblast cells isolated from placentas of preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*1996 Sep;175(3 Pt 1):555-62.
74. Mulhaupt HA, Mazar A, Cines DB, Warhol MJ, McCrae KR. Expression of urokinase receptors by human trophoblast. A histochemical and ultrastructural analysis. *Lab Invest*1994 Sep;71(3):392-400.
75. Pang ZJ, Xing FQ. Expression profile of trophoblast invasion-associated genes in the pre-eclamptic placenta. *Br J Biomed Sci*2003;60(2):97-101.
76. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*2003 Jul;69(1):1-7.
77. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*1997 May 1;99(9):2152-64.
78. Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, Gassmann M, Lye SJ, Kuliszewski M, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta(3). *J Clin Invest*2000 Mar;105(5):577-87.
79. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta*2000 Mar-Apr;21 Suppl A:S25-30.
80. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science*1997 Sep 12;277(5332):1669-72.
81. Heazell AE, Lacey HA, Jones CJ, Huppertz B, Baker PN, Crocker IP. Effects of oxygen on cell turnover and expression of regulators of apoptosis in human placental trophoblast. *Placenta*2008 Feb;29(2):175-86.
82. Huppertz B, Kadyrov M, Kingdom JC. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol*2006 Jul;195(1):29-39.
83. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, McMaster M, Bass K, Chun SH, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol*1997 Dec;151(6):1809-18.
84. Craven CM, Morgan T, Ward K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta*1998 May;19(4):241-52.
85. Zhou Y, Bellingard V, Feng KT, McMaster M, Fisher SJ. Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C. *Dev Biol*2003 Nov 1;263(1):114-25.

86. Zygmunt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, Kunzi-Rapp K, Munstedt K, Rao CV, et al. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J Clin Endocrinol Metab*2002 Nov;87(11):5290-6.
87. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med*1999 Dec;222(3):222-35.
88. Redman CW, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta*2000 Sep;21(7):597-602.
89. Hung TH, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res*2002 Jun 28;90(12):1274-81.
90. Powers RW, Catov JM, Bodnar LM, Gallaher MJ, Lain KY, Roberts JM. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia and risk of adverse pregnancy outcome. *Reprod Sci*2008 Apr;15(4):374-81.
91. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab*2003 Nov;88(11):5555-63.
92. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*2003 Mar;111(5):649-58.
93. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Melderis I, Donders GG. Placental pathology in fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*2010 Mar;155(1):36-40.
94. Arroyo JA, Winn VD. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta. *Semin Perinatol*2008 Jun;32(3):172-7.
95. Cetin I, Antonazzo P. The role of the placenta in intrauterine growth restriction (IUGR). *Z Geburtshilfe Neonatol*2009 Jun;213(3):84-8.
96. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prospective controlled study of early antiplatelet therapy in prevention of preeclampsia. *Adv Nephrol Necker Hosp*1986;15:87-94.
97. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*2007 May 26;369(9575):1791-8.
98. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ*2001 Feb 10;322(7282):329-33.
99. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension*2005 Jan;45(1):86-91.
100. Middeldorp S. Low-molecular-weight heparin to prevent pre-eclampsia: there is no evidence and potential harm. *Neth J Med*2004 Mar;62(3):69-70.
101. Sergio F, Maria Clara D, Gabriella F, Giorgia S, Sara De C, Giancarlo P, et al. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertens Pregnancy*2006;25(2):115-27.
102. Briley AL, Poston L, Shennan AH. Vitamins C and E and the prevention of preeclampsia. *N Engl J Med*2006 Sep 7;355(10):1065-6; author reply 6.

103. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*2008(1):CD004227.
104. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med*2006 Apr 27;354(17):1796-806.
105. Astrup A. Calcium reduces risk of pre-eclampsia. *Lancet*2010 Dec 11;376(9757):1986; author reply -7.
106. Jain S, Sharma P, Kulshreshtha S, Mohan G, Singh S. The role of calcium, magnesium, and zinc in pre-eclampsia. *Biol Trace Elem Res*2010 Feb;133(2):162-70.
107. Sibai BM. Calcium supplementation during pregnancy reduces risk of high blood pressure, pre-eclampsia and premature birth compared with placebo? *Evid Based Med*2011 Apr;16(2):40-1.
108. Cetin A, Yurtcu N, Guvenal T, Imir AG, Duran B, Cetin M. The effect of glyceryl trinitrate on hypertension in women with severe preeclampsia, HELLP syndrome, and eclampsia. *Hypertens Pregnancy*2004;23(1):37-46.
109. Lees C, Valensise H, Black R, Harrington K, Byiers S, Romanini C, et al. The efficacy and fetal-maternal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate in the prophylaxis of pre-eclampsia and its complications: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*1998 Nov;12(5):334-8.
110. Meher S, Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*2007(2):CD006490.
111. Meher S, Duley L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*2006;3:CD006065.
112. Meher S, Duley L. Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*2006(2):CD005939.
113. Vollebregt KC, van der Wal MF, Wolf H, Vrijkotte TG, Boer K, Bonsel GJ. Is psychosocial stress in first ongoing pregnancies associated with pre-eclampsia and gestational hypertension? *BJOG*2008 Apr;115(5):607-15.
114. Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*2010 Jun;35(6):662-70.
115. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*2008 Nov;32(6):732-9.
116. Foidart JM, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*2010 Jun;35(6):680-7.
117. Vignal P. Angiographie par couplage de l'écho 3D au Doppler puissance: 3D-power Doppler angiography (3D-PDA). Application clinique en gynécologie. *Imagerie de la Femme*2009 23/07/2009;19.
118. Martins WP, Raine-Fenning NJ, Ferriani RA, Nastri CO. Quantitative three-dimensional power Doppler angiography: a flow-free phantom experiment to evaluate the

relationship between color gain, depth and signal artifact. *Ultrasound Obstet Gynecol*2010 Mar;35(3):361-8.

119. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, et al. Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-dimensional power Doppler angiography: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol*2008 Sep;32(4):551-9.

120. Schulten-Wijman MJ, Struijk PC, Brezinka C, De Jong N, Steegers EA. Evaluation of volume vascularization index and flow index: a phantom study. *Ultrasound Obstet Gynecol*2008 Sep;32(4):560-4.

121. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, et al. Determining the relationship between three-dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol*2008 Sep;32(4):540-50.

122. Merce LT, Barco MJ, Bau S. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional power Doppler. *J Perinat Med*2004;32(3):228-33.

123. Zalud I, Shaha S. Evaluation of the utero-placental circulation by three-dimensional Doppler ultrasound in the second trimester of normal pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*2007 Apr;20(4):299-305.

124. Guiot C, Gaglioti P, Oberto M, Piccoli E, Rosato R, Todros T. Is three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the assessment of placental perfusion in normal and growth-restricted pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol*2008 Feb;31(2):171-6.

125. Hata T, Tanaka H, Noguchi J, Hata K. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta. *Placenta*2011 Feb;32(2):105-15.

126. Nowak PM, Nardoza LM, Araujo Junior E, Rolo LC, Moron AF. Comparison of placental volume in early pregnancy using multiplanar and VOCAL methods. *Placenta*2008 Mar;29(3):241-5.

127. Morel O, Pachy F, Chavatte-Palmer P, Bonneau M, Gayat E, Laigre P, et al. Correlation between uteroplacental three-dimensional power Doppler indices and true uterine blood flow: evaluation in a pregnant sheep model. *Ultrasound Obstet Gynecol*2010 Nov;36(5):635-40.

128. Morel O, Grange G, Fresson J, Schaaps JP, Foidart JM, Cabrol D, et al. Vascularization of the placenta and the sub-placental myometrium: feasibility and reproducibility of a three-dimensional power Doppler ultrasound quantification technique. A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*2010 Feb;24(2):284-90.

129. Costa J, Rice H, Cardwell C, Hunter A, Ong S. An assessment of vascularity and flow intensity of the placenta in normal pregnancy and pre-eclampsia using three-dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med*2010 Aug;23(8):894-9.

130. Noguchi J, Hata K, Tanaka H, Hata T. Placental vascular sonobiopsy using three-dimensional power Doppler ultrasound in normal and growth restricted fetuses. *Placenta*2009 May;30(5):391-7.

131. Hafner E, Metzenbauer M, Dillinger-Paller B, Hoefinger D, Schuchter K, Sommer-Wagner H, et al. Correlation of first trimester placental volume and second trimester uterine artery Doppler flow. *Placenta*2001 Sep-Oct;22(8-9):729-34.

132. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*2008 Jun;138(2):147-51.
133. de Paula CF, Ruano R, Campos JA, Zugaib M. Quantitative analysis of placental vasculature by three-dimensional power Doppler ultrasonography in normal pregnancies from 12 to 40 weeks of gestation. *Placenta*2009 Feb;30(2):142-8.
134. Hafner E, Metzenbauer M, Stumpflen I, Waldhor T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta*2010 Sep;31(9):756-63.
135. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta*2011 Mar;32(3):230-4.
136. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Arduini D. Effects of maternal cigarette smoking on placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler ultrasonography at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*2009 Apr;200(4):415 e1-5.
137. Merce LT, Barco MJ, Alcazar JL, Sabatel R, Troyano J. Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy and early pregnancy loss assessed by 3-dimensional power Doppler angiography. *Am J Obstet Gynecol*2009 Mar;200(3):315 e1-8.
138. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. Placental vascularization measured by three-dimensional power Doppler ultrasound at 11 to 13 + 6 weeks' gestation in normal and aneuploid fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*2007 Sep;30(3):259-62.
139. Araujo Junior E, Nardoza LM, Nowak PM, Rolo LC, Guimaraes Filho HA, Moron AF. Three-dimensional power Doppler placental vascularisation indices in early pregnancy: a pilot study. *J Obstet Gynaecol*2011 May;31(4):283-5.
140. Schaaps JP, Thoumsin H, Hustin J, Foidart JM. Physiologie placentaire. *Encycl Méd Chir (Elsevier Paris) Gynécologie/Obstétrique*; 1998, 20p. p. 5-005-A-10.
141. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between Week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn*2011 Apr;31(4):367-71.
142. Bozkurt N, Basgul Yigiter A, Gokaslan H, Kavak ZN. Correlations of fetal-maternal outcomes and first trimester 3-D placental volume/3-D power Doppler calculations. *Clin Exp Obstet Gynecol*2010;37(1):26-8.
143. Hafner E, Metzenbauer M, Hofinger D, Munkel M, Gassner R, Schuchter K, et al. Placental growth from the first to the second trimester of pregnancy in SGA-foetuses and pre-eclamptic pregnancies compared to normal foetuses. *Placenta*2003 Apr;24(4):336-42.
144. Hafner E, Metzenbauer M, Hofinger D, Stonek F, Schuchter K, Waldhor T, et al. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol*2006 Jun;27(6):652-7.
145. Dar P, Gebb J, Reimers L, Bernstein PS, Chazotte C, Merkatz IR. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*2010 Sep;203(3):238 e1-7.

146. Pomorski M, Zimmer M, Florjanski J, Michniewicz J, Wiatrowski A, Fuchs T, et al. Comparative analysis of placental vasculature and placental volume in normal and IUGR pregnancies with the use of three-dimensional Power Doppler. *Arch Gynecol Obstet*2011 Jul 9.
147. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Capece A, Arduini D. First-trimester placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein a levels. *J Ultrasound Med*2009 Dec;28(12):1615-22.
148. Lam P, Raine-Fenning N, Cheung L, Haines C. Three-dimensional ultrasound features of the polycystic ovary in Chinese women. *Ultrasound Obstet Gynecol*2009 Aug;34(2):196-200.
149. Lam PM, Johnson IR, Raine-Fenning NJ. Three-dimensional ultrasound features of the polycystic ovary and the effect of different phenotypic expressions on these parameters. *Hum Reprod*2007 Dec;22(12):3116-23.
150. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*2008 Mar 11;178(6):701-11.
151. Giguere Y, Charland M, Bujold E, Bernard N, Grenier S, Rousseau F, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem*2010 Mar;56(3):361-75.

VU

NANCY, le 13 septembre 2011

Le Président de Thèse

Professeur P. JUDLIN

NANCY, le 13 septembre 2011

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 3730

NANCY, le 16/09/2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectif : L'objectif de l'étude était de confirmer l'hypothèse d'une hypoperfusion placentaire au premier trimestre chez les femmes qui développent secondairement une pathologie vasculaire placentaire (PVP).

Matériels et Méthode : L'acquisition des volumes utéro-placentaires a été réalisée de façon prospective chez 67 patientes à bas risque, entre 11 et 14 SA au moyen d'une sonde abdominale 3D et de l'angiographie par Doppler puissance. Grâce au logiciel VOCAL, il a été permis de quantifier, de façon distincte, la vascularisation placentaire et myométriale. Les valeurs obtenues chez les patientes ayant développé une PVP ont été comparées à celles des patientes avec issue de grossesse favorable.

Résultats : Six patientes ont développé une PVP. Les 3 indices Doppler 3D (VI, FI et VFI) étaient significativement diminués chez les patientes ayant développé une PVP, au niveau placentaire ($p < 0.01$) tandis que pour le myomètre, seuls les VI et VFI étaient significativement abaissés ($p < 0.05$). En revanche, les volumes placentaires n'étaient pas différents.

Conclusion : Les indices de vascularisation utéro-placentaire sont significativement diminués dès le premier trimestre. Cette technique pourrait être un moyen d'améliorer le dépistage en début de grossesse des patientes à haut risque au sein de la population générale et donc de proposer des thérapeutiques préventives précoces.

TITRE EN ANGLAIS

“Quantification of the utero-placental volume and vascularization with 3D Power Doppler during the first trimester: Can we detect women at risk for future preeclampsia?
A prospective and multicentric cohort study.”

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2011

MOTS CLEFS : Doppler 3D, Pré-éclampsie, Placenta, Myomètre, Premier trimestre.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex