



HAL
open science

Evaluation de la perfusion placentaire : approche par IRM de perfusion sur modèle animal

Matthieu Dap

► **To cite this version:**

Matthieu Dap. Evaluation de la perfusion placentaire : approche par IRM de perfusion sur modèle animal. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297660

HAL Id: hal-03297660

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297660>

Submitted on 23 Jul 2021

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-thesesexercice-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 l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

—

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Matthieu DAP

le 11 janvier 2019

Evaluation de la perfusion placentaire: approche par IRM de perfusion sur modèle animal

—

Membres du jury :

M. le Professeur Olivier MOREL

Président du jury

M. le Professeur Philippe JUDLIN

Juge

M. le Professeur Jacques FELBLINGER

Juge

M. le Docteur Didier MENZIES

Juge

M^{me} le Docteur Charline BERTHOLDT

Juge et directrice de thèse



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de médecine:
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Emile de
LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard
FIEVE - Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN Gérard
HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE -
Henri LAMBERT
Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre
LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves
MARTINET Pierre MATHIEU Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER -
Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD -
François PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques
ROLAND
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON -
Danièle SOMMELET Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul
VERT - Hervé VESPIGNANI
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François
KOHLER

Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

2^e sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie
CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM
TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

3^e sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian
RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur
Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

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

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

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

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2° sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^e sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^e sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^e sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5^e sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

À notre Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Olivier MOREL

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Gynécologie Obstétrique

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et de juger le travail que vous nous avez confié.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée dans tous nos projets depuis le début de notre internat.

Nous espérons que notre investissement sera à la hauteur de vos attentes.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Gynécologie Obstétrique

Vous nous faites l'honneur de participer à cette thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions sincèrement pour votre disponibilité et vos conseils au cours de notre formation.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Radiologie et d'Imagerie Médicale

Vous nous faites l'honneur de participer à cette thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions sincèrement pour votre accueil au sein de votre unité de recherche ainsi que pour votre disponibilité.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Didier MENZIES

Docteur en Anatomopathologie

Vous nous faites l'honneur de participer à cette thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions sincèrement pour votre accueil au sein de votre service et pour votre enseignement.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

À notre Juge et Directeur de thèse,

Madame le Docteur Charline BERTHOLDT,

Docteur en Gynécologie Obstétrique

Tu me fais l'honneur de diriger et juger mon travail.

Je te remercie infiniment pour la qualité et la rigueur de ton encadrement et cela depuis plusieurs années.

Je souhaite que ce travail soit le début d'une longue collaboration.

A toutes les personnes qui ont participées à ma formation je dédie cette thèse :

Aux équipes de la Maternité Régionale de Nancy

A tous les médecins de la maternité, externe vous m'avez donné envie de choisir cette spécialité, aujourd'hui en fin d'internat je ne regrette pas ce choix.

A toutes les sages-femmes avec qui j'ai pu travailler, en particulier Sandrine Caudal avec qui j'ai fait mon premier accouchement « à quatre mains ».

A l'ensemble des IBODE, IADE, AP, ASH, et secrétaires sans qui nous ne pourrions rien.

Aux équipes du service d'échographie : merci pour votre enseignement aussi bien pratique que théorique.

Aux équipes du laboratoire de fœtopathologie : merci pour vos enseignements dans cette belle discipline et l'ambiance chaleureuse du service.

Aux équipes de l'unité Inserm U1254 – laboratoire IADI

En particulier : Marine Beaumont, Claire Schaaf, Agnès Basile, Aboubacker Cherifi, Marc Fauvel et Ernesto Palmero Soler. Merci pour votre encadrement, soutien et aide dans le développement de nos travaux. J'espère poursuivre avec vous les travaux débutés lors nos Master 2.

Merci également à Gaëlle Ambroise, Magalie Lecuyer, Laureline Simon, Ikrame Ramdhani, Maryam Remdane, Rémi Pillot et Théo Albert pour leur aide dans les manip et dans le post traitement des données.

Aux équipes de l'unité PEPPS de l'INRA à Jouy-en-Josas

En particulier : Pascale Chavatte-Palmer, Anne Tarrade et Michèle Dahirel.
J'espère poursuivre avec vous les collaborations commencées il y a plusieurs années.

Aux équipes de la maternité Necker Enfants Malades

Aux équipes de la Maternité Bel-Air de Thionville

Aux équipes de la Maternité de Metz-Mercy

Aux équipes du service de chirurgie infantile viscérale du CHRU de Nancy

Aux équipes du service de chirurgie viscérale du Centre Hospitalier Saint-Charles de Saint-Dié-des-Vosges

A mes chefs de clinique et mes co-internes :

A Hélène Minebois, ton courage et tes qualités professionnelles forcent mon admiration. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec Clémentine.

A Charline Bertholdt, au-delà des remerciements formels du début de cette thèse et de la collaboration scientifique, je ne pense sincèrement que je n'aurai pas commencé (ni terminé) ce travail sans toi. Tu es un exemple pour moi.

A Julie Poujois et Julien Rouche, mon internat aurait été bien fade sans vous : « et merci ! ».

A Mikael Agopianz, tes conseils avisés me sont précieux.

A mes collègues dont j'ai eu le plaisir de célébrer les mariages : Christelle Link, Amandine Lemaner et Laure Tomczyk, en attendant ceux de l'été 2019.

Aux internes de la promotion 2013 : Manuel Gomes-David, Laetitia Honoré-Rougé, Delphine Cordary, Mathilde Marnat et Lucile André. Que de chemin parcouru !

A Aude Secondé, Pauline Baermann, Ariane Thouveny, Anaïs De Souza, Sophie Harter, Sophie Gisbert, Anne-Claire Chabot, Claire Barthès, Matthieu Chamagne, Ronan Callec, Arthur Lerebours, co-internes puis chefs vous m'avez appris énormément, merci.

A ma famille et mes amis, sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui :

A mes parents, je vous dois ce que je suis. Je souhaite être un aussi bon médecin que vous. Merci pour votre soutien.

A mes sœurs Cécile et Pauline.

A mes grands-parents, présents physiquement ou dans mon cœur. Merci pour l'exemple de rigueur et de travail que vous m'avez donné.

A Jonathan, merci pour ta présence à mes côtés et ton soutien quotidien.

A Hélène Rossinot, notre rencontre a probablement changé ma vie. Je suis fier du médecin que tu es devenue.

A Romaric, je ne suis pas très doué pour dire ce que je pense quand il est temps, en témoigne ces remerciements que j'aurai eu décidément beaucoup de mal à écrire. Il y a peu de jour où je ne pense pas à toi, encore moins aujourd'hui.

A mes amis de la faculté, des bancs de la fac à nos week-end retrouvailles dans les Vosges... Je suis heureux de vous voir épanouis dans vos vies et votre travail : Edouard, Morgane, Anaïs S., Clémence, Emeline R., Manon, Linda, Fanny, Claire, Charles-Henry, Gauthier, Anaïs P., Emeline B., Laure, Marion, Hélène, Nicolas, Hannah,... et tous les + 1 et les enfants !

A Laurent Hénart, les responsabilités que tu m'as confiées me permettent d'avoir un équilibre entre ma vie professionnelle et mon engagement citoyen à tes côtés. Merci pour ta confiance.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis 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. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 jamais 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 déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

LISTES DES TABLES ET FIGURES	19
LISTE DES ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION	20
1. LE RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN (RCIU)	21
1.1. Définitions et conséquences.....	21
1.2. Problématique du dépistage des fœtus atteints de RCIU.....	22
2. MODELES ANIMAUX DE RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN	23
2.1. Problématique de la recherche sur la femme enceinte et intérêt des modèles animaux.....	23
2.2. Considérations générales dans le critère de choix d'un modèle animal.....	24
2.3. Choix du modèle lapin.....	25
2.4. Modèles d'induction d'un RCIU.....	25
3. PROBLEMATIQUE	28
3.1. Le modèle de Wigglesworth: une interprétation limitée ?.....	28
3.2. Caractérisation du modèle à l'aide de l'IRM de perfusion.....	29
3.3. Définition de la problématique.....	31
ARTICLE	32
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	44
BIBLIOGRAPHIE	46

LISTES DES TABLES ET FIGURES

Figure 1 : Schéma du modèle restriction vasculaire par ligature de l'artère utérine chez le rat.	27
Figure 2 : Schéma d'une courbe d'évolution du produit de contraste dans le temps ainsi que les différents paramètres semi-quantitatifs pouvant être obtenus.....	30
Figure 3 : Coupe IRM coronale T1 avec injection de gadolinium d'une lapine gestante à G28 avant et après sélection des ROI au niveau des placentas.....	31
Figure 4 : Flowchart of the study.	38
Table 1 : Comparison of perfusion parameters between control group and surgical ligated group.	39
Table 2 : Comparison of perfusion parameters between control group and surgical control group.	40
Table 3 : Comparison of perfusion parameters between surgical control group and surgical ligated group.	41

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AUC : Area Under the Curve

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

DCE-MRI : Dynamic Contrast Enhanced – Magnetic Resonance Imaging

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IUGR : Intra-Uterine Growth Restriction

MRI : Magnetic Resonance Imaging

ROI : Region Of Interest

TTP : Time To Peak

INTRODUCTION

1. Le Retard de croissance intra-utérin (RCIU)

1.1. Définitions et conséquences

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) se définit, selon les recommandations du CNGOF de 2013, par un poids fœtal estimé inférieur au 3^{ème} percentile, associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique : arrêt ou infléchissement de la croissance (1).

Le RCIU est défini par une croissance fœtale moindre que celle attendue selon le potentiel génétique de croissance du fœtus, d'origine pathologique. Les étiologies des RCIU sont multiples : causes maternelles (pathologies auto-immunes, consommation de tabac, malformations utérines...), fœtales (infection, anomalies génétiques,...) ou placentaires. Les causes placentaires sont les plus fréquentes principalement par défaut de vascularisation utéro placentaire.

C'est également un problème de santé publique : son impact en termes de suivi de la grossesse, de pronostic fœtal et néonatal (détresse respiratoire, entérocolite ulcéro-nécrosante, mort fœtale *in utero*, ...) et donc de mort périnatale, mais également de pathologies à l'âge adulte (syndrome métabolique, obésité et pathologies cardiovasculaires) par rapport aux enfants eutrophes, en fait un sujet majeur de préoccupation en obstétrique (2–6). Ce phénomène de lien entre développement *in utero* et devenir à l'âge adulte est appelé programmation fœtale.

C'est donc un véritable enjeu tant dans la compréhension de sa physiopathologie que dans sa prise en charge.

1.2. Problématique du dépistage des fœtus atteints de RCIU

1.2.1. Limites actuelles du dépistage

Actuellement, le dépistage du RCIU se fait grâce à l'échographie bidimensionnelle (2D). Cette technique permet à la fois d'estimer le poids fœtal (par la réalisation de biométries fœtales) mais également d'évaluer le fonctionnement placentaire par l'étude des flux Doppler.

La sensibilité de cette technique est de l'ordre de 20% mais il n'existe actuellement aucune autre technique permettant d'estimer le poids fœtal avec une meilleure sensibilité. L'évaluation vasculaire par l'étude Doppler est une évaluation indirecte du fonctionnement placentaire et, là encore, il n'existe aucune technique d'évaluation directe du flux placentaire, permettant d'améliorer la sensibilité du dépistage du RCIU.

1.2.2. Perspectives en imagerie fonctionnelle placentaire

Plusieurs pistes sont à l'étude pour explorer la fonction placentaire : l'écho-angiographie 3D, et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) avec l'utilisation de différentes séquences. Ces nouvelles techniques pourraient permettre d'explorer la fonction placentaire (7).

2. Modèles animaux de retard de croissance intra-utérin

2.1. Problématique de la recherche sur la femme enceinte et intérêt des modèles animaux

Les modifications physiologiques de la grossesse et la présence du fœtus *in utero* rendent la recherche sur la femme enceinte plus compliquée aussi bien au niveau éthique que scientifique. Dans les protocoles de recherche, la femme enceinte est considérée comme « spécialement protégée » et de fait il s'agit d'un sujet sensible. Il est difficile de faire accepter à une patiente des examens invasifs, des prescriptions de médicaments dont les effets sont peu ou mal connus sur le devenir de son enfant. Il faut cependant noter qu'il n'a pas été retrouvé d'association entre une exposition à l'IRM et une répercussion sur le fœtus, notamment au premier trimestre (8). En revanche, l'injection de produit de contraste (Gadolinium) n'est a priori pas recommandée, quel que soit l'âge gestationnel, mais il n'existe pas de contre-indication formelle : le rapport bénéfice/risque de la réalisation de l'examen prime (8). Plusieurs équipes ont développé des chambres de perfusion placentaire *ex-vivo*, permettant d'étudier le passage de molécules au travers du placenta (9). Mais la recherche sur la vascularisation placentaire peut difficilement se faire *ex-utero*, tant les conditions à réunir (température, perfusion, contractions,...) sont difficiles à recréer. La recherche *in vitro* permet d'émettre des hypothèses mais les essais *in vivo* sur l'humain ou l'animal permettent de les vérifier et de faire avancer les connaissances.

2.2. Considérations générales dans le critère de choix d'un modèle animal

Les aspects anatomiques et physiologiques de la gestation chez l'animal, comparativement à l'homme, doivent être pris en compte pour faire le choix du modèle animal.

Les paramètres à prendre en compte sont les suivants (10):

- le type de placenta : celui de l'humain est hémio-di-chorial au premier trimestre de la gestation (comme le lapin) puis devient hémio-mono-chorial (comme le cochon d'inde ou les grands singes) au début du deuxième trimestre. Les placentas des ruminants et des cochons sont épithéliochoriaux et non invasifs donc peu intéressants pour répondre à la problématique des retards de croissance d'origine placentaire de l'humain.
- le type d'invasion trophoblastique : dans l'étude des phénomènes vasculaires placentaires un second paramètre est important : l'invasion trophoblastique. Elle est faible chez la plupart des rongeurs (rats et souris), et au contraire le cochon d'inde présente une invasion trophoblastique majeure dans le myomètre, semblable à celle de l'humain.
- la forme du placenta : le placenta humain est de forme discoïde comme ceux des grands singes et des rongeurs et contrairement aux ruminants comme les brebis par exemple.
- la durée de la gestation : une période de gestation courte (comme les rongeurs) permet d'augmenter rapidement le nombre de données, tandis qu'une gestation longue permet d'évaluer les effets d'une thérapie. Cela est également à mettre en regard avec le coût d'élevage des animaux sur une longue période.

2.3. Choix du modèle lapin

Au regard des caractéristiques recherchées, un animal semble particulièrement intéressant : le lapin. Le placenta du lapin est de type hémochorial comme celui de l'humain (11). Comme les primates, la croissance fœtale se déroule majoritairement dans la seconde moitié de la gestation grâce à l'augmentation des échanges fœto-maternels. Comme chez la femme, à la naissance, le ratio poids du placenta/poids du fœtus est de 1/5. La taille du lapin, comparée à celle d'autres animaux de laboratoire (souris, rat), permet l'accès à des techniques d'imageries, de chirurgie ou des prélèvements sanguins répétés. Le lapin est un modèle intéressant de par les similitudes qui existent entre son placenta et celui de l'humain mais aussi car sa courte période de gestation (31 jours), le grand nombre de fœtus par portées (2 à 6 par cornes utérines) qui permet d'augmenter rapidement le nombre de sujets. Enfin le lapin possède deux cornes utérines, permettant de réaliser un modèle (chirurgical par exemple) cas versus témoin facilement (12).

2.4. Modèles d'induction d'un RCIU

2.4.1. Création d'un RCIU vasculaire

Par stress maternel

Le stress maternel, par modification brutale de l'environnement (lumière, stress acoustique) permet d'obtenir des RCIU mais sans modification de la vascularisation placentaire (13,14).

Modèles génétiques

De nombreux modèles d'animaux invalidés pour l'expression des gènes tels que ceux codant pour le récepteur de l'IGF-1 et 2 ou celui de l'insuline ont été publiés (15).

Modèles pharmacologiques

L'administration de L-Nitro-Arginine Methyl Ester (L-NAME), un inhibiteur de la NO-synthase, à des lapines gestantes permet d'obtenir des RCIU par insuffisance de vascularisation placentaire en diminuant significativement la densité des vaisseaux foetaux (16).

Modèles chirurgicaux

L'intérêt des modèles chirurgicaux est d'induire des RCIU d'origine vasculaire avec des phénomènes chroniques potentiellement comparables à ceux observés chez l'humain. La diminution des flux vasculaires peut se faire par embolisation, par ligature vasculaire ou par à la mise en place d'anneaux occlusifs (10). La méthode par ligature chirurgicale est de loin la plus fréquemment utilisée depuis la première description par Wigglesworth chez le rat en 1964 (17). Différents travaux ont été réalisés afin de définir un terme optimal de réalisation de la ligature vasculaire ainsi qu'un pourcentage de vaisseaux ligaturés afin d'obtenir des résultats les plus proches de la physiopathologie humaine (18,19). Comme chez l'humain, les fœtus ligaturés présentent des caractéristiques similaires en terme de modifications métaboliques (20). Les espèces à utérus bicornes ont l'avantage de permettre la réalisation de modèles cas versus témoin au sein du même animal comme le modèle développé par Wigglesworth.

2.4.2. Description du modèle « cas-contrôle » de RCIU dit de « Wigglesworth » (17)

En 1964, Wigglesworth publie un modèle cas versus contrôle de RCIU vasculaire chez le rat. A 17 jours de gestation (sur 22 jours au total), les rats sont anesthésiés, les deux cornes utérines sont extériorisées par laparotomie et une ligature de l'artère

utérine est pratiquée d'un seul côté. Ainsi la vascularisation de la corne ligaturée est diminuée et réduite au seul apport de l'artère ovarienne permettant d'obtenir une diminution significative du poids fœtal (figure 1). Au sein du même animal la corne controlatérale non ligaturée sert de témoin « sain ».

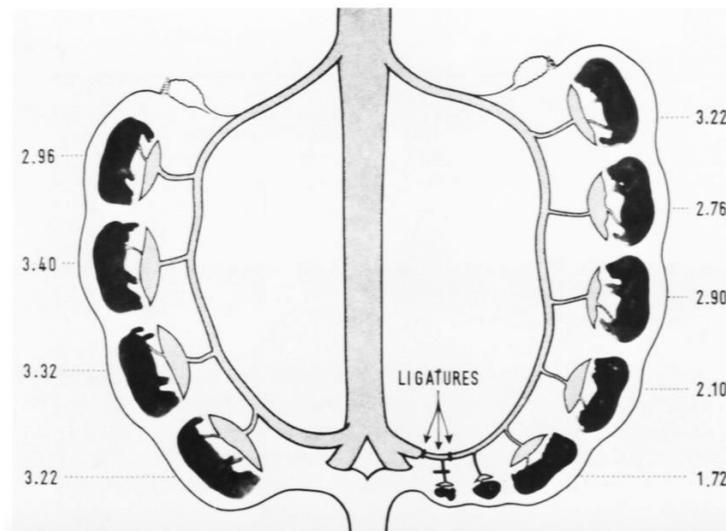


Figure 1 : Schéma du modèle de restriction vasculaire par ligature de l'artère utérine chez le rat permettant d'obtenir une diminution significative des poids fœtaux dans la corne ligaturée, la corne contro-latéral étant gardée saine comme contrôle (17).

3. Problématique

3.1. Le modèle de Wigglesworth: une interprétation limitée ?

Le modèle d'hypoperfusion placentaire développé par Wigglesworth chez le rat est attirant : il permet de réaliser une étude cas-témoin chez le même animal. Mais cela ne semble pas aussi simple.

Dès 1979, Kollée *et al.* posent la question de la validité de ce modèle (21). Les auteurs comparent trois groupes : rats opérés selon le modèle de Wigglesworth « corne opérée » et « corne controlatérale », rats non opérés « groupe contrôle » et un groupe de rats où seule une laparotomie est réalisée sans chirurgie « groupe placebo ». Les fœtus de la corne ligaturée étaient significativement plus petits que ceux de la corne controlatérale ($3,65g \pm 0,59$ Vs $4,51g \pm 0,39$ $p < 0.0005$), les poids des fœtus du groupe « placebo » était significativement plus faible que ceux du groupe contrôle ($4,36g \pm 0.37$ Vs $4,51g \pm 0.39$ $p < 0.05$) enfin il n'y avait pas de différences significatives entre les poids des fœtus entre groupes « placebo » et « corne controlatérale ». Les auteurs ont également dosé la glycémie des fœtus après la naissance. Les fœtus issus des groupes « placebo » présentaient une glycémie plus faible à 0 et 1 heure de vie par rapport au groupe « contrôle », indiquant un effet de la procédure sur le métabolisme fœtal.

Devant ces résultats les auteurs remettent en question la possibilité de comparer les fœtus des deux cornes au sein d'un même animal. Les auteurs concluent qu'il est préférable d'utiliser en groupe « contrôle » des fœtus issus du groupe « placebo » c'est-à-dire un animal ayant subi le stress d'une laparotomie et d'une anesthésie pour conserver la seule hypoperfusion par ligature comme différence entre les groupes.

Malgré les doutes sur la validité du modèle, plusieurs études ont utilisé la ligature cas-contrôle au sein du même animal afin de travailler sur la perfusion placentaire en IRM ou échographie (22–26).

3.2. Caractérisation du modèle à l'aide de l'IRM de perfusion

L'IRM est une technique intéressante qui peut fournir à la fois des informations anatomiques mais aussi fonctionnelles (27). Elle semble donc particulièrement indiquée dans l'étude de la fonction vasculaire placentaire. Différentes séquences IRM existent comme celle de perfusion (Dynamic Contrast-Enhanced- MRI) qui est le gold standard pour étudier la perfusion tissulaire.

Le terme « perfusion » se réfère à la distribution par le sang des organes lors de son passage au travers des vaisseaux. La perfusion est donc étroitement liée à l'apport en oxygène et nutriments des tissus. C'est donc logiquement que l'on cherche depuis longtemps à mesurer ce paramètre essentiel. Le DCE-MRI (Dynamic contrast-enhanced MRI) consiste en une injection intraveineuse de produit de contraste (effet T1) avec une acquisition des images IRM durant tout le temps de la procédure (dynamique). Cette technique de perfusion permet ainsi d'obtenir une cinétique du rehaussement du signal au niveau des tissus et ainsi d'extrapoler des paramètres hémodynamiques.

La prise de contraste obtenue sur les acquisitions dynamiques peut ensuite être analysée par plusieurs méthodes (28):

- Analyse qualitative (ou visuelle) : le principe repose sur la comparaison visuelle des images. Cette analyse est basée sur le principe qu'un tissu plus vascularisé (pour les tumeurs) présente un rehaussement de contraste plus rapide et plus intense qu'un tissu normalement vascularisé. Cette technique est utilisée dans l'analyse des tumeurs par exemple.

- Analyse semi-quantitative: A l'inverse de l'approche qualitative où l'évolution du rehaussement est effectuée de façon subjective, cette méthode utilise l'extraction de paramètres à partir de la courbe de rehaussement (l'intensité du signal en fonction du temps) (figure 2). Cette technique a été étudiée chez différents animaux : la souris, le primate non humain et le lapin (22,29,30) (figure 3). Les paramètres obtenus sont :
 - L'Arrival time : temps qui sépare le début de l'injection et le début du rehaussement tissulaire (en secondes).
 - Le Wash-in : pourcentage de rehaussement tissulaire en fonction du temps (%/min).
 - L'aire sous la courbe (AUC : Area Under the Curve) : c'est l'intégrale sous la courbe.
 - le Time-To-Peak (TTP) : temps entre le début du rehaussement tissulaire et son maximum (en secondes).

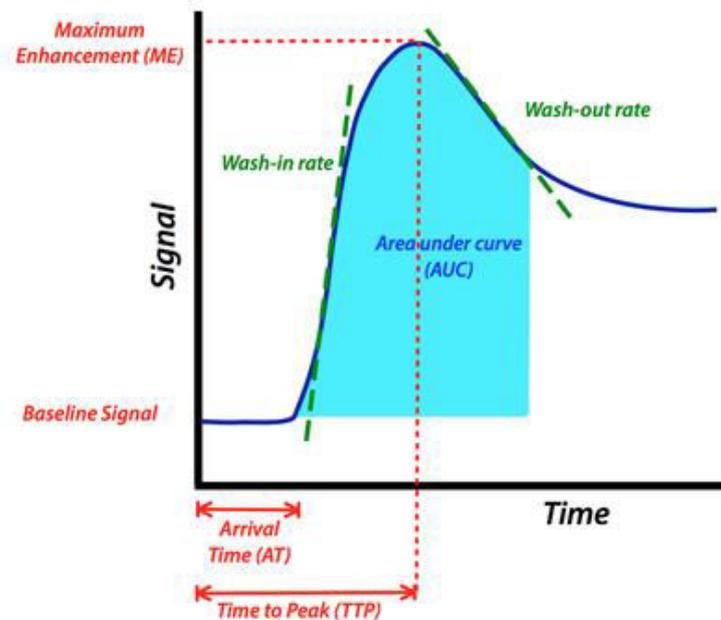


Figure 2 : Schéma d'une courbe d'évolution du produit de contraste dans le temps ainsi que les différents paramètres semi-quantitatifs pouvant être obtenus (31).

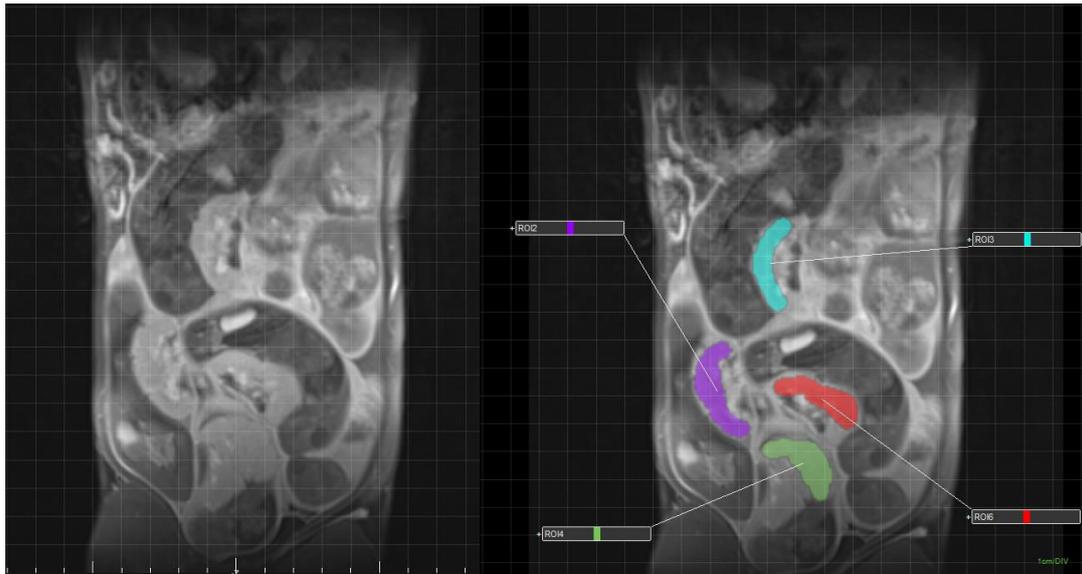


Figure 3 : Coupe IRM coronale T1 avec injection de gadolinium d'une lapine gestante à G28 avant et après sélection des ROI (Region Of Interest) au niveau des placentas.

- Analyse quantitative : contrairement aux deux approches précédentes, cette méthode consiste en une analyse pharmacocinétique basée sur une modélisation des tissus en un seul ou plusieurs compartiments (22,30,32).

3.3. Définition de la problématique

L'objectif principal de ce travail était de valider le modèle d'hypoperfusion placentaire aigue de Wigglesworth chez le lapin (c'est-à-dire la ligature d'une seule corne utérine cas versus contrôle) en utilisant l'IMR de perfusion.

L'objectif secondaire du travail était de définir les paramètres IRM les plus discriminants en cas d'hypoperfusion placentaire aigue.

ARTICLE

Investigation of Wigglesworth IUGR model using DCE-MRI

M. Dap ^{1,2}, O. Morel ^{1,2,4}, I. Ramdhani ⁴, P. Chavatte-Palmer ³, M. Beaumont ^{2,4}, C.

Bertholdt ^{1,2,4}

1. Obstetric and Fetal Medicine Unit, CHRU de Nancy, Nancy, France
2. IADI, Université de Lorraine, Inserm, Nancy, France.
3. UMR BDR, INRA, ENVA, Université Paris Saclay, Jouy-en-Josas, France.
4. CIC 1433 Innovation Technologique, CHRU Nancy, Université de Lorraine, Inserm, Nancy, France.

Introduction

Intra uterine growth restriction (IUGR) is a common pathology in pregnancy and is associated with perinatal morbidity and mortality but also pathology in adulthood (2,3,33). It is admitted that it is in majority due to utero-placental vascularization abnormalities but the pathogenesis is still poorly understood (34). Currently, no imaging technique allows the direct evaluation of placental perfusion in clinical routine (35). In the field of research in obstetrics especially, animal models are very needed to develop new imaging techniques and also to develop and test new treatments for IUGR. Consequently, several model of IUGR have already been developed.

Surgical model of vascular restriction seems to be the closest way to mimic the pathophysiological phenomenon (36). Wigglesworth described a model of case/control IUGR by unilateral uterine artery ligation in the rat (17). The Wigglesworth's model is widely used to validate MR sequences or ultrasonography developments (25,37). However, the validity of this model was questioned by only one team and they concluded that the unoperated horn should not be used as a control one, probably because the surgical procedure may alter the healthy status of the fetuses (21).

Dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) is the gold standard technique to investigate tissue perfusion and capillary permeability (38). DCE-MRI involves the follow-up of an intravenous magnetic resonance contrast agent during its passage through the tissue using T1-weighted images. This technique could be an interesting tool to characterized the Wigglesworth model and better understand the physiopathological mechanism involved in this IUGR model.

The main objective of this study was to investigate, using DCE-MRI, the effect of ligature on the placental perfusion in the Wigglesworth model compared to a physiological one. Secondary objective was to define the DCE-MRI parameters the most suitable to characterize placental hypoperfusion.

Methods

1. Ethical approval

All experiments were carried out in accordance with the recommendations of the International Guidelines (Principles for Biomedical Research involving Animals and in accordance with the European Convention on Animal Experimentation). This work includes two studies that were approved by National Ethics Committees on Animal Experiments (APAFiS n°7207 and n°3521).

2. Animal model

Experiments were performed on New Zealand white rabbit at 28 days of gestation. Pregnancy was obtained by artificial insemination which makes it possible to know exactly the gestational age.

2.1. VIDAL study

The first study (VIDAL - Apafis 3521) was performed from November 2015 to April 2016 on animals with placental hypoperfusion surgically induced at 28 days of gestation. Based on the surgical technique of the intra-uterine growth restriction model, as firstly described by Wigglesworth in 1964, we have performed a selective ligation of a part (1/3) of the uteroplacental vessels in order to induce an acute vascular restriction. The ligation was performed in only one horn to keep the other as a control (17). Surgery was performed under general anesthesia induced by intramuscular injections of Ketamine 0,11mL/kg, and Xylazine 0,05mL/kg followed by gas anesthesia with Isoflurane (5% for induction and 2.5% for infusion). A median laparotomy was performed and the externalization of the two horns was required to make it possible the selective ligation. The pain was managed by an intramuscular injection of Butorphanol 0.05mL/kg.

Fetuses from this study were included in two groups: “Surgical Control” group for the ones in the control horn and “Surgical Ligated” group for the ones in the ligated horn.

Animals were euthanized by an intravenous injection of 10mL of pentobarbital immediately after the MR acquisitions.

2.2. IMPALA study

The second study (IMPALA - Apafis 7207) was performed from January to April 2017 on animals without any surgery, in “physiological” conditions. All the animals from this study were included in the “Control” group.

Animals were euthanized by an intravenous injection of 10mL of pentobarbital immediately after the MR acquisitions.

3. MR Imaging

MR acquisitions were performed under general anesthesia and animals were monitored with pulse oximetry during all the procedures. Imaging procedure was performed with animals in ventral position in a knee coil.

3.1. VIDAL study

MR imaging was performed in a 3T scanner (Signa HDxt, GE Healthcare, USA). Imaging procedures were performed with animals in ventral position in a knee coil. The protocol included a 14 minute-long dynamic T1-weighted acquisition (3D-SPRG sequence, TE/TR=1.6/3.4ms, Flip Angle=10, voxel size=0.4x0.4x2mm³, temporal resolution=21s) with an injection of 0.1mmol/kg of gadolinium (Dotarem®, Guerbet, France).

3.2. IMPALA study

MR imaging was performed in a 3T scanner (Prisma, Siemens, Deutschland). The protocol included a 16 minute-long dynamic T1-weighted acquisition splitted in two sequences: 1) 3D-turboflash sequence (TWIST), TE/TR=1.1/4.6ms, Flip Angle=30, voxel size=1.25x1.25x1mm³, temporal resolution=1.4s and 2) 3D-turboflash sequence, TE/TR=1.1/4.3ms, Flip Angle=30, voxel size=1.25x1.25x1mm³, temporal resolution=27s, with an injection of 0.1mmol/kg of gadolinium (Dotarem®, Guerbet, France).

4. Post processing

For each fetus, the placenta was encompassed on three consecutive slides to extract the contrast enhancement curve. Intensity-time curve post-processing was performed using ORS Visual[®] Software (Montreal, Quebec). The analysis focused on phenomenological parameters related to perfusion and therefore, only the first 3 minutes of the acquisition were considered.

The parameters studied included the Arrival time (AT), the Time to maximum intensity (Time to Peak TTP), the maximum signal intensity (Peak enhancement PE), the percentage of enhancement (Raise %), the arrival speed of contrast (Wash-in Rate WiR) and the blood volume (Area under the Wash In Curve WiAUC).

5. Statistical analysis

Statistical analysis was performed with Stata version 13.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA). We defined statistical significance by a *P* value <0.05. Data were expressed in mean and standard deviation.

Perfusion parameters studied were compared between the three groups using the Mann-Whitney non parametric test.

Results

Nine animals were included: three in the VIDAL study with surgery and six in the IMPALA study without surgery. The analysis was performed on 93 fetoplacental units (FPU) divided into three groups: 69 in the “control group”, 11 in the “surgical ligated group” and 13 in the “surgical control group”. The flow chart is represented in Figure 4.

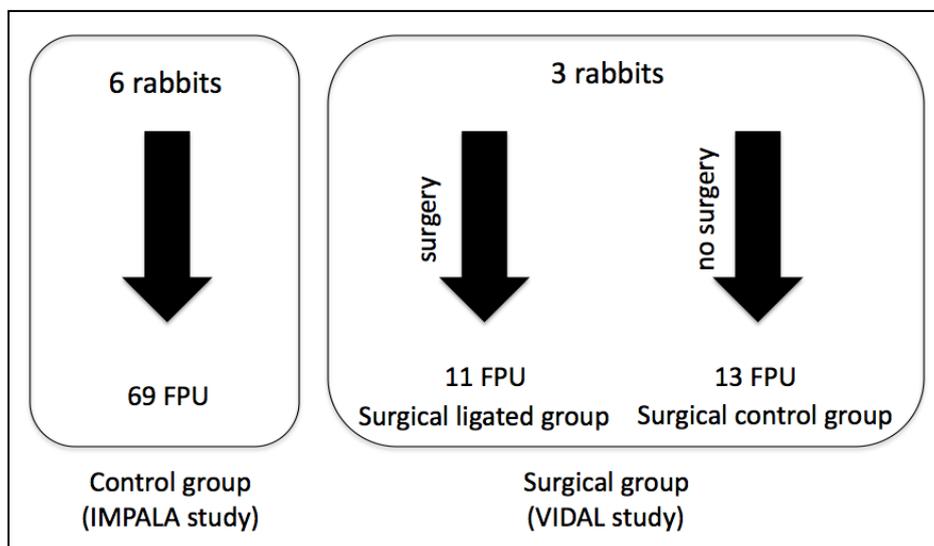


Figure 4: Flowchart (PFU: fetoplacental unit).

There were significant differences in the perfusion parameters between control group and surgical ligated group (Table 1), excepted for arrival time and time to peak.

There were significant differences in the perfusion parameters between control group and surgical control group (Table 2), excepted for arrival time and time to peak.

Between the surgical control group and the surgical ligated group, there was no significant difference in the all parameters, excepted for the percentage of enhancement (Table 3).

For all comparison, no difference was observed between the groups regarding the arrival time and the time to peak.

	Control group n=54	Surgical ligated group n=11	p value
Arrival time (sec)	15.1 ± 9.2 (52/54)	39.3 ± 14.0	0.41
Time to Peak (sec)	98.4 ± 28.4	254.7 ± 235.7	0.93
Peak enhancement	395.3 ± 153.6	829.0 ± 321.7	<0.001*
WashIn AUC (%/min)	2769.0 ± 1745.7 (52/54)	29312.5 ± 11253.7	0.001*
Raise percentage (%)	285.2 ± 83	98.4 ± 15.2 (5/11)	0.0002*
WashIn Rate	13.3 ± 8.4 (52/54)	4.22 ± 1.4 (5/11)	0.003*

Table 1 : Comparison of perfusion parameters between control group and surgical ligated group. Data are expressed in mean ± standard deviation and (n/N) when there is missing data. (*) stand for significant data.

	Control group (n=54)	Surgical control group (n=13)	p value
Arrival Time (sec)	15.1 ± 9.2 (52/54)	48.8 ± 17.0	0.93
Time to Peak (sec)	98.4 ± 28.4	235.4 ± 232.4	0.66
Peak enhancement	395.3 ± 153.6	787.2 ± 307.7	<0.001*
WashIn AUC (%/min)	2769.0 ± 1745.7 (52/54)	36955.1 ± 12586.6	0.03*
Raise Percentage (%)	285.2 ± 83 (52/54)	73.2 ± 29.0 (6/13)	0.0001*
WashIn rate (%)	13.3 ± 8.4 (52/54)	2.35 ± 1.7 (5/13)	0.0006*

Table 2 : Comparison of perfusion parameters between control group and surgical control group. Data are expressed in mean ± standard deviation. (n/N) is the number of fetuses analyzed (n) in case of missing data. (*) stand for significant data.

	Surgical control group (n=13)	Surgical ligated group (n=11)	p value
Arrival time (sec)	48.8 ± 17.0	39.3 ± 14.0	0.93
Time to Peak (sec)	235.4 ± 232.4	254.7 ± 235.7	0.58
Peak enhancement	787.2 ± 307.7	829.0 ± 321.7	0.83
WashIn AUC (%/min)	36955.1±12586.6	29312.5 ± 11253.7	0.75
Raise Percentage (%)	73.2 ± 29.0 (6/13)	98.4 ± 15.2 (5/11)	0.06
WashIn Rate (%)	2.35 ± 1.7 (5/13)	4.22 ± 1.4 (5/11)	0.11

Table 3 : Comparison of perfusion parameters between surgical control group and surgical ligated group. Data are expressed in mean ± standard deviation. (n/N) is the number of fetuses analyzed (n) in case of missing data. (*) stand for significant data.

Discussion

In this study, we performed DCE-MRI examinations on rabbits with different conditions: physiological pregnancies versus pathological ones induced with the W model.

Our results showed that there was significant difference regarding the MR-derived perfusion parameters between “surgical ligated” group and “control” group. Also, there was no statistical difference between the “surgical ligated” and “surgical control” group. Moreover, the values in the “surgical control” group were significantly different from “control” group. This result can be probably explained by the high impact of the surgery with laparotomy on the unoperated horn fetuses. For all comparisons, there was no difference between the groups regarding the arrival time and the time to peak, these parameters didn't seem to be relevant in distinguish placental hypoperfusion.

These results confirm the hypoperfusion induced by the surgery in the Wigglesworth model, however the model by unilateral vessels ligation didn't seem to be relevant to study case versus control in the same animal.

In their study published in 1979, Kolée *et al.* already highlight this fact and showed that the unoperated horn aren't satisfactory control to study the effect of hypoperfusion (21). They concluded that newborns from “sham-operated” animals (i.e. surgery with exteriorization of horns but without vessel ligation) (21). Taking it into account, further study may use sham-operated animal as control. This point confirms the interest of better animal's model characterization.

This study is the first to evaluate this model using imaging. We confirmed with DCE-MR that the IUGR is caused by placental hypoperfusion and that case/control study in the same animal isn't relevant. VIDAL study's effective was maybe not large enough to detect difference between the "surgical control" and "surgical ligated" groups. One other weaknesses of our study might be that we didn't use the same animal to be in "control group" and then in "surgical group", however the procedures are long and might lead to deleterious effect in animals such as death or suffering. We used two different MRI scanners but it had been previously showed that standardized protocol in DCE-MR imaging is highly reproducible (39).

Conclusion

Animal model as imperfect as they could be, are still useful to study screening exams and develop therapy for human disease. Artery ligation as described in the model lead to placental hypoperfusion measured in DCE-MRI. However Wigglesworth model for case/control IUGR is well-intentioned but do not allow to compare IUGR fetuses to physiological ones.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'objectif principal de cette étude était de caractériser un modèle animal chirurgical cas/contrôle de RCIU : celui décrit par Wigglesworth. Ce modèle est en effet fréquemment utilisé dans le développement de nouvelles techniques d'imagerie : IRM ou échographie par exemple. Il est très attirant car il permet de comparer au sein du même animal des fœtus RCIU et d'autres eutrophes, limitant ainsi la variabilité interindividuelle.

Nous avons choisi de caractériser le modèle en utilisant l'IRM de perfusion car il s'agit du gold standard dans l'étude de la perfusion des tissus mais également parce que l'IRM est un outil d'avenir dans l'étude de la perfusion placentaire.

Dans ce travail, nous avons confirmé que le modèle de Wigglesworth permettait de reproduire un RCIU par mécanisme vasculaire sur les fœtus de la corne ligaturée. En revanche, nous avons montré que la corne controlatérale considérée comme « témoin » ne pouvait pas servir de contrôle. En effet, la chirurgie, et en particulier l'extériorisation des cornes, ainsi que l'anesthésie ont vraisemblablement un effet délétère sur les fœtus de la corne considérée comme « témoin ».

Le modèle de RCIU par ligature vasculaire est un modèle intéressant et pertinent mais le choix du groupe contrôle doit se faire à la lumière de ce travail. Les modèles animaux gardent toute leur place dans la recherche médicale notamment dans le développement de nouveaux outils de diagnostic et de traitement des pathologies humaines.

Une des futures études possible serait d'étudier chez un même animal les mêmes séquences IRM de perfusion : à l'état physiologique, puis avec une intervention placebo et enfin la chirurgie de ligature.

BIBLIOGRAPHIE

1. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la pratique clinique - Le retard de croissance intra-utérin. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;34(5):513.
2. Menendez-Castro C, Rascher W, Hartner A. Intrauterine growth restriction - impact on cardiovascular diseases later in life. *Mol Cell Pediatr.* 20 mars 2018;5(1):4.
3. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* févr 2013;26(3):222-5.
4. Chernausek SD. Update: consequences of abnormal fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2012;97(3):689-95.
5. Sun L, Macgowan CK, Sled JG, Yoo S-J, Manhiot C, Porayette P, et al. Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease. *Circulation.* 14 avr 2015;131(15):1313-23.
6. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth Weight in Relation to Morbidity and Mortality among Newborn Infants. *N Engl J Med.* 22 avr 1999;340(16):1234-8.
7. Lecarpentier E, Morel O, Tarrade A, Dahirel M, Bonneau M, Gayat E, et al. Quantification of utero-placental vascularization in a rabbit model of IUGR with three-dimensional power Doppler angiography. *Placenta.* oct 2012;33(10):769-75.
8. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA.* 6 sept 2016;316(9):952-61.
9. Ceccaldi P-F, Mandelbrot L, Farinotti R, Forestier F, Gil S. Apports de la perfusion ex vivo du cotylédon humain dans l'étude du passage placentaire des médicaments. /data/revues/03682315/v39i8/S0368231510001870/ [Internet]. 23 nov 2010 [cité 3 oct 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/272597>

10. Chavatte-Palmer P, Morel O, Pachy F, Tsatsaris V, Bonneau M. MODÈLES ANIMAUX DE RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN D'ORIGINE VASCULAIRE. Bull Académie Vét Fr. 2008;(1):461.
11. Robin C, Pouchet G, Duval M, Retterrer É, Tourneux F. Journal de l'anatomie et de la physiologie normales et pathologiques de l'homme et des animaux. F. Alcan; 1890. 766 p.
12. Fischer B, Chavatte-Palmer P, Viebahn C, Navarrete Santos A, Duranthon V. Rabbit as a reproductive model for human health. Reprod Camb Engl. juill 2012;144(1):1-10.
13. de Vrijer B, Regnault TRH, Wilkening RB, Meschia G, Battaglia FC. Placental uptake and transport of ACP, a neutral nonmetabolizable amino acid, in an ovine model of fetal growth restriction. Am J Physiol Endocrinol Metab. déc 2004;287(6):E1114-1124.
14. Thureen PJ, Trembler KA, Meschia G, Makowski EL, Wilkening RB. Placental glucose transport in heat-induced fetal growth retardation. Am J Physiol. sept 1992;263(3 Pt 2):R578-585.
15. Nakae J, Kido Y, Accili D. Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. Endocr Rev. déc 2001;22(6):818-35.
16. Tarrade A, Lecarpentier E, Gil S, Morel O, Zahr N, Dahirel M, et al. Analysis of placental vascularization in a pharmacological rabbit model of IUGR induced by L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor. Placenta. avr 2014;35(4):254-9.
17. Wigglesworth JS. EXPERIMENTAL GROWTH RETARDATION IN THE FOETAL RAT. J Pathol Bacteriol. juill 1964;88:1-13.
18. Janot M, Cortes-Dubly M-L, Rodriguez S, Huynh-Do U. Bilateral uterine vessel ligation as a model of intrauterine growth restriction in mice. Reprod Biol Endocrinol RBE. 8 juill 2014;12:62.
19. Eixarch E, Figueras F, Hernández-Andrade E, Crispi F, Nadal A, Torre I, et al. An Experimental Model of Fetal Growth Restriction Based on Selective Ligation of Uteroplacental Vessels in the Pregnant Rabbit. Fetal Diagn Ther. 2009;26(4):203-11.

20. Vuguin PM. Animal models for small for gestational age and fetal programming of adult disease. *Horm Res.* 2007;68(3):113-23.
21. Kollée LA, Monnens LA, Trijbels JM, Veerkamp JH, Janssen AJ. Experimental intrauterine growth retardation in the rat. Evaluation of the Wigglesworth model. *Early Hum Dev.* sept 1979;3(3):295-300.
22. Alison M, Quibel T, Balvay D, Autret G, Bourillon C, Chalouhi GE, et al. Measurement of placental perfusion by dynamic contrast-enhanced MRI at 4.7 T. *Invest Radiol.* juill 2013;48(7):535-42.
23. Deloison B, Siauve N, Aimot S, Balvay D, Thiam R, Cuenod CA, et al. SPIO-enhanced magnetic resonance imaging study of placental perfusion in a rat model of intrauterine growth restriction. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* avr 2012;119(5):626-33.
24. Chalouhi GE, Alison M, Deloison B, Thiam R, Autret G, Balvay D, et al. Fetoplacental oxygenation in an intrauterine growth restriction rat model by using blood oxygen level-dependent MR imaging at 4.7 T. *Radiology.* oct 2013;269(1):122-9.
25. Aimot-Macron S, Salomon LJ, Deloison B, Thiam R, Cuenod CA, Clement O, et al. In vivo MRI assessment of placental and foetal oxygenation changes in a rat model of growth restriction using blood oxygen level-dependent (BOLD) magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* mai 2013;23(5):1335-42.
26. Arthuis C-J, Mendes V, Mème S, Mème W, Rousselot C, Winer N, et al. Comparative determination of placental perfusion by magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound in a murine model of intrauterine growth restriction. *Placenta.* sept 2018;69:74-81.
27. Hutter J, Slator PJ, Jackson L, Gomes ADS, Ho A, Story L, et al. Multi-modal functional MRI to explore placental function over gestation. *Magn Reson Med.* 21 sept 2018;
28. Cuenod C-A, Balvay D. Imagerie de la perfusion tissulaire et de la perméabilité. /data/revues/22115706/v94i12/S2211570613004281/ [Internet]. 7 déc 2013 [cité 24 oct 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/856830>

29. Drobyshevsky A, Prasad PV. Placental perfusion in uterine ischemia model as evaluated by dynamic contrast enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI*. sept 2015;42(3):666-72.
30. Salomon LJ, Siauve N, Balvay D, Cuénod CA, Vayssettes C, Luciani A, et al. Placental perfusion MR imaging with contrast agents in a mouse model. *Radiology*. avr 2005;235(1):73-80.
31. Magnetism [Internet]. Questions and Answers in MRI. [cité 24 oct 2018]. Disponible sur: <http://mriquestions.com/how-is-dce-analyzed.html>
32. Salomon LJ, Siauve N, Taillieu F, Balvay D, Vayssettes C, Frija G, et al. In Vivo Dynamic MRI Measurement of the Noradrenaline-induced Reduction in Placental Blood Flow in Mice. *Placenta*. 1 sept 2006;27(9):1007-13.
33. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*. févr 2005;105(2):402-10.
34. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la prééclampsie. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. févr 2008;37(1):16-23.
35. Salomon LJ, Malan V. Bilan étiologique du retard de croissance intra-utérin (RCIU). /data/revues/03682315/v42i8/S0368231513002627/ [Internet]. 26 nov 2013 [cité 8 oct 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/853554>
36. Swanson AM, David AL. Animal models of fetal growth restriction: Considerations for translational medicine. *Placenta*. juin 2015;36(6):623-30.
37. Alison M, Quibel T, Balvay D, Autret G, Bourillon C, Chalouhi GE, et al. Measurement of placental perfusion by dynamic contrast-enhanced MRI at 4.7 T. *Invest Radiol*. juill 2013;48(7):535-42.
38. Sourbron S. Technical aspects of MR perfusion. *Eur J Radiol*. 1 déc 2010;76(3):304-13.
39. Anzalone N, Castellano A, Cadioli M, Conte GM, Cuccarini V, Bizzi A, et al. Brain Gliomas: Multicenter Standardized Assessment of Dynamic Contrast-enhanced and Dynamic Susceptibility Contrast MR Images. *Radiology*. 2018;287(3):933-43.

RÉSUMÉ

Introduction : L'objectif de ce travail était de caractériser le modèle cas-contrôle de Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) par hypoperfusion placentaire décrit par Wigglesworth en utilisant l'IMR de perfusion.

Matériels et Méthodes : Une IRM de perfusion (DCE-MRI) étaient réalisée à G28 chez des lapines gestantes sous anesthésie générale. Une hypoperfusion placentaire était chirurgicalement induite par ligature des vaisseaux utéroplacentaires dans une corne (groupe chirurgie ligaturé) ; l'autre corne servait de contrôle (groupe chirurgie contrôle). Enfin des lapins ne bénéficiaient d'aucune chirurgie (groupe contrôle). Les images étaient acquises sur IRM 3 Tesla. Pour chaque placenta, des ROI (Region Of Interest) étaient tracées manuellement. Les paramètres de perfusion étaient obtenus par post-traitement sur le logiciel ORS Visual[®]. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le test de Mann et Whitney.

Résultats : Neufs animaux ont été inclus : cela concernait 69 unités fœto-placentaires (UFP) dans le groupe «contrôle », 11 dans le groupe « chirurgie-ligaturé » et 13 dans le groupe « chirurgie-contrôle ». Il y avait des différences significatives dans les paramètres de perfusion entre les groupes « contrôle » et « chirurgie-ligaturé » ainsi que « contrôle » et « chirurgie-contrôle » excepté pour deux paramètres : le Temps d'Arrivée et le Temps au Pic. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes « chirurgie contrôle » et « chirurgie ligaturé ».

Conclusion : La ligature vasculaire décrite par Wigglesworth permet d'obtenir une hypoperfusion placentaire mesurable en DCE-MRI. Cependant le modèle cas-contrôle au sein du même animal ne permet pas de comparer des fœtus RCIU à des fœtus physiologiques.

TITRE EN ANGLAIS: Investigation of Wigglesworth IUGR model using DCE-MRI.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2019

MOTS CLÉS : Placenta; IUGR; rabbit; MRI; DCE-MRI; animal model.

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex
