

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2009

THESE N° 3150/1

**INFLUENCE DE LA PRE-ECLAMPSIE SUR LA PRESSION
ARTERIELLE DU NOUVEAU NE EN PERIODE NEONATALE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présenté et soutenue publiquement le 19 Octobre 2009

PAR

Marianne REVERET

Née le 14 Mars 1980 à REIMS



EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur A. LIENHARDT-ROUSSIE	- Présidente
M. le Professeur Y. AUJARD	- Juge
M. le Professeur M. COGNE	- Juge
M. le Professeur V. GUIGONIS	- Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIODTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Sur 31/08/2011)	PEDIATRIE
DENIS François (Sur 31/08/2011)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DUDOGNON Pierre (Sur 31/08/2009)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
JACCARD Amaud	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
RIGAUD Michel (Surnombre 31/08/2010)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (Sur 31/08/2011)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (Sur 31/08/2011)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	Parasitologie et Mycologie
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	Physiologie
BOURTHOMIEU Sylvie	Cytologie et Histologie
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie - Mycologie
CHABLE Héliène	Biochimie et Biologie Moléculaire
DRUET-CABANAC Michel	Médecine et Santé au Travail
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie – Chirurgie Digestive
ESCLAIRE Françoise	Biologie Cellulaire
FUNALOT Benoît	Biochimie et Biologie Moléculaire
LE GUYADER Alexandre	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
MOUNIER Marcelle	Bactériologie – Virologie – Hygiène Hospitalière
PICARD Nicolas	Pharmacologie Fondamentale
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
TERRO Faraj	Biologie Cellulaire
VERGNE-SALLE Pascale	Thérapeutique
VINCENT François	Physiologie

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	Physiologie
----------------	-------------

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	Anglais
----------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	Médecine générale
BUISSON Jean-Gabriel	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie	Médecine Générale
PREVOST Martine	Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Au Professeur Anne LIENHARDT-ROUSSIE, chef du service de Pédiatrie CHU Limoges, pour avoir accepté de présider le jury de thèse.

Au Professeur Yannick AUJARD, chef du service de Néonatalogie Hôpital Robert Debré Paris, pour avoir accepté d'être membre du jury et pour m'avoir accueillie dans son service.

Au Professeur Michel COGNE, chef de service du laboratoire d'Immunologie CHU Limoges, pour avoir jugé le travail et accepté d'être membre du jury.

Au Professeur Vincent GUIGONIS, service de Pédiatrie CHU Limoges, pour avoir accepté d'être le directeur de thèse et membre du jury, pour m'avoir initiée à la recherche clinique, pour son enseignement, son exemple et ces conseils avisés.

Au Docteur Antoine BEDU, service de Néonatalogie CHU Limoges, pour m'avoir donnée l'envie de me spécialiser en néonatalogie et pour son enseignement.

Au Docteur Jane LANGUEPIN, service de Pédiatrie CHU Limoges, pour son exemple et sa bienveillance.

Au Docteur Sophie HEISSAT et à Aline MEYNARD, amies secourables, garder-moi votre affection.

A ma sœur et amie, Emmanuelle.

A mes parents.

A ceux que j'aime

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	5
<u>I. INTRODUCTION</u>	7
<u>1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES</u>	7
<u>1.1 DEFINITION DE LA PRE ECLAMPSIE</u>	7
<u>1.2 CONSEQUENCES MATERNELLES</u>	7
<u>1.3 CONSEQUENCES FCETALES ET NEONATALES</u>	8
1.3a Retard de croissance intra utérin	8
1.3b Profil hémodynamique particulier	9
A-Définition de la pression artérielle normale du nouveau né	9
B-Pression artérielle du nouveau né de mère pré-éclampsique	15
<u>1.4 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRE ECLAMPSIE</u>	18
1.4a Les données actuelles	18
1.4b Rôle fonctionnel du Système Rénine Angiotensine pendant la grossesse et la pré-éclampsie	21
A-Physiologie classique du SRA	21
B-Présence d'un SRA local dans le placenta	22
C-Régulation du SRA pendant la grossesse	23
D-Pré-éclampsie et altérations du SRA	24
1.4c Implication des Anticorps anti récepteur 1 de l'Angiotensine II dans la physiopathologie de la pré-éclampsie	24
A-Anticorps spécifiques du récepteur AT1	24
B-Modèle cellulaire	25
C-Modèle animal	26
D-Perspectives chez la femme enceinte pré-éclampsique	27
<u>2. INFLUENCE DE LA PRE-ECLAMPSIE SUR LA PRESSION ARTERIELLE DU NOUVEAU NE EN PERIODE NEONATALE</u>	28
<u>2.1 JUSTIFICATION DE L'ETUDE</u>	28
2.1a Contexte de l'étude	28
2.1b Anticorps anti AT1R et profil hémodynamique des nouveau-nés de mères pré-éclampsique	29
A-Pré-requis : Passage des anticorps maternels par voie transplacentaire	29
B-Passage transplacentaire des anticorps anti AT1R et retentissement néonatal	30
<u>2.2 HYPOTHESE DE L'ETUDE</u>	30
<u>2.3 OBJECTIF DE L'ETUDE</u>	31
<u>II. MATERIEL ET METHODE</u>	31
<u>1. CONCEPTION DE LA RECHERCHE</u>	31
1.1 Schéma de l'étude	31
1.2 Population de l'étude	32
<u>2. CRITERES D'ELIGIBILITE</u>	32
2.1 Critères d'inclusion	32
2.2 Critères de non inclusion	33
<u>3. MODALITES DE LA RECHERCHE</u>	33
3.1 Procédure de la recherche	33
3.2 Variables recueillies	34
3.2a Variables maternelles	34
3.2b Variables néonatales	34
<u>4. MESURE DE LA PRESSION ARTERIELLE</u>	35
<u>5. CRITERE DE JUGEMENT</u>	35
<u>6. ASPECTS STATISTIQUES</u>	36
6.1 Taille de l'étude et nombre de sujets nécessaires	36

6.2 Méthodes statistiques employées	36
6.2a Analyses descriptives	36
6.2b Analyses comparatives	36
6.2c Analyse principale	37
<u>7. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES</u>	37
<u>III. RESULTATS</u>	38
<u>1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE</u>	38
<u>1.1 Description de la population</u>	38
<u>1.2 Analyse des variables quantitatives</u>	39
<u>1.3 Analyse des variables qualitatives</u>	41
1.3a Variables qualitatives maternelles	41
1.3b Variables qualitatives néonatales	42
<u>2. ANALYSE DE LA PRESSION ARTERIELLE</u>	45
<u>2.1 Analyse du nombre de mesure de pression artérielle</u>	45
<u>2.2 Analyse des pressions artérielles</u>	50
2.2a Résumé des résultats principaux	51
2.2b Analyse des valeurs moyennes de pression artérielle	52
A. Moyenne de la pression artérielle systolique	52
B. Moyenne de la pression artérielle moyenne	54
C. Moyenne de la pression artérielle diastolique	56
2.2c Analyse des valeurs maximales de pression artérielle	58
A. Maximale de pression artérielle systolique	58
B. Maximale de pression artérielle moyenne	60
C. Maximale de pression artérielle diastolique	62
2.2d Analyse des valeurs minimales de pression artérielle minimale	64
A. Minimale de la pression artérielle systolique	64
B. Minimale de la pression artérielle moyenne	66
C. Minimale de la pression artérielle diastolique	68
<u>3. CONCLUSION DES RESULTATS</u>	71
<u>IV. DISCUSSION</u>	74
<u>V. PERSPECTIVES</u>	78
1. Recherche d'anticorps anti récepteur I de l'angiotensine II chez le nouveau né de mère pré-éclamptique	79
2. Spécificité du retard de croissance intra utérin vasculaire d'origine pré-éclamptique	81
<u>VI. CONCLUSION</u>	82
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	83
<u>TABLE DES MATIERES</u>	88
<u>LISTE DES ABBREVIATIONS</u>	90
<u>SERMENT D'HYPPOCRATE</u>	92
<u>RESUME</u>	93

I INTRODUCTION

1 ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

1.1 DEFINITION DE LA PRE-ECLAMPSIE

La pré-éclampsie est un syndrome général qui atteint 5% de femmes enceintes. Cela représente plus de 8 millions de cas par an dans le monde [1] et constitue l'une des principales causes maternelles de mortalité et morbidité néonatale dans le monde [2-5].

La pré-éclampsie est définie par l'association d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie (supérieure à 300 mgr de protéine urinaire par 24 heures) chez une femme enceinte après 20 semaines d'aménorrhées. L'hypertension artérielle est définie par une pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg ou par une augmentation de 30/15 mmHg de la valeur de base de pression artérielle confirmée par 2 mesures à moins de 6 heures d'intervalle [6]. Un trouble de la placentation et un dysfonctionnement endothélial font partie des désordres maternels liés à la pré-éclampsie.

1.2 CONSEQUENCES MATERNELLES

Les complications maternelles sont l'hémorragie cérébrale, l'insuffisance rénale, l'œdème aigue pulmonaire, la coagulation intra vasculaire disséminée (C.I.V.D.), le HELLP syndrome (hémolyse, cytolysé hépatique, thrombopénie, hématome rétro-placentaire) [7]. Sans traitement, l'évolution se fait vers l'éclampsie correspondant à la survenue de

convulsions et/ou de troubles de la conscience. En France, l'éclampsie est responsable de 2,2% des morts maternelles.

De nombreux traitements à visée préventif ont été recherchés. Seule l'aspirine (100 à 150 mg/j) a une efficacité préventive mais modérée et à condition que le traitement soit débuté très précocement et qu'il existe des antécédents de pré-éclampsie sévère précoce et de retard de croissance intra utérin (RCIU) d'origine vasculaire. Le traitement est associé à une incidence accrue des complications hémorragiques [8].

1.3 CONSEQUENCES FŒTALES ET NEONATALES

1.3a Retard de croissance intra utérin

Le retentissement fœtal de la pré-éclampsie est marqué par un retard de croissance intra utérin (R.C.I.U.) sévère d'origine vasculaire. Il résulte de l'hypoperfusion placentaire et des anomalies des échanges utéro-placentaires. Les conséquences sont pendant la grossesse une souffrance fœtale chronique et des complications obstétricales avec une souffrance fœtale aigüe et la prématurité induite.

Le diagnostic de RCIU repose sur les symptômes c'est-à-dire des biométries fœtales inférieures au 10^{ème} percentile [9]. Il n'existe pas de traitement. Les nouveaux nés de mères pré-éclamptiques peuvent également présenter des manifestations hématologiques similaires aux mères pré-éclamptiques incluant une neutropénie et une thrombopénie [11,12].

La prise en charge se limite à la prévention des complications : corticothérapie (pour induire une maturation pulmonaire), extraction fœtale. Le R.C.I.U. augmente la morbidité et la mortalité fœtale et néonatale [2,12]. Le R.C.I.U. d'origine vasculaire est ainsi responsable d'une mortalité prénatale de 3,5/1000 [13].

1.3b Profil hémodynamique particulier des nouveaux nés

A- Définition de la pression artérielle normale du nouveau-né

La mesure de la pression artérielle est un indicateur fondamental pour apprécier l'état de la circulation sanguine du nouveau né. La pression artérielle est le résultat du produit du débit de sortie du ventricule gauche et des résistances systémiques. Déterminer si un nouveau né est hypertendu ou hypotendu requière des normes de valeurs de la pression artérielle.

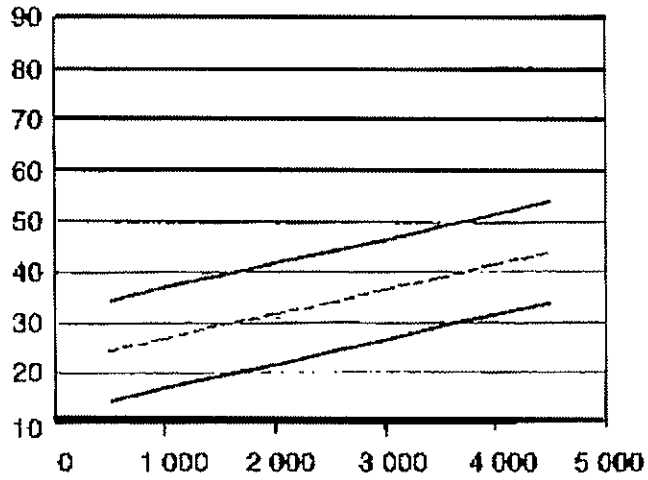
Les normes de pression artérielle du nouveau-né s'expriment en fonction de l'âge gestationnel, de l'âge postnatal (nombre de jour de vie) ou du poids de naissance [14]. Selon Weindling et al. [15], la pression artérielle du nouveau né est basée sur la valeur normale inférieure de la pression artérielle systémique moyenne en fonction du poids de naissance et de l'âge post natal (tableau 1). Versmold et al.[16] décrivent les normes de pression artérielle systolique, diastolique et moyenne en fonction du poids de naissance durant les 12 premières heures de vie (figure 1) chez des nouveaux nés prématuré et à terme tous facteurs maternel et néonatal confondant. La pression artérielle du nouveau né augmente pendant les cinq premiers jours de vie [17-22].

Table 1 : Dixième percentile des normes de pression artérielle systémique moyenne en fonction du poids de naissance et de l'âge post natal selon Weindling et al. [15].

AGE POSTNATAL

Poids de naissance	H 3	H12	H24	H48	H72	H96
500 gr	23	24	25	28	30	33
700 gr	24	25	26	29	31	34
900 gr	25	26	27	30	32	35
1100 gr	27	27	29	31	34	36
1300 gr	28	29	30	32	35	37
1500 gr	29	30	31	33	36	38

Pression artérielle systémique diastolique (mmHg)



Pression artérielle systémique systolique (mmHg)

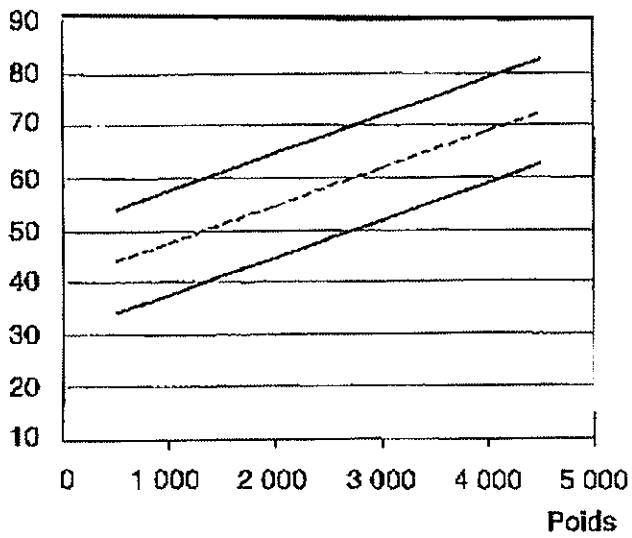


Fig 1 : Normes de pression artérielle diastolique (en haut) et systolique (en bas) en fonction du poids de naissance durant les 12 premières heures de vie selon Versmold et al.[16].

Kent et al. [23], en 2007, ont évalué dans une étude prospective 406 nouveaux nés à terme en bonne santé nés à l'hôpital Canberra en Australie et admis dans le service de maternité entre 2003 et 2005. L'objectif était de redéfinir les normes de pression artérielle chez le nouveau né à terme sain. Les auteurs ont exclu les enfants présentant des facteurs susceptibles de modifier la pression artérielle. Parmi eux, les nouveau nés de mère pré-éclamptique, de mère ayant un diabète gestationnel, un diabète de type 1 insulino-dépendant, les anomalies chromosomiques, les nouveaux nés présentant un sepsis et les nouveaux nés admis dans une unité de soins intensifs. Les auteurs ont montré une augmentation de pression artérielle systolique, diastolique et moyenne entre le premier et le deuxième jour de vie mais pas de différence entre les jours suivants et pas de différence de pression artérielle en fonction du poids de naissance. Les résultats de cette étude sont représentés par les graphiques 2, 3, 4, 5 et 6 selon Kent et al. [23].

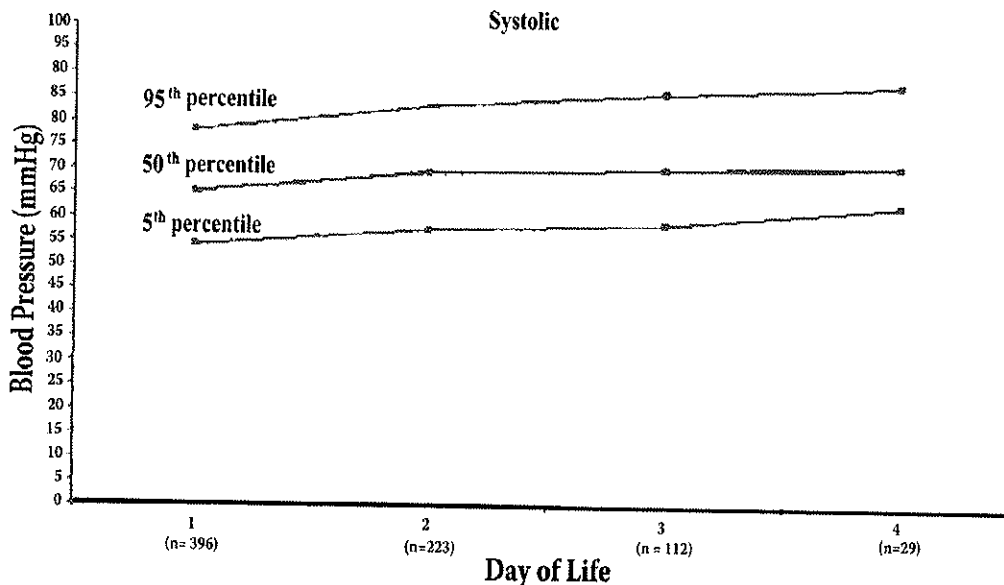


Fig 2 : Cinquième, Cinquantième et quatre-vingt-quinzième percentiles des normes de pression artérielle systolique du premier au quatrième jour de vie selon Kent et al.[23]

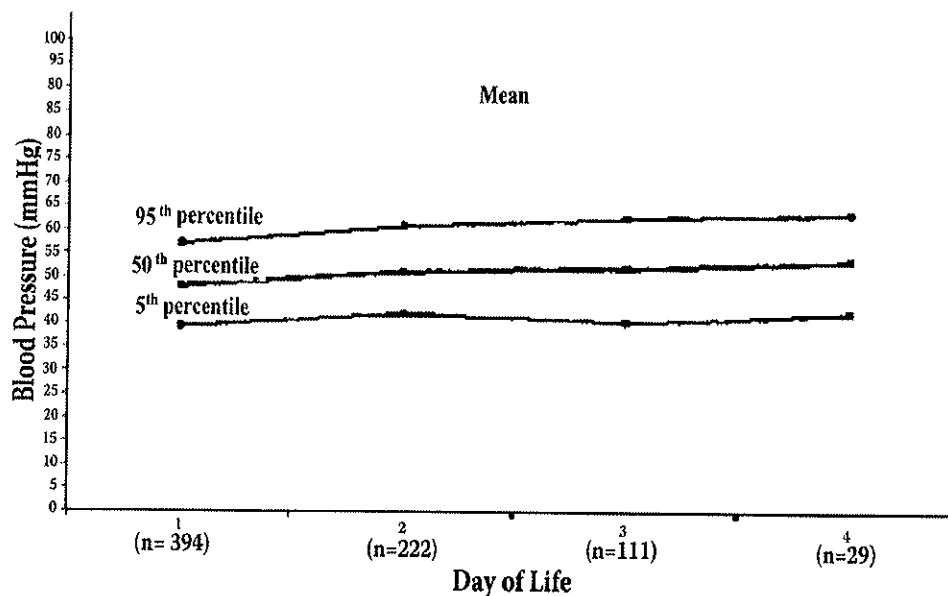


Fig. 3 : Cinquième, Cinquantième et quatre-vingt-quinzième percentiles des normes de pression artérielle moyenne du premier au quatrième jour de vie selon Kent et al.[23]

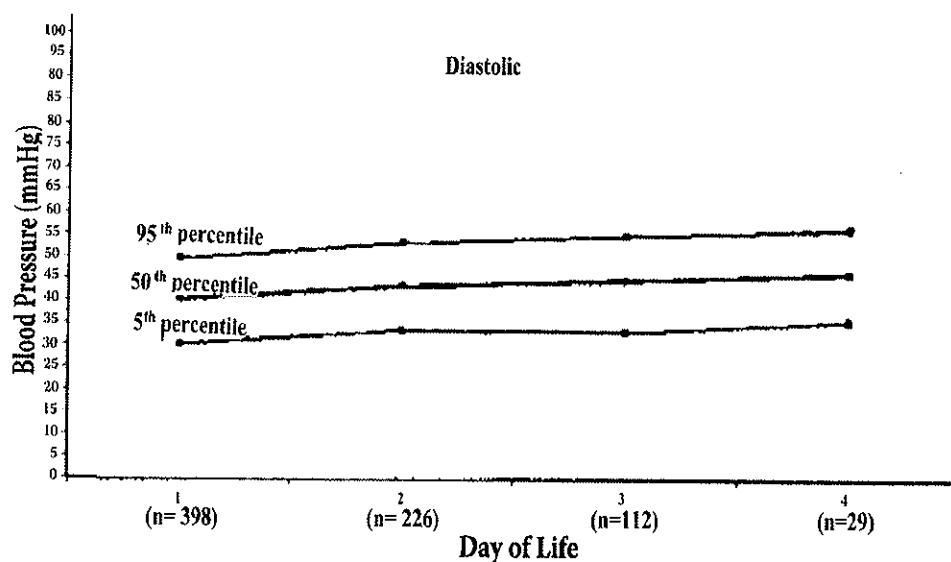


Fig. 4 : Cinquième, Cinquantième et quatre-vingt-quinzième percentiles des normes de pression artérielle diastolique du premier au quatrième jour de vie selon Kent et al.[23]

On observe une augmentation des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne uniquement entre le premier et le deuxième jour de vie.

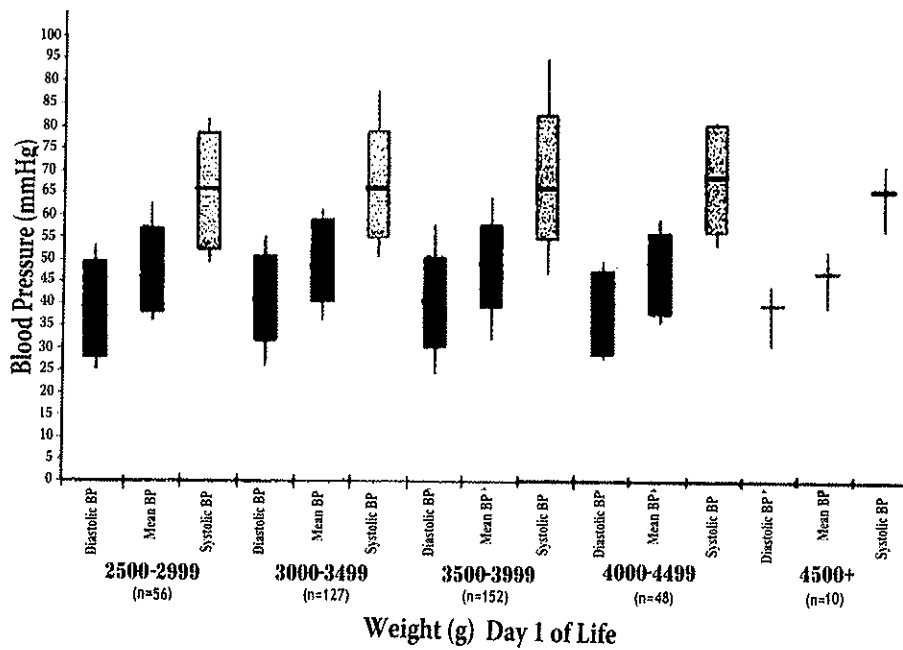


Fig. 5 : Pression artérielle systolique, moyenne et diastolique en fonction du poids de naissance pendant le premier jour de vie. Les rectangles montrent les 5^{ème} et 95^{ème} percentiles, la ligne horizontale indique la moyenne et la ligne verticale indique l'écart type. selon Kent et al.[23]

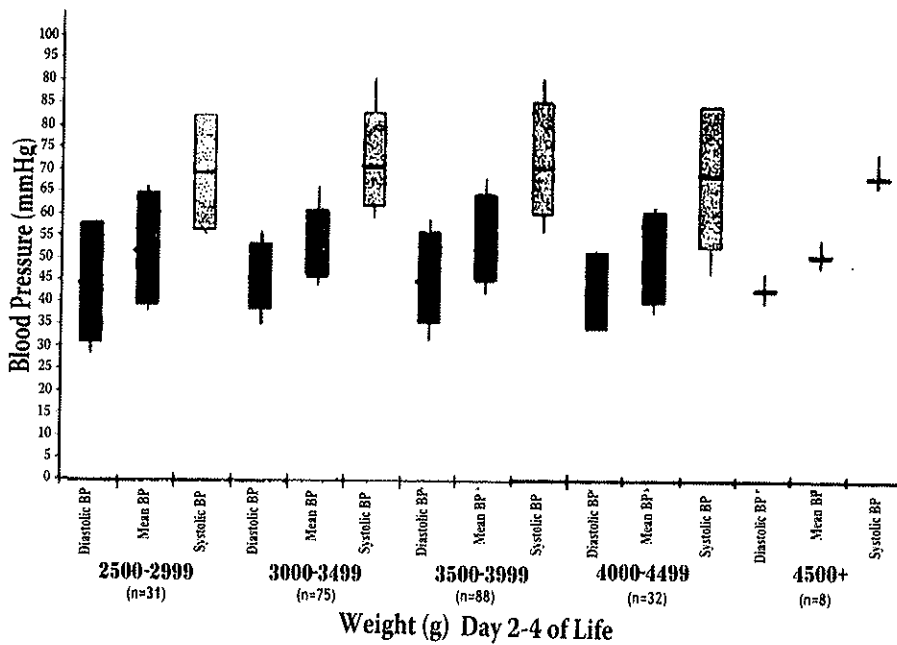


Fig. 6 : Pression artérielle systolique, moyenne et diastolique en fonction du poids de naissance du premier au quatrième jour de vie. Les rectangles montrent les 5^{ème} et 95^{ème} percentiles, la ligne horizontale indique la moyenne et la ligne verticale indique l'écart type. selon Kent et al.[23]

En pratique quotidienne, la limite normale inférieure de pression moyenne systémique, exprimée en fonction de l'âge gestationnel, est utilisée pour déterminer la pression artérielle du nouveau né. La pression artérielle normale d'un nouveau né est une pression moyenne, exprimée en millimètre de mercure (mmHg), supérieure ou égale à l'âge gestationnel exprimée en semaines d'aménorrhée (SA) [23-26].

B- Pression artérielle du nouveau-né de mère pré-éclamptique

Plusieurs études, s'intéressant aux mécanismes physiopathologiques de la pré-éclampsie et du retentissement néonatal, ont montrés que les nouveau-nés de mère pré-éclamptique avaient des pressions artérielles systémiques plus élevées que ceux de mère non pré-éclamptiques en période néonatale.

En 1983, Miller et al. [27] publient une étude rétrospective concernant 40 nouveaux nés à terme en bonne santé (22 nouveaux nés de mères primipares normotensives et 18 nouveaux nés de mères primipares pré-éclamptiques) repartis en fonction de l'âge gestationnel, le poids de naissance, le mode d'accouchement et le score d'Apgar. L'objectif est de déterminer, pendant la première heure de vie, la fréquence cardiaque et la pression artérielle chez des nouveaux nés à terme nés de mères primipares pré-éclamptiques et normotensives. Les auteurs montrent une différence significative entre les deux groupes. Les nouveaux nés de mères pré-éclamptiques ont une fréquence cardiaque plus basse et une pression artérielle moyenne plus haute pendant la première heure de vie par rapport aux nouveaux nés de mères non pré-éclamptiques particulièrement pendant les vingt premières minutes de vie. Après 1 heure de vie, les perturbations hémodynamiques régresaient spontanément. L'hypothèse physiologique avancée est une augmentation de l'activité vagale induite par la pré-éclampsie maternelle permettant d'expliquer une fréquence cardiaque plus basse mais pas la différence de pression artérielle.

En 1994, Hegyi et al. [28], réalisent une étude rétrospective concernant 244 nouveaux nés prématurés de poids de naissance entre 500 gr et 2000gr admis dans l'unité de soins intensifs de néonatalogie du St Peter's Medical Center du New Jersey, USA. L'objectif est d'établir les normes de pression artérielle pendant les six premières heures de vie chez une large cohorte de prématurés sains et de comparer ces normes en fonction de groupes de nouveaux nés présentant des caractéristiques susceptibles de modifier la pression artérielle. Le groupe 1 représente 244 prématurés en bonne santé, le groupe 2 représente 164 prématurés nécessitant une ventilation mécanique, le groupe 3 représente 47 prématurés de mères pré-éclamptiques et le groupe 4 représente 86 prématurés avec score d'Apgar ≤ 3 à 1 minute et ≤ 6 à 5 minutes. Les enfants prématurés en bonne santé ont des limites de pression artérielle systolique et diastolique indépendantes de leur poids de naissance et de leur âge gestationnel pendant les 6 premières heures de vie. Il n'y a pas de différence de pression artérielle entre le groupe 1 et 2. Les nouveaux nés du groupe 4 ont tendance à avoir des pressions artérielles plus basses que les nouveaux nés du groupe 1. Les nouveaux nés de mères pré-éclamptiques du groupe 3 ont des pressions artérielles plus élevées que ceux du groupe 1 avec une pression artérielle systolique supérieure de 2 mmHg. Les auteurs évoquent l'hypothèse d'une augmentation de concentrations des catécholamines, de l'angiotensine 2 et de la sensibilité à l'angiotensine II [29,30].

En 2005 Swarup et al. [31], publient une étude rétrospective concernant 138 nouveaux nés prématurés singletons admis dans une unité de soins intensifs de néonatalogie du Magee Women's Hospital (Pittsburgh, Pennsylvania USA) de poids de naissance inférieur à 1350 gr, vivants après une semaine de vie, répartis selon l'âge gestationnel (≤ 28 SA et ≥ 29 SA) et groupés en fonction de la présence ou de l'absence de pré-éclampsie maternelle. L'objectif est de déterminer si les enfants de petit poids de naissance nés de mères pré-éclamptiques ont une pression artérielle plus élevée pendant les 7 premiers jours de vie que les enfants de mères non pré-éclamptique. Les valeurs les plus hautes et les plus basses de pression artérielle systolique, diastolique et moyenne sont enregistrées chaque jour du premier au septième jour de vie. En appliquant cette stratégie, les auteurs montrent que les nouveaux nés d'âge gestationnel > 29 SA nés de mères pré-éclamptiques ont des pressions artérielles plus élevées que les nouveaux nés de mères normotensives. Les nouveaux nés d'âge gestationnel ≤ 28 SA ont des pressions artérielles similaires entre les 2 groupes.

Szymonowicz et al. [32] et Dotsch et al. [33] publient respectivement en 1987 et 1997 deux études concernant l'hypotension artérielle néonatale précoce (HNP) et concluent que la pré-éclampsie sévère est un facteur contribuant à l'HPN. Cependant, les auteurs ne tiennent pas compte du poids de naissance, ni de l'âge gestationnel, ni de l'administration de sulfate de magnésium en anténatale. Teng et al. [24] apporte en 2006 des arguments contradictoires à cette hypothèse. L'étude, rétrospective, concerne 184 nouveaux nés singletons d'âge gestationnel entre 23 et 30 SA admis dans l'unité de soins intensifs de néonatalogie de l'hôpital de Jacksonville en Floride, USA. L'objectif est de déterminer si la pré-éclampsie maternelle est un facteur de risque d'hypotension artérielle néonatale précoce. Les auteurs concluent que l'âge gestationnel et la pré-éclampsie maternelle sont indépendants des facteurs de risque d'HPN. Cet article clarifie la relation entre HPN et pré-éclampsie maternelle. L'analyse de variables cliniques tels que l'usage de sulfate de magnésium en anténatal, le petit poids de naissance, la mauvaise adaptation à la vie extra utérine, montre qu'ils constituent les principaux facteurs de risque d'HPN.

L'HPN est multifactorielle et se définit par une pression artérielle inférieure à l'âge gestationnel du nouveau né persistante après deux expansions vasculaires et requérant un traitement par drogues inotropes pendant les premières 24 heures de vie.

L'administration de sulfate de magnésium aux mères pré-éclamptique est l'une des principales causes d'hypotension néonatale [34].

Des données de la littérature, la pré-éclampsie confère au nouveau né prématuré et au nouveau né à terme un statut particulier sur le plan hémodynamique. Qu'il s'agisse d'études globales [23][28][35] visant à déterminer des normes de pression artérielle sur une population donnée ou d'études centrées sur la pré-éclampsie et son impact hémodynamique néonatal [24][27][31], la pré-éclampsie constitue un état apart et fait partie des facteurs à prendre en considération dans l'évaluation de la pression artérielle du nouveau né. Swarup et al.[31] avancent l'hypothèse de l'existence d'un facteur humoral, propre à la pré-éclampsie maternelle, passant la barrière hémato-placentaire au-delà de 29 SA et jouant un rôle actif dans la régulation de la pression artérielle.

Cette hypothèse est d'autant plus intéressante à la lumière des découvertes récentes concernant les implications immunologiques dans la physiopathologie complexe de la pré-éclampsie détaillées ci-dessous.

C'est dans ce contexte qu'il est apparu intéressant de mener une étude complémentaire à celle de Swarup et al. [31] en évaluant l'impact de la pré-éclampsie maternelle sur le niveau de pression artérielle des nouveaux nés de mère pré-éclamptique d'âge gestationnel > à 29 SA et de poids de naissance \geq à 1350 grammes. Ce travail permettrait, en cas de confirmation de l'hypothèse, d'enrichir et d'étayer l'importance des facteurs immunologiques impliqués dans la physiopathologie de la pré-éclampsie.

1.4 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRE-ECLAMPSIE

1.4a Les données actuelles

La physiopathologie de la pré-éclampsie est complexe. Le *primun movens* de la maladie est un trouble de la placentation. La conséquence est une insuffisance placentaire par défaut d'invasion trophoblastique aboutissant à un défaut de la vascularisation placentaire.

Lors d'une grossesse avec placentation normale, les villosités trophoblastiques envahissent l'utérus et les artères spiralées jusqu'au tiers interne du myomètre. Ceci entraîne la disparition des fibres musculo-élastiques des artères spiralées, aboutissant à une augmentation importante de leur calibre, et à une insensibilité aux substances vasopressives. Le but de ces modifications physiologiques est une augmentation de la perfusion utérine.

Dans la maladie pré-éclamptique, il existe un trouble précoce de la placentation avec anomalies de colonisation des artères spiralées utérines par les cellules trophoblastiques donnant des artères spiralées étroites et sensibles aux substances vasopressives. Il en résulte une inadaptation de la perfusion placentaire avec une diminution du débit utéro-placentaire. La diminution du débit utéro-placentaire est responsable d'une ischémie placentaire [2,3][36].

Concernant le retentissement maternel, l'ischémie placentaire entraîne la libération de substances cytotoxiques à l'origine d'une altération de l'endothélium maternel et fœtal [37-40]. Les conséquences sont l'hypertension artérielle par augmentation des résistances vasculaires périphériques (déséquilibre entre les taux d'hormones vasoconstrictrices et vasodilatatrices) constituant une réaction de préservation du débit utéro-placentaire et une microangiopathie thrombotique (MAT) par altérations endothéliales au niveau rénal (lésions endothéliales glomérulaires et protéinurie) au niveau hépatique (micro-thromboses capillaires péri lobulaires et HELLP syndrome), au niveau cérébral (MAT dépôts de fibrine, œdèmes, hémorragie) et troubles de la coagulation (CIVD et thrombopénie). Le stress oxydatif et les dommages vasculaires résultant de l'ischémie placentaire sont un terrain propice à l'augmentation de la réponse inflammatoire maternelle associée à la pré-éclampsie [41].

Concernant le retentissement fœtal, l'ischémie placentaire entraîne un défaut d'apport des substances nécessaires à la croissance fœtale et une diminution de l'oxygénation fœtale générant une souffrance fœtale chronique avec un RCIU et un oligoamnios (par diminution de la diurèse fœtale)[8][42].

La cause de la pré-éclampsie est multiple et mal connue. Deux modèles physiopathologiques ont longtemps été opposés: - le modèle vasculaire (lésions d'ischémie-reperfusion placentaire entraînant un stress oxydatif et aboutissant à une pathologie vasculaire à l'origine de la pré-éclampsie) et le modèle immunologique (incompatibilité materno-fœtale déclenchant une réaction inflammatoire à l'origine des modifications placentaires aboutissant à une pré-éclampsie). Les données récentes de la littérature tendent à proposer un modèle physiopathologique combinant ces deux hypothèses [43]. Une incompatibilité entre les systèmes immunitaires des deux parents modifierait les interactions entre les cellules NK déciduales (d'origine maternelle) et les cellules cytotrophoblastiques (d'origine fœtale), entraînant ainsi d'une part, des anomalies inflammatoires et vasculaires locales sources de placentation incomplète [44] et, d'autre part, une réaction maternelle systémique [4]. Ces anomalies à la fois locales et systémiques, semblent être en partie médiées par une diminution de facteurs angiogéniques circulants (VEGF, PlGF) du fait d'une augmentation de leur récepteur soluble (sFlt-1) au cours des grossesses compliquées par une prééclampsie [45].

Les principales données étayant une éventuelle incompatibilité materno-fœtale dans cette situation portent sur les réponses maternelles envers des antigènes appartenant au système immunitaire. Des associations particulières dans le système KIR/HLA-C (les Killers Immunoglobulin Receptors –KIR– étant situés sur les cellules NK maternelles et interagissant avec les molécules HLA-C du cytotrophoblaste) sembleraient favoriser la survenue de pré-éclampsies [46]. Cependant seule une partie des cas de pré-éclampsie serait potentiellement expliquée par une association KIR/HLA-C favorisante [46].

D'autres vecteurs d'incompatibilité materno-fœtale restent probablement à découvrir, ceux-ci étant potentiellement sous tendue par des cibles antigéniques n'appartenant pas au système immunitaire. Les récepteurs AT1 de l'angiotensine II pourraient être une de ces cibles. En effet, des études récentes ont mis en évidence des anticorps dirigés contre la seconde boucle extracellulaire du récepteur AT1 de l'angiotensine II chez des femmes présentant une pré-éclampsie. Au moins 45 femmes ayant eu une pré-éclampsie ont été étudiées à ce jour [42][47-49], des anticorps ont été retrouvés dans 43 cas contre seulement deux cas (à des taux faibles) parmi les sujets témoins. Ces anticorps ont un effet stimulateur sur les récepteurs [42] et ont tendance à disparaître à distance de la grossesse [50]. L'origine de ces anticorps n'est pas discutée dans ces études. Une des hypothèses envisageables pourrait être qu'il s'agisse d'une réponse du système immunitaire maternel à la formation d'un néo-antigène composé de l'hétérodimérisation des récepteurs AT1 avec les récepteurs B2 de la bradykinine [50]. Cette hétérodimérisation est en effet retrouvée de façon significative chez les femmes prééclamptiques par rapport aux femmes normotendues [51]. Une seconde hypothèse propose que l'homologie qui existe entre la seconde boucle extracellulaire du récepteur AT1 et la chaîne alpha de HLA-DR soit à l'origine d'une réactivité croisée au cours de la grossesse et aboutisse à la production d'anticorps anti HLA-DR ayant une réactivité contre le récepteur AT1 [52]. Plutôt que des auto-anticorps, comme évoqués dans les articles cités [42][47-49], il pourrait alors s'agir d'allo-anticorps.

L'intrication de phénomènes immunologiques et du système rénine-angiotensine sont une part intégrante de la physiopathologie complexe à l'origine de la pré-éclampsie [43] [53-56].

1.4b Rôle fonctionnel du Système Rénine Angiotensine pendant la grossesse et la pré-éclampsie

A-Physiologie classique du SRA

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est une cascade de régulation endocrinienne et enzymatique. C'est un système hormonal que l'on trouve principalement dans le rein, servant à préserver l'homéostasie hydrosodée et intervenant dans la régulation de la pression artérielle. En cas de baisse de la pression dans l'artère rénale, la rénine est sécrétée par le rein. L'angiotensinogène, sécrété par le foie, est clivé par la rénine pour donner l'angiotensine I, inactif. L'angiotensine I sera ensuite transformée principalement au niveau du poumon par l'enzyme de conversion (ACE), en une molécule active de 8 acides aminés : l'angiotensine II. Il y a deux types de récepteurs de l'angiotensine II : AT1 et AT2. Ils appartiennent à une famille de récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Les récepteurs AT1 et AT2 possèdent 34% de séquence identique et ont la même affinité pour l'angiotensine II [3]. La plupart des effets de l'angiotensine II sont médiés par l'activation du récepteur AT1 exprimés sur la surface des cellules musculaires des vaisseaux sanguins. L'activation du récepteur AT1 entraîne une vasoconstriction, une activation du système sympathique et une sécrétion d'aldostérone [57]. La physiologie du SRA est représentée par le schéma 7.

L'enzyme de conversion, synthétisée par les cellules endothéliales, n'est pas la seule enzyme capable de produire l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I. La chymase, ou chymotripsine, est une enzyme génératrice d'angiotensine II et est produite les villosités syncytiotrophoblastiques [58]. La chymase est en grande quantité présente dans les cellules cardiaques, vasculaires, cutanées et participe à la constitution du pool d'angiotensine II dans les autres tissus [59,60].

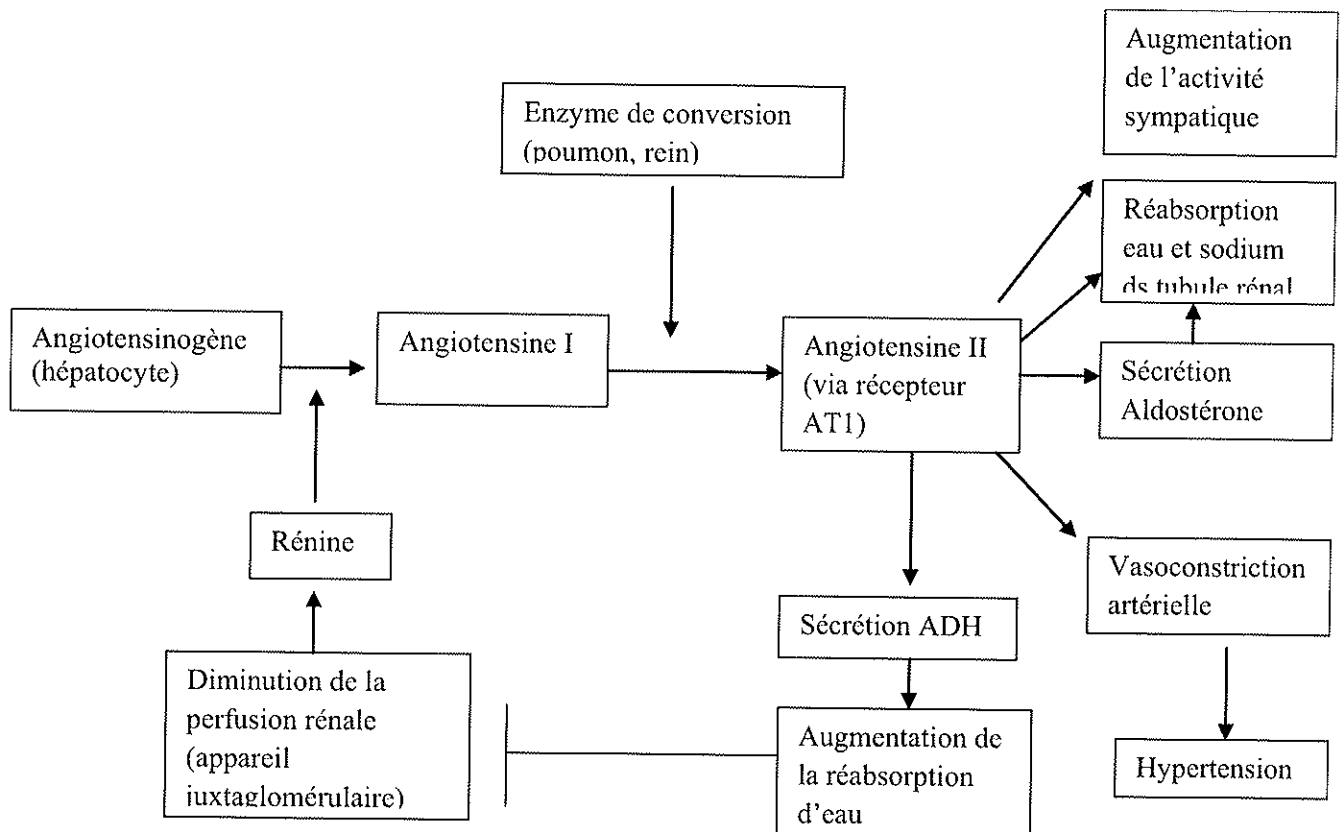


Fig. 7 : Schéma de la physiologie du SRA. L'angiotensine II, molécule effectrice, aux effets médiés par le récepteur AT1R augmente la pression artérielle. Le récepteur ATR1 est présent dans de nombreux types cellulaires. ADH : hormone anti diurétique.

B-Présence d'un SRA local dans le placenta

Le SRA présente également des localisations extra-rénales telles que le cœur, le cerveau, les ovaires et le placenta [61,62]. Chez la femme enceinte, le placenta est l'un des principaux sites de production des constituants du SRA [63]. La rénine, l'angiotensinogène, l'enzyme de conversion, l'angiotensine I et II ont été identifiés dans le tissu placentaire ainsi que l'expression du récepteur AT1 [64]. La chymase, sécrétée par les cellules trophoblastiques, permet d'activer l'angiotensine I en angiotensine II [58]. En conséquence, chez la femme enceinte, les cellules déciduales (d'origine maternelle) et les cellules trophoblastiques (d'origine fœtale) contiennent les composants d'un SRA fonctionnel [65,66].

C-Régulation du SRA pendant la grossesse

Le SRA subit des modifications de sa physiologie en réponse à la grossesse. La femme enceinte présente une sensibilité diminuée à l'angiotensine II expliquée en partie par l'augmentation des taux de progestérone et prostacyclines [67][69]. Une plus grande stimulation de l'angiotensine II est nécessaire pour produire les mêmes effets physiologiques [47]. Le récepteur AT1 est inactivé par des systèmes de régulation (Reactive Oxygen Species ROS) propre à la femme enceinte [47][70]. Ces changements de régulation du SRA, physiologiques pendant la grossesse, ont pour objectif le développement d'une placentation normale [57].

De nombreuses études ont montrés que plusieurs gènes étaient régulés par la cascade de réactions générées par l'activité des récepteurs 1 de l'angiotensine II [71-73]. Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans l'invasion trophoblastique (Plasmingen Activator Inhibitor-1(PAI-1)) et l'angiogénèse (soluble fms-like tyrosine receptor-1(sFlt-1)). Le PAI-1 diminue l'invasion trophoblastique. Le sFlt-1 inhibe l'angiogénèse placentaire. Par conséquent, l'adaptation fonctionnelle du SRA pendant la grossesse offre les conditions idéales pour une placentation normale [71,72].

La régulation du SRA tient un rôle capital dans le développement d'une circulation foeto-placentaire adéquate et indispensable aux échanges foeto-maternels. Toutes perturbations de sa régulation entraînent des modifications de placentation [57].

D-Pré-éclampsie et altérations du SRA

Plusieurs effets du SRA lors de la pré-éclampsie diffèrent de l'état de grossesse normal. Alors qu'il a été montré que les femmes enceintes avaient une sensibilité diminuée à l'angiotensine II, la femme pré-éclamptique présente à l'inverse une augmentation de la sensibilité du système vasculaire à l'angiotensine II [74].

Ce phénomène pourrait être lié à l'existence d'un néo-antigène composé de l'hétérodimérisation des récepteurs AT1 avec les récepteurs B2 de la bradykinine [47,48] [75]. Cette hétérodimérisation est en effet retrouvée de façon significative chez les femmes prééclamptiques par rapport aux femmes normotendues [49]. Pendant une grossesse normale, les récepteurs AT1 monomériques sont inactivés par le ROS et entraînent une baisse de la sensibilité de l'angiotensine II [47]. Dans la pré-éclampsie, les récepteurs AT1/B2 hétérodimères sont résistants à l'inactivation du ROS, restent actifs et entraînent une augmentation de la sensibilité à l'angiotensine II [47][76-78].

Cependant, le taux d'angiotensine II est à un niveau plus bas chez les femmes pré-éclamptiques en comparaison aux femmes enceintes normotensives [69][74].

En dépit de ce fait, les symptômes cliniques de la pré-éclampsie tels que l'HTA et les lésions rénales sont dues soit à un excès d'angiotensine II soit à une hyperactivation du récepteur AT1.

1.4c Implication des anticorps anti récepteur 1 de l'angiotensine II dans la physiopathologie de la pré-éclampsie

A-Anticorps spécifiques du récepteur AT1

Wallukat et al.[79] ont été les premiers auteurs en 1999 à mettre en évidence, *in vitro*, l'existence d'anticorps spécifiques dirigés contre le récepteur 1 de l'angiotensine II (Ac anti ATR1) dans le sérums de femmes pré-éclamptiques.

Les Ac anti AT1R activent le récepteur 1 de l'angiotensine II et ont une cible bien déterminée sur le récepteur AT1. La zone d'interaction activatrice du récepteur est constituée de 7 acides aminés située sur la seconde boucle extra-cellulaire du récepteur.

B-Modèle cellulaire

Les principales études ont montrés que les Ac anti AT1R sur des modèles in vitro, cellulaires, ont pu reproduire certaines anomalies de la pré-éclampsie. Plusieurs symptômes de la pré-éclampsie pouvaient être expliqués par la capacité de ces anticorps à activer les récepteurs 1 de l'angiotensine II sur un type de cellule et d'engendrer les réponses biologiques en rapport avec la physiopathologie de la pré-éclampsie [4,5][44][80,81].

Les Ac anti AT1R interagissent avec le récepteur AT1 sur les cellules trophoblastiques. L'action synergique avec l'angiotensine II affaiblit la placentation. Le fonctionnement normal du SRA pendant la grossesse et l'activation du récepteur AT1 sont fondamentaux pour le développement normal de la placentation. Une placentation normale et adéquate aux échanges fœtaux-maternels est la résultante d'un équilibre subtil de l'angiogénèse placentaire passant par un certain degré de sensibilité de l'angiotensine II chez la femme enceinte. Les Ac anti AT1R, trouvés dans le sérum des femmes pré-éclamptiques, agissent comme l'angiotensine II en activant le récepteur AT1. Ils augmentent de manière excessive la production de sFlt-1, PAI-1 et NADPH oxydase dans les cellules trophoblastiques [57] (fig.8). L'excès de production de ces facteurs déséquilibre l'angiogénèse placentaire. Les conséquences in vivo seraient une diminution de l'invasion trophoblastique, un état inflammatoire, une modification de l'angiogénèse et vasoconstriction des artères ombilicales entraînant les faits cliniques maternels caractérisant la pré-éclampsie (hypertension artérielle, atteintes rénales et anomalies placentaires) et le retentissement fœtal (retard de croissance intra utérin vasculaire). Les études in vitro ont également montrés qu'un peptide de synthèse de 7 acides aminés correspondant à la zone d'interaction sur la seconde boucle extra-cellulaire du récepteur AT1, peut neutraliser les effets des Ac anti AT1R. Le rôle des Ac anti AT1R dans la placentation anormale est résumé dans le schéma 8 [57].

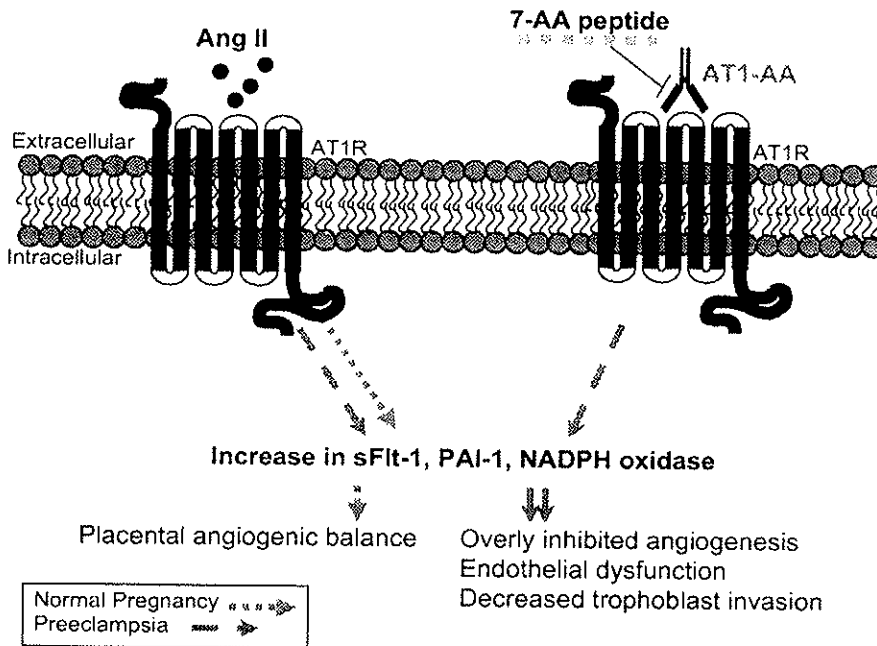


Fig.8 : Récepteur AT1R et placentation anormale selon Xia et al.[57]. L'Ac anti AT1R interagit avec le récepteur AT1 sur les cellules trophoblastiques, reproduit les effets de l'ANG II entraînant une placentation anormale. L'Ac anti AT1R active le récepteur AT1, augmente en excès la production de sFlt-1, PAI-1 et NADPH oxidase. L'excès de production de ces facteurs inhibe l'angiogénèse placentaire, diminue l'invasion trophoblastique. Le 7-AA peptide correspond à une séquence sur la seconde boucle extra-cellulaire du récepteur AT1. Les effets de l'Ac anti-AT1R sont neutralisés par le peptide 7-AA.

C-Modèle animal

Zhou et al. [7], ont poursuivie les précédents travaux sur les modèles cellulaires sur le modèle animal afin de mettre en rapport les effets in vitro des Ac anti AT1R avec les symptômes cliniques de la pré-éclampsie. Zhou et al.[7] publient en 2008 un article dans lequel les Ac anti AT1R ont provoqués in vivo chez l'animal des anomalies compatibles avec un modèle murin de pré-éclampsie. Les auteurs sont parvenus à reproduire une maladie pré-éclamptique (HTA, protéinurie) in vivo en injectant des Immunoglobulines de type G (IgG) de femmes pré-éclamptiques à des souris en gestation. Les anticorps anti AT1R par leurs

effets agonistes sur le récepteur 1 de l'angiotensine II seraient responsables de la symptomatologie pré-éclamptique. Par analyse histo-pathologique des reins de souris gestantes, une atteinte rénale est constatée, caractéristique de la pré-éclampsie. Ils retrouvent également des anomalies de développement placentaire avec un placenta de petite taille, de faible invasion trophoblastique, et un remodelage vasculaire, ainsi qu'une diminution du flux sanguin materno-fœtal et un retentissement fœtal avec un retard de croissance intra utérin. Les Ac anti AT1R permettent de reproduire les anomalies placentaires et les symptômes cliniques de la pré-éclampsie chez l'animal.

Cette symptomatologie pré-éclamptique induite par les Ac anti AT1R n'est pas retrouvée lors de l'administration conjointe des IgG et des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAI). Des effets identiques aux ARAI sont constatés par l'utilisation concomitante du peptide de synthèse fait des 7 acides aminés correspondant à la cible de l'anticorps et l'empêchant d'interagir avec le récepteur anti AT1R.

En conclusion, cet article montre que, dans le modèle animal, les Ac anti AT1R sont pathogènes.

D-Perspectives chez la femme enceinte pré-éclamptique

La pré-éclampsie pourrait être une pathologie immuno induite de la grossesse dont les symptômes cliniques seraient la résultante de l'activation des récepteur AT1R par des Ac anti AT1R. Cette hypothèse présente des implications évidentes de recherche sur le plan préventif, diagnostic, thérapeutique de la maladie pré-éclamptique ainsi que sur les conséquences fœtales (RCIU et prématurité).

Un projet de recherche clinique est actuellement en cours afin de déterminer si la mise en évidence des Ac anti AT1R chez la femme enceinte pré-éclamptique pourrait constituer un test diagnostique pré-symptomatique de la pré-éclampsie et du retard de croissance intra utérin.

Des perspectives thérapeutiques sont également envisageables concernant l'utilisation du peptide de synthèse (contre indication des ARA II pendant la grossesse) en prévention ou en traitement de la pré-éclampsie.

Le travail présenté ici s'intègre dans ce programme de recherche et vise à préciser l'influence de la pré-éclampsie maternelle sur le profil hémodynamique des nouveaux nés en complémentarité avec les études déjà publiées sur le sujet.

2. INFLUENCE DE LA PRE-ECLAMPSIE SUR LA PRESSION ARTERIELLE DU NOUVEAU-NE EN PERIODE NEONATALE

2.1 JUSTIFICATION DE L'ETUDE

2.1a Contexte de l'étude

Aucune donnée dans la littérature actuelle n'est disponible quant à l'évaluation du retentissement hémodynamique du nouveau-né de mère pré-éclamptique à la lumière des nouvelles avancées concernant l'implication des Ac anti AT1R dans la physiopathologie de la pré-éclampsie.

Ce qui a été constaté est un profil hémodynamique particulier caractérisé par une augmentation des pressions artérielles chez ces nouveau-nés en période néonatale. Des données de la littérature, la pré-éclampsie génère un statut particulier au nouveau né prématuré et à terme sur le plan hémodynamique. Qu'il s'agisse d'études globales [23][28][35] visant à déterminer des normes de pression artérielle sur une population donnée ou d'études centrées sur la pré-éclampsie et son impact hémodynamique néonatal [24][27][31], la pré-éclampsie constitue un état appart et fait partie des facteurs à prendre en considération dans l'évaluation de la pression artérielle du nouveau né. Les études antérieures étaient limitées soit à une comparaison dans population de nouveau-nés prématurés de très

petits poids de naissance (inférieur à 1350 grammes) [31] pendant les sept premiers jours de vie soit à l'évaluation d'autres paramètres hémodynamiques sur une population de nouveau-né plus large (prématurés et nouveaux nés à terme) mais seulement pendant les six premières heures de vie. Des évaluations de la pression artérielle manquent d'une part sur une population complémentaire, ciblée aux nouveaux nés $>$ à 29 SA et \geq à 1350 grammes et d'autre part sur la durée post natale ($>$ à 6 heures de vie) [23][31]. Cette étude a pour objectif de mieux appréhender le retentissement hémodynamique des nouveaux nés de mère pré-éclampsique notamment en l'étendant à des nouveaux nés de poids de naissance \geq à 1350 gr.

2.1b Anticorps anti AT1R et profil hémodynamique des nouveau-nés de mères pré-éclampsiques.

A-Pré-requis : Passage des anticorps maternels par voie transplacentaire

Les anticorps maternels de type IgG sont capables de traverser le placenta et de pénétrer dans la circulation fœtale.

Il s'agit d'un mécanisme de transport actif, assuré par un récepteur des cellules placentaires reconnaissant spécifiquement les chaînes lourdes des IgG. Les anticorps de type IgM et IgA ne traversent pas le placenta.

Ce phénomène ne devient réellement important que vers la fin du deuxième trimestre. La cinétique générale de transfert placentaire des immunoglobulines ne concerne que les IgG. Le transfert des IgG est précoce, mais peu important jusqu'au 4^e mois de grossesse (20 semaines d'aménorrhées (SA)). Il augmente ensuite rapidement. Entre la 22^{ème} et la 25^{ème} SA, il est considéré comme significatif et conduit vers la 36^e-38^e semaine à un taux d'IgG identique à celui de la mère. En fin de grossesse, le transfert s'effectue contre un gradient de concentration, avec un taux d'IgG fœtal qui atteint le double ou le triple du taux maternel. Après la naissance, les anticorps maternels persistent pendant plusieurs semaines chez le nouveau-né [82].

B-Passage transplacentaire des Ac anti AT1R et retentissement néonatal

Herse et al.,[56] montre, en 2006, la présence d'Ac anti AT1R dans le sérum des femmes pré-éclampsiques et chez le fœtus suggérant un passage trans-placentaire des Ac anti AT1R. Les auteurs montrent également la présence des Ac anti AT1R dans le sang du cordon des nouveaux nés prématurés de mères pré-éclampsiques d'âge gestationnel compris entre 26 SA + 4 jours et 36 SA. Cependant les auteurs ne tiennent pas compte du risque de contamination du prélèvement par des cellules maternelles au sang cordon.

Les Ac anti AT1R sont des immunoglobulines de type G. En considérant le fait que les anticorps anti AT1R sont cliniquement impliqués dans la genèse de l'HTA maternelle au cours de la pré-éclampsie, il serait licite de s'attendre à une répercussion sur le niveau de pression artérielle des nouveau-nés nés de mères pré-éclampsiques. Les anticorps anti AT1R pourraient être le facteur humoral évoqué en 2005 par l'étude de Swarup et al. [31] pour expliquer la différence de pression artérielle chez les nouveaux nés de mères pré-éclampsiques.

2.2HYPOTHESE DE L'ETUDE

Des données manquent dans l'évaluation de l'influence de la pré-éclampsie sur la pression artérielle des nouveaux nés. Une étude menée sur une population complémentaire est justifiée. L'hypothèse est que la pression artérielle des nouveaux nés de mères pré-éclampsiques d'âge gestationnel $>$ à 29 SA et de poids de naissance \geq à 1350 grammes est plus élevée que ceux de mères normotensives pendant les 3 premiers jours de vie.

2.3 OBJECTIF DE L'ETUDE

Démontrer que la pression artérielle des nouveau-nés de mères pré-éclampsiques d'âge gestationnel $>$ à 29 SA et de poids de naissance \geq à 1350 gr est plus élevée en comparaison avec un groupe non exposé à la pré-éclampsie (PE) maternelle dans les trois premiers jours.

L'objectif est de confirmer et de préciser les données actuelles concernant les pressions artérielles des nouveau-nés de mères pré-éclampsiques par une étude complémentaire portant sur un échantillon de cas au moins équivalent à l'étude princeps [31].

II. MATERIEL ET METHODE

1. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

1.1 Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, comparative et descriptive incluant tous les nouveau-nés d'âge gestationnel $>$ à 29 SA et de poids de naissance \geq à 1350 grammes admis entre Janvier 2005 et Décembre 2008. Des cas ont également été inclus en prospectif devant la survenue d'accouchement de femme pré-éclampsique durant la période d'étude de Janvier à Avril 2009.

1.2 Population de l'étude

La population étudiée se distinguait en 2 groupes. Le groupe d'étude était représenté par les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques. Le groupe contrôle était représenté par les nouveau-nés de mères non pré-éclamptiques.

Les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques étaient hospitalisés dans le service de réanimation-néonatalogie du CHU de Limoges entre 2005 et 2008 et sur l'année d'étude 2009. Chaque nouveau-né de mère pré-éclamptique a été apparié avec un nouveau-né de mère non pré-éclamptique selon l'âge gestationnel avec plus ou moins 1 SA de différence et le poids de naissance avec plus ou moins 200 grammes de différence.

2.CRITERES D'ELIGIBILITE

2.1 Critères d'inclusion

Les critères relatifs à la population étudiée :

- Nouveau nés hospitalisés dans le service de réanimation néonatale entre 2005 et 2008 et au cours de l'année d'étude, à l'hôpital Mère-Enfant de Limoges du CHU de Limoges.
- Nouveau nés de mères pré-éclamptiques. Les mères pré éclamptiques répondent aux critères nosologiques définissant la pathologie :
 - o protéinurie > 0,3 g/24h
 - o Pression artérielle > 140/90 mmHg, survenant avant la 34^{ème} semaine d'aménorrhée ou après cette date mais accompagnée d'un retard de croissance intra utérin
- Nouveau-nés d'âge supérieur à 29 SA et de poids de naissance \geq à 1350 gr.

Les critères relatifs à la population contrôle:

- Nouveau nés hospitalisés dans le service de réanimation néonatale, à l'hôpital Mère-Enfant de Limoges, entre 2005 et 2008 et au cours de l'année d'étude.
- Nouveau nés de mères non pré éclamptiques
- Nouveau nés d'âge supérieur à 29 SA et de poids de naissance \geq à 1350 gr.

2.2 Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion maternels étaient la pré-existence d'une hypertension artérielle maternelle avec ou sans néphropathie, un diagnostic incertain de pré-éclampsie, un diabète gestationnel, un diabète de type I maternel, une pathologie auto immune pré-existante, une chorioamniotite, une pathologie ou anomalie placentaire.

Les critères de non inclusion néonataux étaient une infection materno-fœtale confirmée, grossesse gémellaire et multiples, des anomalies chromosomiques, cardiaques et rénales, un nouveau né d'âge gestationnel inférieur ou égal à 29 SA et de poids de naissance inférieur à 1350 gr et les nouveau nés décédés avant le troisième jour de vie.

3. MODALITES DE RECRUTEMENT

3.1 Procédure de la recherche

Le recensement des cas d'étude a été obtenu à partir des listes néonatales des nouveau nés de mères ayant présenté une pré-éclampsie entre 2005 et 2008 et d'âge gestationnel $>$ à 29 SA et de poids de naissance \geq à 1350 grammes hospitalisés au CHU de Limoges dans une unité de réanimation néonatale et de néonatalogie. Les cas non exposé à la pré-éclampsie (PE) maternelle étaient obtenus à partir des listes néonatales des nouveau-nés de mères non pré-éclamptiques de même catégorie d'âge et de poids de naissance. Des cas ont été inclus de manière prospective en 2009 en fonction des accouchements de femmes pré-éclamptiques durant l'année d'étude.

L'appariement entre les cas d'étude et les cas contrôles a été réalisé en fonction de l'âge gestationnel avec plus ou moins 1 semaine d'aménorrhée de différence et du poids de naissance avec plus ou moins 200 grammes de différence quand cela était possible ou uniquement en fonction du poids de naissance.

3.2 Variables cliniques recueillies

3.2a Variables maternelles

Les données maternelles recensées étaient la parité, l'usage d'une corticothérapie anténatale, du sulfate de magnésium, l'administration de loxen et de salbumol en anténatal, le mode d'accouchement et les facteurs cliniques conduisant à une prématurité.

3.2b Variables néonatales

Les données néonatales recensées étaient l'âge gestationnel, le poids de naissance, la taille et le périmètre crânien, le sexe, le score d'Apgar à 1, 5 et 10 minutes, l'usage d'une réanimation cardio-respiratoire en salle de naissance, la ventilation mécanique et non invasive, l'administration de diurétiques, de midazolam, de morphiniques, le nombre de remplissage vasculaire, durant les 3 premiers jours de vie.

4. MESURE DE LA PRESSION ARTERIELLE

La pression artérielle des nouveau-nés inclus dans l'étude était mesurée par Dynamap brassard à tension adapté en fonction du poids de l'enfant.

5. CRITERE DE JUGEMENT

Nous avons considéré 9 modalités de mesure de la PA des nouveaux nés :

1 - Valeur moyenne de la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne mesurées dans les 3 premiers jours de vie.

Pour ces 3 premiers marqueurs, nous avons donc réalisé pour chaque journée la moyenne des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne disponibles pour chaque enfant.

2 - Valeur maximale de la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne mesurées dans les 3 premiers jours de vie.

Pour ces 3 marqueurs, nous avons donc retenu pour chaque journée les valeurs les plus hautes des pressions artérielle systolique, diastolique et moyenne disponibles pour chaque enfant.

3- Valeur minimale de la pression pressions artérielle systolique, diastolique et moyenne mesurées dans les 3 premiers jours de vie.

Pour ces 3 marqueurs, nous avons donc retenu pour chaque journée les valeurs les plus basses des pressions artérielle systolique, diastolique et moyenne disponibles pour chaque enfant.

6. ASPECTS STATISTIQUES

6.1 Taille de l'étude et nombre de sujets nécessaires

Aucun calcul du nombre de sujet nécessaire n'a été réalisé. En effet les éléments issus de la littérature ne permettaient pas d'identifier les éléments suffisants pour réaliser un calcul du nombre de sujet nécessaire.

Nous avons donc réalisé nos analyses statistiques après inclusion exhaustive de tous les cas de pré-éclampsie observés au CHU de Limoges entre 2005 et 2009.

L'objectif était de confirmer et de préciser les données actuelles concernant les pressions artérielles des nouveau-nés de mères pré-éclamptiques par une étude portant sur un échantillon de cas au moins équivalent à l'étude princeps [31] soit un inclusion de 60 cas : 30 nouveaux de mères pré-éclamptique et 30 nouveaux nés contrôles.

6.2 Méthodes statistiques employées

6.2a Analyses descriptives

Les variables quantitatives ont été décrites selon moyenne±écart-type ou médiane et intervalle interquartile.

La normalité des variables quantitatives a été réalisée en utilisant le test de Shapiro-Wilk. L'égalité des variances par test F.

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs, pourcentages et intervalles de confiance à 95% établis d'après la méthode exacte.

6.2b Analyses comparatives

Les comparaisons appariées de variables qualitatives ont été réalisées en utilisant le test du Chi² de Mac Nemar, les comparaisons appariées de variables quantitatives ont été réalisées en utilisant le test de Wilcoxon sur séries appariées.

6.2c Analyse principale

La comparaison du niveau de tension artérielle pour les 3 premiers jours de vie entre les enfants exposés à la pré-éclampsie et ceux non exposés à la pré-éclampsie a été réalisée par un modèle mixte d'analyse de variance sur données répétées.

La procédure MIXED du logiciel SAS a été utilisée. Les variables nombre de jour et phénotype ont été utilisées en effets fixes et l'identifiant d'appariement a été utilisé comme effet aléatoire (prenant en compte la répétition des données).

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique du CHU de Limoges au moyen du logiciel SAS® V9.1.3 (SAS Institute Cary, NC). Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses sera fixé à 0,05.

7. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES

Lorsqu'un nouveau né a été inclus dans l'étude, le dossier a été analysé de manière rétrospective pour les cas entre 2005 et 2008 et de manière prospective pour les cas entre Janvier 2009 et Avril 2009. Les données utiles à l'étude ont été relevées par Marianne REVERET (interne de pédiatrie) et ont été renseignée dans la base ACCESS prévue à cet effet.

La base ACCESS correspondant à l'étude a été déclarée selon la procédure simplifiée MR-001

III. RESULTATS

I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

1.1 Description de la population

70 nouveaux nés singletons de mères pré-éclamptiques d'âge gestationnel supérieur à 29 semaines d'aménorrhées et de poids de naissance \geq à 1350 gr et ont été hospitalisés dans le service de réanimation néonatale ou de néonatalogie entre Janvier 2005 et Avril 2009, à l'hôpital Mère-Enfant de Limoges du CHU de Limoges. Sur ces 70 enfants, 46 n'ont pas pu être inclus dans les analyses. Quatre nouveaux nés avaient une pathologie congénitale (cardiopathie, néphropathie, neuropathie), 4 cas de chorioamniotite, 30 nouveaux nés avaient moins de 3 jours de surveillance hémodynamique, 2 nouveaux nés avaient des mères portant une pathologie dysimmunitaire, néphropathie ou une HTA pré-existante, et 1 nouveau né n'était pas de mère pré-éclamptique. Enfin, cinq nouveaux nés n'avaient pas d'appariement possible avec des nouveaux nés contrôles. Bien que regrettable, ces 5 derniers patients n'ont pu être inclus du fait de la nécessité de prendre en compte la notion d'appariement pour réaliser les analyses statistiques.

L'analyse concernait 24 nouveau-nés de mère pré-éclamptique avec appariement de 24 nouveau-nés de mère non pré-éclamptique de même catégorie d'âge gestationnel et de poids de naissance (>29 SA et \geq 1350 gr).

1.2 Analyse des variables quantitatives

L'analyse des variables quantitatives (âge gestationnel, poids de naissance, taille, périmètre crânien, score d'Apgar à 1, 5, 10 minutes et l'âge maternel) n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le groupe exposé et non exposé à la pré-éclampsie maternelle.

Parmi la population étudiée, l'âge gestationnel, le poids de naissance étaient similaires entre le groupe d'étude (enfants nés de mères pré-éclamptiques) et le groupe contrôle (enfants nés de mères non pré-éclamptiques). L'appariement des cas a été réalisé selon ces 2 critères pour l'évaluation des pressions artérielles. Les variables quantitatives sont détaillées dans le tableau 2.

Table 2 : Variables quantitatives relatives à la mère, à l'enfant, à la naissance : Valeurs moyenne, maximale, minimale et écart type.

Phenotype	Variable	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum	Nombre d'observation
Pré-éclampsie	Agegesta	33.16666667	1.685401942	29.85714285	36.71428571	24
	poïds	1774.33	461.9748409	1360.00	3410.00	24
	taille	42.33333333	3.3578806	38.0000000	53.0000000	24
	PCrânien	30.16666667	1.5227740	28.0000000	34.0000000	24
	apgar1	7.45833333	2.5703860	1.0000000	10.0000000	24
	apgar5	9.8750000	0.3378320	9.0000000	10.0000000	24
	apgar10	9.95833333	0.2041241	9.0000000	10.0000000	24
	Age maternel	29.9117043	5.7611782	17.1444216	39.6741958	24
Témoin	Agegesta	32.29166667	2.409489957	29.57142857	40.0000000	24
	poïds	1865.71	535.4885197	1357.00	3870.00	24
	taille	42.33333333	3.3836778	36.0000000	52.0000000	24
	pcrânien	30.41666667	2.3941353	26.0000000	36.0000000	24
	apgar1	7.1250000	3.0261541	1.0000000	10.0000000	24
	apgar5	9.16666667	1.4645571	5.0000000	10.0000000	24
	apgar10	9.45833333	0.9315329	7.0000000	10.0000000	24
	Age maternel	28.2878166	5.2516036	20.0082136	39.0746064	24

1.3 Analyse des variables qualitatives

Parmi les variables qualitatives suivantes : sexe, administration de corticoïdes anténatale, réanimation en salle de naissance, intubation, ventilation non invasive, administration de diurétiques, de midazolam, de dérivés morphiniques, aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

1.3a Variables qualitatives maternelles

L'analyse des variables qualitatives maternelles n'a pas identifié de différence statistiquement significative entre le groupe d'étude et le groupe contrôle. La parité, l'administration de corticoïdes anténatale, et l'administration de sulfate de magnésium était similaire dans les deux groupes.

Les nouveau-nés de mères pré-éclampsiques étaient nés majoritairement par césarienne 95.83% versus 45.83% ($p < 0.01$) chez les nouveau-nés de mères non pré-éclampsiques.

L'administration de salbutamol était moins fréquente chez les femmes pré-éclampsiques (4.17%) que chez les femmes normotensives (83.33%) ($p < 0.01$).

L'administration de loxén était plus fréquente chez les femmes pré-éclampsiques (95.65%) que chez les femmes normotensives (4.35%) ($p < 0.01$).

Enfin l'usage du sulfate de magnésium était très peu utilisé. Une seule femme pré-éclampsique en avait bénéficié.

1.3b Variables qualitatives néonatales

L'analyse des variables qualitatives néonatales n'a pas identifié de différence statistiquement significative entre le groupe d'étude et le groupe témoin. La répartition du sexe, la réanimation en salle de naissance, l'intubation en salle de naissance, la ventilation non invasive, l'administration de médicaments en post natal (diurétique, midazolam, morphinique) et sur l'usage de remplissage vasculaire était similaire dans les deux groupes.

Les variables cliniques néonatales et maternelles sont détaillées dans les tableaux 3 et 4.

Table 3 : variables cliniques néonatales. Valeurs moyennes et nombre d'observation et pourcentage.

VARIABLES NÉONATALES	Pré-éclampsie n=24	Non pré-éclampsie n=24
Age gestationnel (semaines, moyenne+/- DS)	33.1 (+/-1.7)	32.2 (+/-2.4)
Poids de naissance (gr, moyenne+/-DS)	1774 (+/- 461)	1865 (+/-535)
Taille (cm, +/- DS)	42.3 (+/- 3.3)	42.3 (+/- 3.4)
Périmètre crânien (cm, +/- DS)	30 (+/- 1.5)	30 (+/- 2.4)
Score Apgar 5minutes (1min-10min)	9 (7-10)	9 (7-9)
Garçons (n, %)	13(54)	9 (37.5)
Filles (n, %)	11(46)	15(62.5)
Corticoïdes anténataux (n, %)	17(71)	15(62.5)
Réanimation en salle de naissance (n, %)	11(46)	11(46)
Intubation (n, %)	8 (33)	13(54)
Ventilation non invasive (n, %)	10(42)	8(33)
Diurétiques (n, %)	0 (0)	0(0)
Midazolam (n, %)	2(8)	2(8)
Morphine (n, %)	2(8)	0 (0)
Remplissage vasculaire (n, %)	0(0)	0(0)

Table 4 : Variables cliniques maternelles. Valeurs moyennes, nombre d'observation et pourcentage.

Variabiles maternelles	Pré-éclampsie n=24	Non pré-éclampsie n=24
Age maternel (année, moyenne+/-DS)	29.9 (+/- 5.7)	28.3 (+/- 5.2)
TA > 140/90mmHg (n, %)	24 (100)	0(0)
Pu > 0.3 gr/j (n, %)	24 (100)	1 (4)
Primipare (n, %)	18 (75)	9 (37.5)
Deuxième pare (n, %)	4 (17)	1(4)
Césarienne (n, %)	23 (96)	11(46)
Voie basse (n, %)	1 (4)	13 (54)
Salbumol (n, %)	1(4)	20 (83)
Loxen (n, %)	22(92)	21(87.5)
Sulfate de magnésium (n, %)	1 (4)	0 (0)

2.ANALYSE DE LA PRESSION ARTERIELLE

2.1Analyse du nombre de mesure de pressions artérielles

Le nombre de mesure de pression artérielle pour le groupe des nouveau-nés de mères pré-éclamptiques était similaire à celui du groupe contrôle pour le premier et deuxième jour de vie.

Les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques avaient significativement moins de mesures de pression artérielle que les nouveau-nés contrôles au troisième jour de vie ($p < 0.01$).

Les données d'évaluation des moyennes des pressions artérielles systolique, diastolique, et moyenne au premier, deuxième et troisième jour de surveillance sont détaillées dans les tableaux 5, 6, 7.

Table 5 : Moyenne, maximale, minimale et écart type des valeurs moyennes, maximales et minimales des pressions artérielles systolique (moypas, maxpas, minpas), moyenne (moypam, maxpam, minpam) et diastolique (moypad, maxpad, minpad) du groupe pré-éclampsie et du groupe contrôle au premier jour de surveillance.

phenotype	N Obs	Variable	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum	Nombre d'observat
Preeclampsie	24	moypas	56.6335648	7.2690231	44.0000000	70.0000000	24
		moypam	43.4034722	6.7452488	31.5000000	58.7500000	24
		moypad	34.4770833	6.4694783	24.0000000	48.2500000	24
		maxpas	63.7083333	10.4443834	46.0000000	81.0000000	24
		maxpam	49.5416667	10.1252125	32.0000000	67.0000000	24
		maxpad	41.6666667	9.7430763	26.0000000	58.0000000	24
		minpas	49.9166667	7.3951610	39.0000000	70.0000000	24
		minpam	37.5000000	6.0072420	26.0000000	50.0000000	24
		minpad	28.2916667	6.3347157	18.0000000	43.0000000	24
Temoin	24	moypas	56.8072917	8.5589386	42.2500000	75.0000000	24
		moypam	42.5513889	7.6111584	29.5000000	59.0000000	24
		moypad	31.4739583	6.4390347	17.0000000	42.5000000	24
		maxpas	64.3333333	12.6238789	47.0000000	94.0000000	24
		maxpam	49.5833333	11.9488645	36.0000000	90.0000000	24
		maxpad	38.7916667	11.8063327	17.0000000	73.0000000	24
		minpas	50.4166667	8.4179759	37.0000000	75.0000000	24
		minpam	37.6666667	8.0954451	25.0000000	59.0000000	24
		minpad	25.3333333	5.8952204	14.0000000	38.0000000	24

Table 6 : Moyenne, maximale, minimale et écart type des valeurs moyennes, maximales et minimales des pressions artérielles systolique (moypas, maxpas, minpas), moyenne (moypam, maxpam, minpam) et diastolique (moypad, maxpad, minpad) du groupe pré-éclampsie et du groupe contrôle au deuxième jour de surveillance.

phenotype	Variable	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum	N Obs
Preeclampsie	moypas	60.8167163	7.8122478	45.1250000	84.0000000	24
	moypam	47.8463790	8.2075622	32.8750000	67.6666667	24
	moypad	37.7748512	6.9401405	24.8750000	52.0000000	24
	maxpas	68.2916667	8.2907972	54.0000000	91.0000000	24
	maxpam	55.8333333	11.1809880	38.0000000	87.0000000	24
	maxpad	45.9583333	8.8488720	31.0000000	69.0000000	24
	minpas	54.0416667	8.3169767	37.0000000	73.0000000	24
	minpam	41.4166667	8.4489087	30.0000000	58.0000000	24
	minpad	29.8750000	8.0989130	18.0000000	45.0000000	24
Temoin	moypas	57.9408482	6.0061339	47.9375000	71.0000000	24
	moypam	43.5056300	5.9723502	29.5000000	55.5000000	24
	moypad	34.6214782	4.9203158	27.7500000	47.3333333	24
	maxpas	69.8750000	9.4745081	58.0000000	91.0000000	24
	maxpam	53.0000000	7.4132666	39.0000000	67.0000000	24
	maxpad	43.8750000	6.5826683	33.0000000	59.0000000	24
	minpas	49.0000000	7.0402569	37.0000000	64.0000000	24
	minpam	35.6666667	6.3291367	20.0000000	50.0000000	24
	minpad	25.7083333	6.9687449	16.0000000	42.0000000	24

Table 7 : Moyenne, maximale, minimale et écart type des valeurs moyennes, maximales et minimales des pressions artérielles systolique (moypas, maxpas, minpas), moyenne (moypam, maxpam, minpam) et diastolique (moypad, maxpad, minpad) du groupe pré-éclampsie et du groupe contrôle au troisième jour de surveillance.

phenotype	Variable	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum	N Obs
Preeclampsie	moypas	64.7423611	7.4922230	51.0000000	84.6666667	24
	moypam	51.3962302	6.8090301	38.1428571	68.0000000	24
	moypad	41.4051587	5.8603639	27.8571429	53.0000000	24
	maxpas	70.7916667	9.4683875	53.0000000	93.0000000	24
	maxpam	57.2083333	9.2641392	41.0000000	78.0000000	24
	maxpad	48.1250000	8.1310596	36.0000000	69.0000000	24
	minpas	59.7500000	8.4351748	44.0000000	78.0000000	24
	minpam	46.3750000	7.3177123	34.0000000	61.0000000	24
	minpad	35.0000000	8.2462113	19.0000000	49.0000000	24
Temoin	moypas	62.4009921	7.7279312	48.8571429	75.0000000	24
	moypam	48.6040675	7.3169983	37.2500000	59.3333333	24
	moypad	38.1643849	5.9687658	29.7500000	52.0000000	24
	maxpas	70.0000000	9.7712978	55.0000000	95.0000000	24
	maxpam	55.5000000	8.8366824	44.0000000	81.0000000	24
	maxpad	44.3750000	8.4894436	33.0000000	63.0000000	24
	minpas	56.7500000	9.2747905	40.0000000	75.0000000	24
	minpam	42.9166667	8.6673634	27.0000000	59.0000000	24
	minpad	32.0000000	7.5527133	19.0000000	47.0000000	24

2.2 Analyse des pressions artérielles

L'analyse des pressions artérielles a porté sur la comparaison des pressions artérielles sur les 3 premiers jours entre 24 nouveau-nés exposés à la pré-éclampsie (PE) et 24 nouveau-nés non exposés à la pré-éclampsie (PE) appariés entre eux.

Systématiquement, nous avons considéré l'effet des jours (J1, J2, J3) c'est à dire la comparaison des pressions artérielles en fonction du jour de surveillance, l'effet du groupe (phénotype) c'est à dire la comparaison des pressions artérielles en fonction du critère d'exposition à la PE. Une interaction éventuelle entre l'effet jour et l'effet groupe a également été recherchée (recherche d'une éventuelle évolution différentielle de la pression artérielle avec le temps chez les enfants du groupe PE et non PE).

2.2a Résumé des résultats principaux

Les résultats issus du modèle principal, prenant en compte la non indépendance des données, ont identifiés une différence statistiquement significative de pression artérielle entre les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques et les nouveau-nés de mères non pré-éclamptique pour la valeur moyenne et minimale de la pression artérielle diastolique (PAD moy, PAD min). En effet, la PAD moyenne des nouveau-nés exposés à la PE était supérieure de + 3.13 mmHg (ANOVA, $p=0.026$) par rapport à celle des nouveau-nés non exposés à la PE. La PAD minimale était plus élevée de + 3.4 mmHg chez les enfants du groupe exposé à la PE (ANOVA, $p=0.017$). Le résultat était à la limite de la significativité pour la valeur minimale de la pression artérielle moyenne (PAM min). La PAM minimale était plus élevée de + 3 mmHg chez les enfants du groupe exposé à la PE (ANOVA, $p=0.054$)

L'analyse a également montré une différence significative de pression artérielle systolique, diastolique et moyenne sur la durée. Nous constatons une augmentation des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne dans les 2 groupes entre J1 et J2 de + 2.8 mmHg, entre J1 et J3 de + 6.8 mmHg, entre J2 et J3 de +4 mmHg. Il n'y avait pas d'interaction entre l'effet jour et l'effet phénotype.

2.2b Analyse des valeurs moyennes de pression artérielle

A. Moyenne de la pression artérielle systolique (PAS moy)

- Effet jour :

L'analyse a identifié une différence statistiquement significative de la PAS moyenne en fonction du jour de surveillance. Une augmentation de la PAS moyenne de + 2.6 mmHg (ANOVA, $p=0.022$) entre J1 et J2, de + 6.8 mmHg entre J1 et J3 (ANOVA, $p<0.0001$), et de + 4.2mmHg entre J2 et J3 (ANOVA, $p=0.0004$) a été observée.

-Effet phénotype :

L'analyse n'a pas identifié de différence statistiquement significative de la PAS moyenne entre le groupe exposé à la PE et le groupe non exposé à la PE.

La PAS moyenne des nouveau-nés exposés à la PE était supérieure de + 1.68 mmHg par rapport à celle des nouveau-nés non exposés à la PE mais cette différence était statistiquement non significative.

Il n'y avait pas d'interaction entre les deux effets évalués. Les résultats de l'analyse de la PAS moyenne sont détaillés dans le tableau 8.

Table 8 : Analyse de la moyenne de la pression artérielle systolique (PAS moyenne) en fonction de l'effet jour (jour de surveillance) et de l'effet phénotype (groupe pré-éclampsie et groupe contrôle). Entre le jour 1 de surveillance et le jour 2 de surveillance, on observe une différence de PAS moyenne de 2.6mmHg, $p=0.0223$. Entre le jour 1 et le jour 3 on observe une différence de PAS moyenne de 6.85mmHg, $p<0.0001$. Entre le jour 2 et le jour 3 on observe une différence de PAS moyenne de 4.19, $p=0.0004$. Entre le groupe exposé à la PE et le groupe contrôle on observe une différence de PAS moyenne de 1.68 mmHg, $p=0.33$.

Effet	phénotype	Jour de surveillance	phénotype	Jour de surveillance	Différence de PA (mmHg)	Valeur $p<0.05$
Jour		1		2	2.6584	0.0223
Jour		1		3	6.8512	<.0001
Jour		2		3	4.1929	0.0004
Phénotype	Exposé à la Pré-éclampsie		Contrôle		1.6812	0.3314

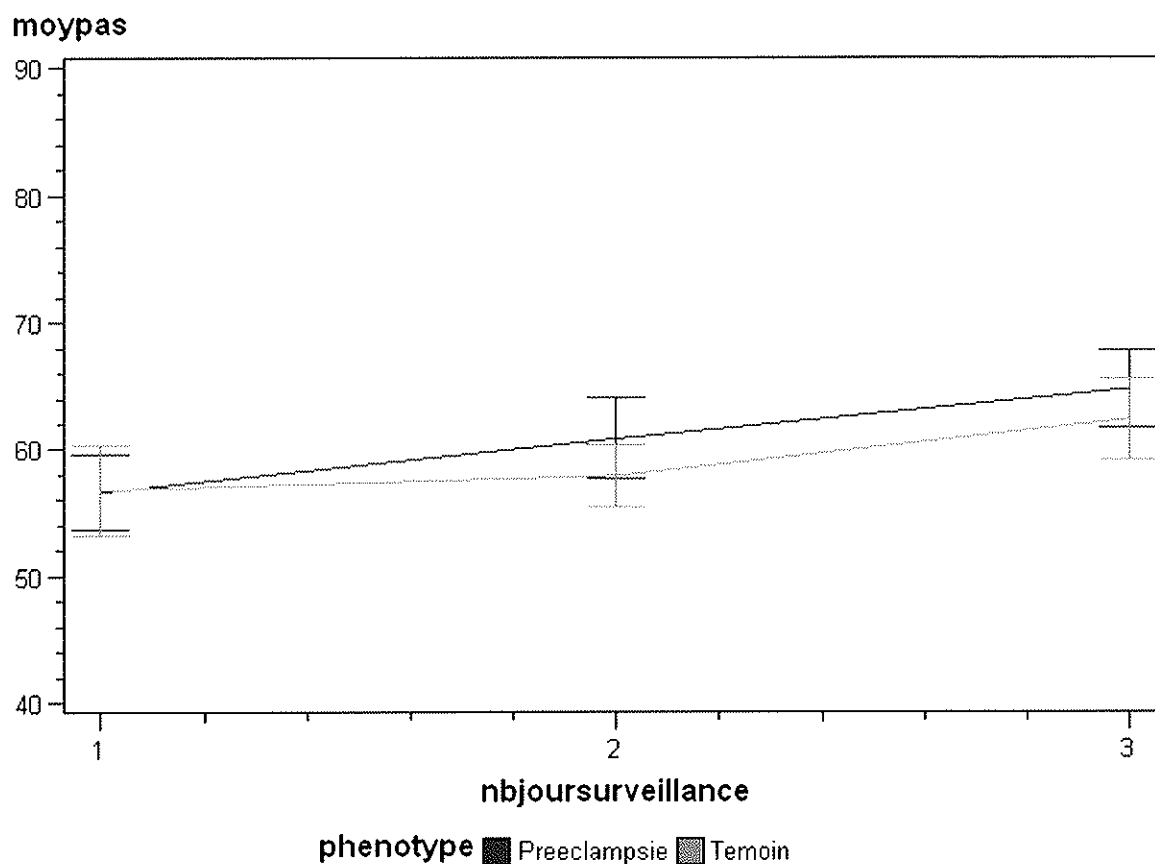


Fig 9 : Evolution de PAS moyenne (moypas) chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques (Phénotype Pré-éclampsie) et chez les nouveau-nés de mères non pré-éclamptiques (Phénotype Témoin) en fonction du jour de surveillance (J1, J2, J3).

B. Moyenne de la pression artérielle moyenne (PAM moy)

-Effet jour :

L'analyse a identifié une différence statistiquement significative de la PAM moyenne en fonction du jour de surveillance. Une augmentation de la PAM moyenne de + 2.7 mmHg (ANOVA, $p=0.017$) entre J1 et J2, de + 7 mmHg entre J1 et J3 (ANOVA, $p<0.0001$), et de + 4.3mmHg entre J2 et J3 (ANOVA, $p=0.0002$) a été observée.

-Effet phénotype :

L'analyse n'a pas identifié de différence statistiquement significative de la PAM moyenne entre le groupe exposé à la PE et le groupe non exposé à la PE.

La PAM moyenne des nouveau-nés exposés à la PE était supérieure de + 2.66 mmHg (ANOVA, $p=0.10$) par rapport à celle des nouveau-nés non exposés à la PE mais cette différence était statistiquement non significative.

Les résultats de l'analyse de la PAM moyenne sont détaillés dans le tableau 9. Il n'y avait pas d'interaction entre les deux effets évalués.

Table 9 : Analyse de la moyenne de la pression artérielle moyenne (PAM moyenne) en fonction de l'effet jour (jour de surveillance) et de l'effet phénotype (groupe pré-éclampsie et groupe contrôle). Entre le jour 1 de surveillance et le jour 2 de surveillance, on observe une différence de PAM moyenne de 2.69mmHg, $p=0.017$. Entre le jour 1 et le jour 3 on observe une différence de PAM moyenne de 7.02mmHg, $p<0.0001$. Entre le jour 2 et le jour 3 on observe une différence de PAM moyenne de 4.32, $p=0.0002$. Entre le groupe exposé à la PE et le groupe contrôle on observe une différence de PAM moyenne de 2.66 mmHg, $p=0.10$.

Effet	Phénotype	Jour de surveillance	phénotype	Jour de surveillance	Différence de PA mmHg	Valeur p
Jour		1		2	2.6986	0.017
Jour		1		3	7.0227	<.0001
Jour		2		3	4.3241	0.0002
Phénotype	Exposé à la Pré-éclampsie		Contrôle		2.6617	0.1029

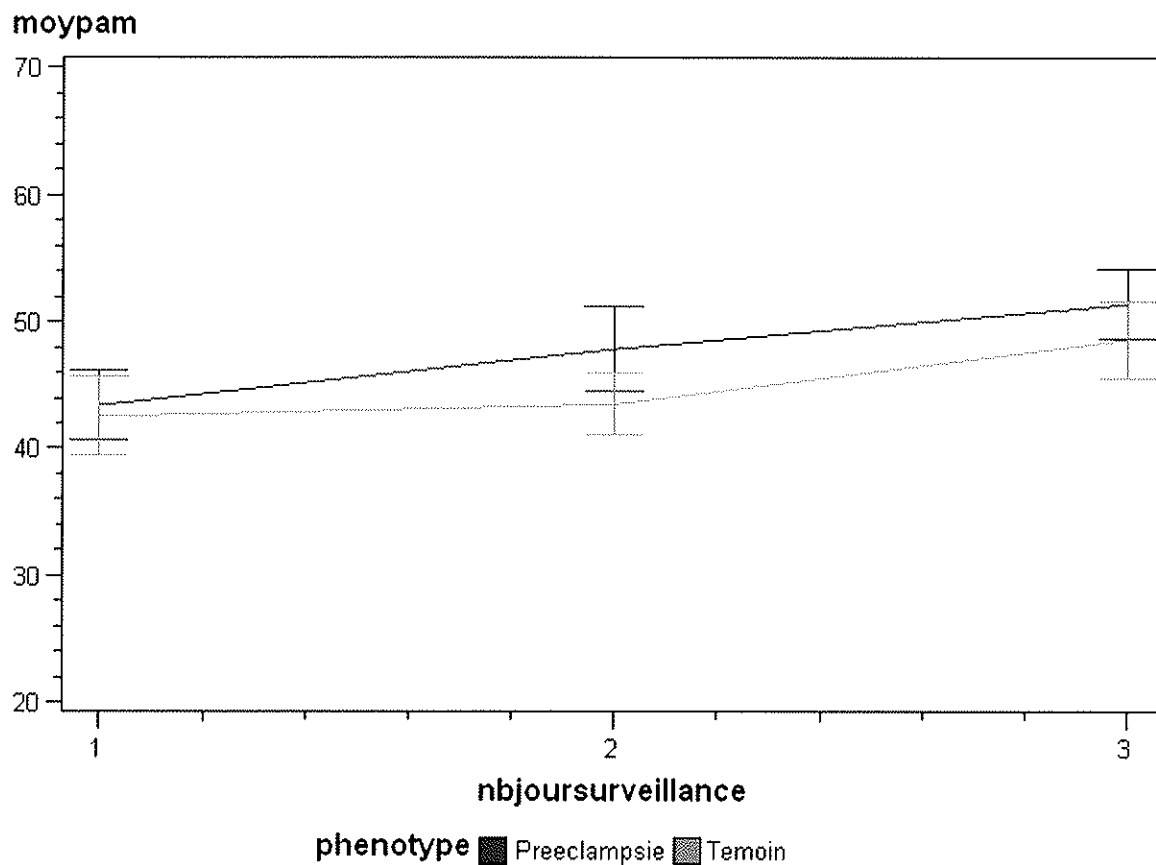


Fig. 10 : Evolution de PAM moyenne (moypam) chez les nouveau-nés de mères pré-éclampsiques (Phénotype Pré-éclampsie) et chez les nouveau-nés de mères non pré-éclampsiques (Phénotype Témoin) en fonction du jour de surveillance (J1, J2, J3).

C. Moyenne de la pression artérielle diastolique (PAD moy)

-Effet jour :

L'analyse a identifié une différence statistiquement significative de la PAD moyenne en fonction du jour de surveillance. Une augmentation de la PAD moyenne de + 3.2 mmHg (ANOVA, $p=0.001$) entre J1 et J2, de + 6.8 mmHg entre J1 et J3 (ANOVA, $p<0.0001$), et de + 3.6 mmHg entre J2 et J3 (ANOVA, $p=0.0003$) a été observée.

-Effet phénotype :

L'analyse a identifié une différence statistiquement significative de la PAD moyenne entre le groupe exposé à la PE et le groupe non exposé à la PE.

La PAD moyenne des nouveau-nés exposés à la PE était supérieure de + 3.13 mmHg (ANOVA, p=0.027) par rapport à celle des nouveau-nés non exposés à la PE.

Les résultats de l'analyse de la PAD moyenne sont détaillés dans le tableau 10. Il n'y avait pas d'interaction entre les deux effets évalués.

Table 10 : Analyse de la moyenne de la pression artérielle diastolique (PAD moyenne) en fonction de l'effet jour (jour de surveillance) et de l'effet phénotype (groupe pré-éclampsie et groupe contrôle). Entre le jour 1 de surveillance et le jour 2 de surveillance, on observe une différence de PAD moyenne de 3.22 mmHg, p=0.001. Entre le jour 1 et le jour 3 on observe une différence de PAD moyenne de 6.80 mmHg, p<0.0001. Entre le jour 2 et le jour 3 on observe une différence de PAD moyenne de 3.58 mmHg, p=0.0003. Entre le groupe exposé à la PE et le groupe contrôle on observe une différence de PAD moyenne de 3.13 mmHg, p=0.0266.

Effet	phenotype	Jour de surveillance	Phénotype	Jour de surveillance	Différence de PA mmHg	Valeur de p
Jour		1		2	3.2226	0.0010
Jour		1		3	6.8093	<.0001
Jour		2		3	3.5866	0.0003
Phénotype	Exposé à la Pré-éclampsie		Contrôle		3.1324	0.0266

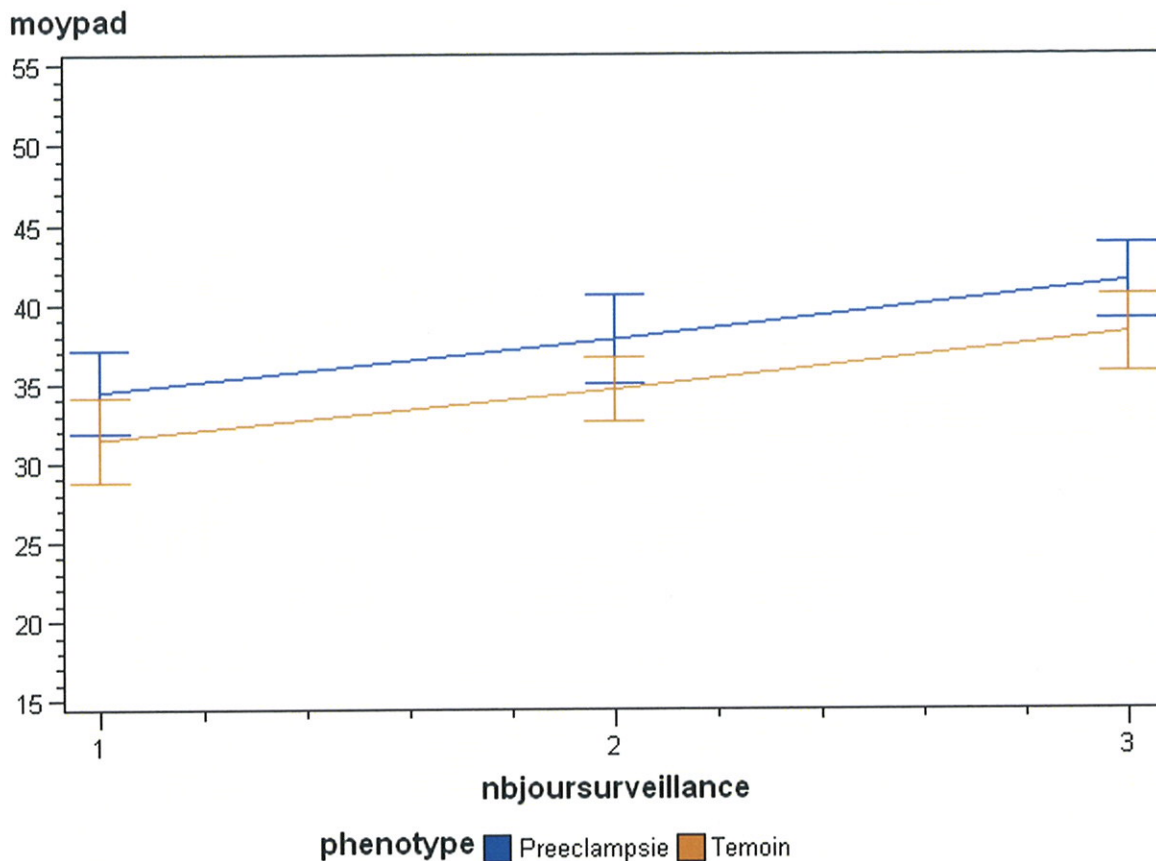


Fig. 11: Evolution de la moyenne de la PAD (moypad) chez les nouveau-nés de mères pré-éclampsique (Phénotype Pré-éclampsie) et chez les nouveau-nés de mères non pré-éclampsique (Phénotype Témoin) en fonction du jour de surveillance (J1, J2, J3).

2.2c Analyse des pressions artérielles maximales

A. Maximale de pression artérielle systolique (PAS max)

-Effet jour :

L'analyse a identifié une différence statistiquement significative de la PAS maximale en fonction du jour de surveillance. Une augmentation de la PAS maximale de + 5.0 mmHg (ANOVA, $p=0.039$) entre J1 et J2, de + 6.3 mmHg entre J1 et J3 (ANOVA, $p=0.0003$) a été observée. Il n'avait pas de différence significative de la PAS maximale entre le J2 et le J3 de surveillance.

-Effet phénotype :

L'analyse n'a pas identifié de différence statistiquement significative de la PAS maximale entre le groupe exposé à la PE et le groupe non exposé à la PE.

Les résultats de l'analyse de la PAS maximale sont détaillés dans le tableau 11. Il n'y avait pas d'interaction entre les deux effets évalués.

Table 11 : Analyse des valeurs maximales de pression artérielle systolique (PASmax) en fonction de l'effet jour (jour de surveillance) et de l'effet phénotype (groupe pré-éclampsie et groupe contrôle). Entre le jour 1 de surveillance et le jour 2 de surveillance, on observe une différence de PAS maximale de 5.06 mmHg, $p=0.0039$. Entre le jour 1 et le jour 3 on observe une différence de PAS maximale de 6.37 mmHg, $p=0.0003$. Entre le jour 2 et le jour 3 on observe une différence de PAS maximale de 1.31 mmHg, $p=0.444$. Entre le groupe exposé à la PE et le groupe contrôle on observe une différence de PAS maximale de 0.47 mmHg, $p=0.82$.

Effet	Phénotype	Jour de surveillance	Phénotype	Jour de surveillance	Différence de PA mmHg	Valeur p
Jour		1		2	5.0625	0.0039
Jour		1		3	6.3750	0.0003
Jour		2		3	1.3125	0.4443
Phénotype	Exposé à la Pré-éclampsie		Contrôle		0.4722	0.8264

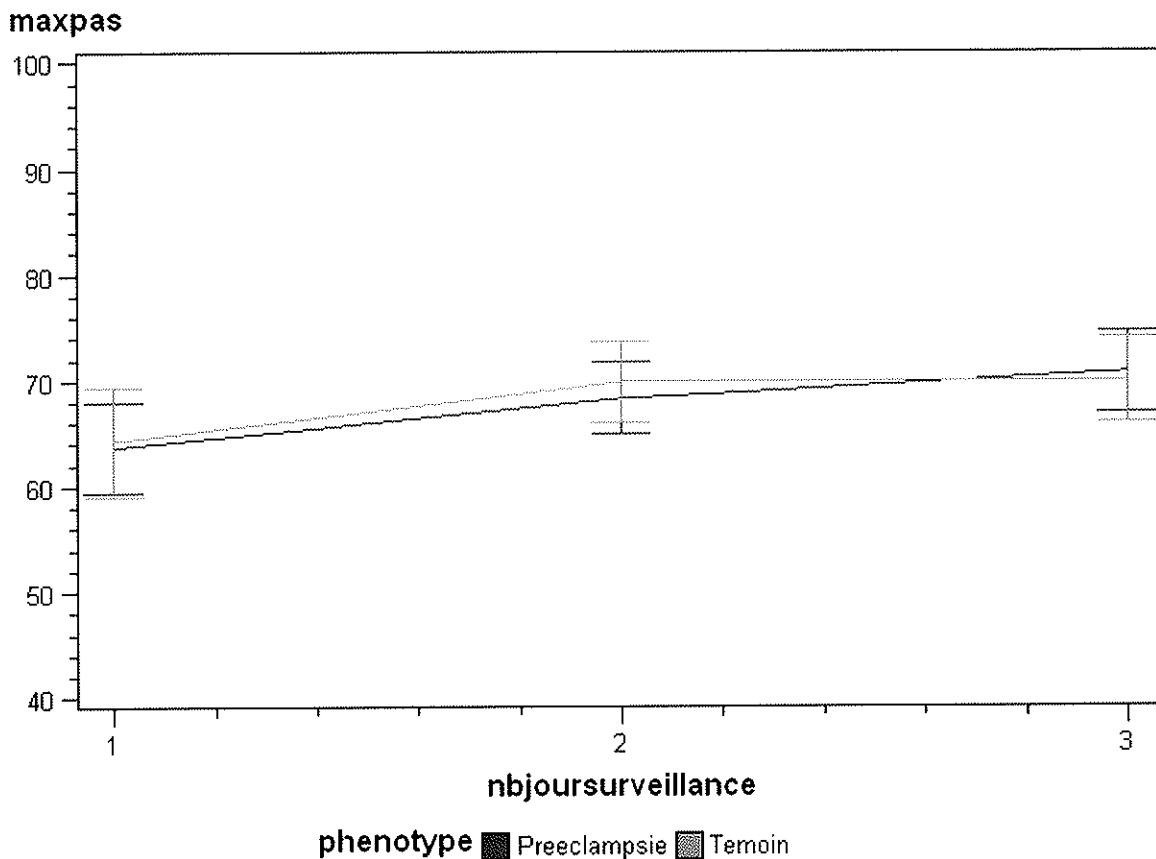


Fig. 12 : Evolution de PAS maximale (maxpas) chez les nouveau-nés de mères pré-éclampsiques (Phénotype Pré-éclampsie) et chez les nouveau-nés de mères non pré-éclampsiques (Phénotype Témoin) en fonction du jour de surveillance (J1, J2, J3).

B. Maximale de pression artérielle moyenne (PAM max)

-Effet jour :

L'analyse a identifié une différence statistiquement significative de la PAM maximale en fonction du jour de surveillance. Une augmentation de la PAM maximale de + 4.8 mmHg (ANOVA, $p=0.0052$) entre J1 et J2, de + 6.7 mmHg entre J1 et J3 (ANOVA, $p=0.0001$) a été observée. Il n'avait pas de différence significative de la PAM maximale entre le J2 et le J3 de surveillance.

-Effet phénotype :

L'analyse n'a pas identifié de différence statistiquement significative de la PAM maximale entre le groupe exposé à la PE et le groupe non exposé à la PE.

Les résultats de l'analyse de la PAM maximale sont détaillés dans le tableau 12. Il n'y a interaction entre les deux effets évalués.

Table 12 : Analyse des valeurs maximales de pression artérielle moyenne (PAMmax) en fonction de l'effet jour (jour de surveillance) et de l'effet phénotype (groupe pré-éclampsie et groupe contrôle). Entre le jour 1 de surveillance et le jour 2 de surveillance, on observe une différence de PAM maximale de 4.85 mmHg, $p=0.0052$. Entre le jour 1 et le jour 3 on observe une différence de PAM maximale de 6.79 mmHg, $p=0.0001$. Entre le jour 2 et le jour 3 on observe une différence de PAM maximale de 1.93 mmHg, $p=0.2559$. Entre le groupe exposé à la PE et le groupe contrôle on observe une différence de PAM maximale de 1.5 mmHg, $p=0.47$.

Effet	Phénotype	Jour de surveillance	Phénotype	Jour de surveillance	Différence de PA mmHg	Valeur p
Jour		1		2	4.8542	0.0052
Jour		1		3	6.7917	0.0001
Jour		2		3	1.9375	0.2559
Phénotype	Exposé à la Pré-éclampsie		Contrôle		1.5000	0.4741

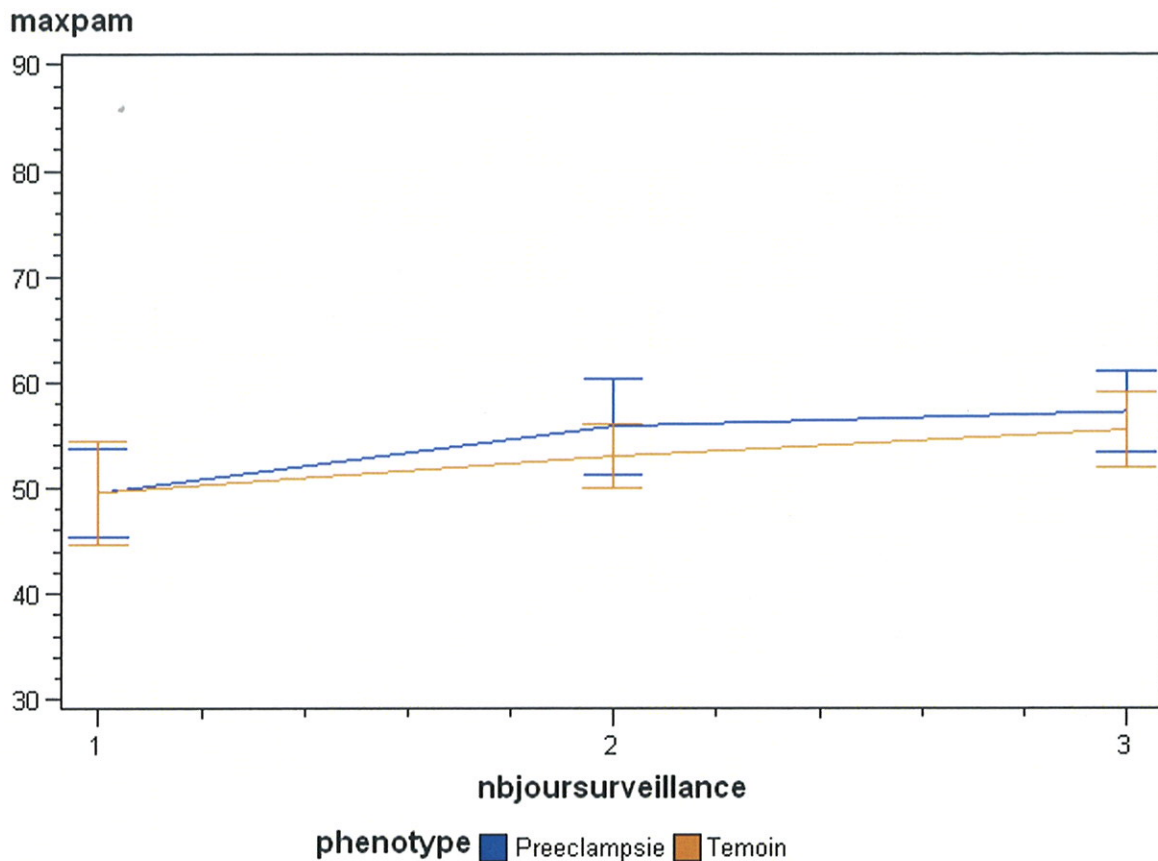


Fig. 13: Evolution de PAM maximale (maxpam) chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques (Phénotype Pré-éclampsie) et chez les nouveau-nés de mères non pré-éclamptiques (Phénotype Témoin) en fonction du jour de surveillance (J1, J2, J3).

C. Maximale de pression artérielle diastolique (PAD max)

-Effet jour :

L'analyse a identifié une différence statistiquement significative de la PAD maximale en fonction du jour de surveillance. Une augmentation de la PAD maximale de + 4.7 mmHg (ANOVA, $p=0.0028$) entre J1 et J2, de + 6.0 mmHg entre J1 et J3 (ANOVA, $p=0.0002$) a été observée. Il n'avait pas de différence significative de la PAD maximale entre le J2 et le J3 de surveillance.

-Effet phénotype :

L'analyse n'a pas identifié de différence statistiquement significative de la PAD maximale entre le groupe exposé à la PE et le groupe non exposé à la PE.

Les résultats de l'analyse de la PAD maximale sont détaillés dans le tableau 13. Il n'y a pas d'interaction entre les deux effets évalués.

Table 13 : Analyse des valeurs maximales de pression artérielle diastolique (PADmax) en fonction de l'effet jour (jour de surveillance) et de l'effet phénotype (groupe pré-éclampsie et groupe contrôle). Entre le jour 1 de surveillance et le jour 2 de surveillance, on observe une différence de PAD maximale de 4.68 mmHg, $p=0.0028$. Entre le jour 1 et le jour 3 on observe une différence de PAD maximale de 6.02 mmHg, $p=0.0002$. Entre le jour 2 et le jour 3 on observe une différence de PAM maximale de 1.33 mmHg, $p=0.384$. Entre le groupe exposé à la PE et le groupe contrôle on observe une différence de PAM maximale de 2.9 mmHg, $p=0.13$.

Effet	Phénotype	Jour de surveillance	Phénotype	Jour de surveillance	Différence de PA mmHg	Valeur p
Jour		1		2	4.6875	0.0028
Jour		1		3	6.0208	0.0002
Jour		2		3	1.3333	0.3847
Phénotype	Exposé à la Pré-éclampsie		Contrôle		2.9028	0.1376

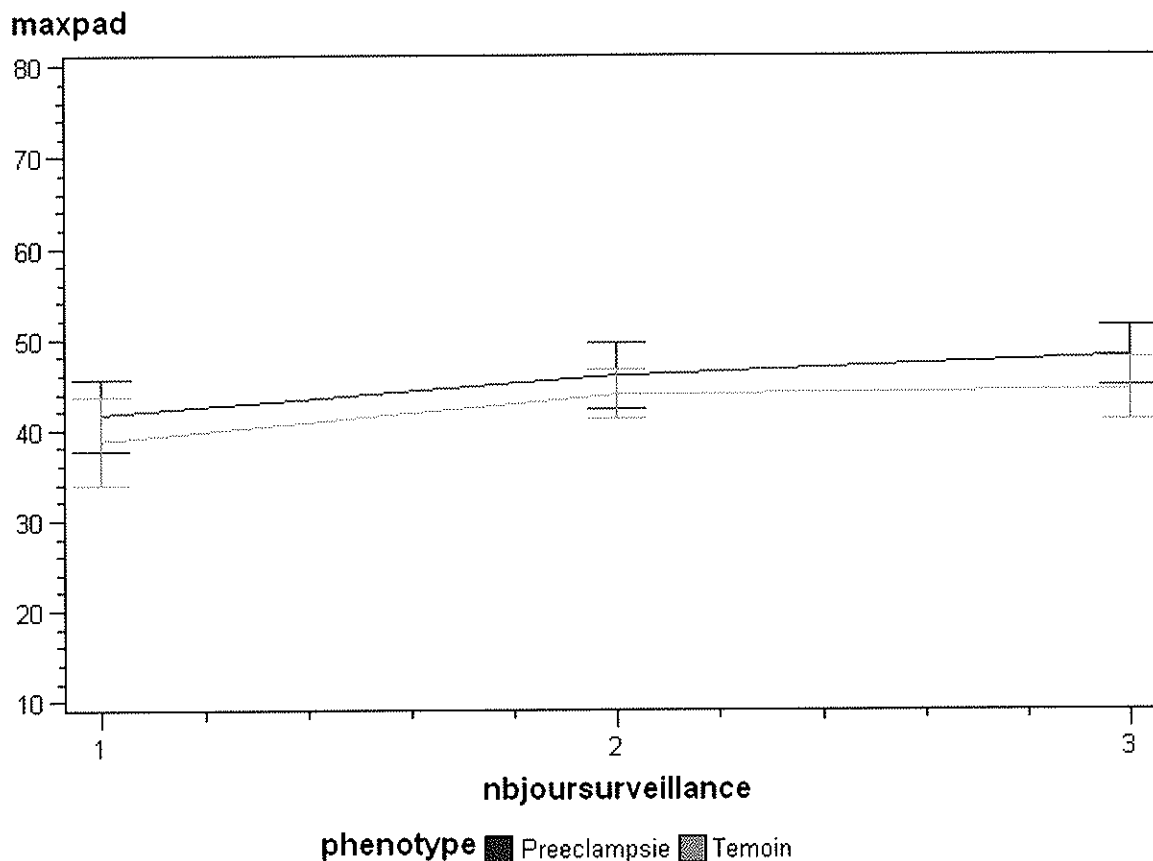


Fig. 14: Evolution de PAD maximale (maxpad) chez les nouveau-nés de mères pré-éclampsiques (Phénotype Pré-éclampsie) et chez les nouveau-nés de mères non pré-éclampsiques (Phénotype Témoin) en fonction du jour de surveillance (J1, J2, J3).

2.2d Analyse des valeurs minimales de pression artérielle

A. Minimale de pression artérielle systolique (PAS min)

-Effet jour :

L'analyse a identifié une différence statistiquement significative de la PAS minimale en fonction du jour de surveillance. Une augmentation de la PAS minimale de + 8 mmHg entre J1 et J3 (ANOVA, $p < 0.0001$) et de + 6.7 mmHg entre J2 et J3 (ANOVA, $p < 0.0001$) a été observée. Il n'avait pas de différence significative de la PAS minimale entre le J1 et le J2 de surveillance.

-Effet phénotype :

L'analyse n'a pas identifié de différence statistiquement significative de la PAS minimale entre le groupe exposé à la PE et le groupe non exposé à la PE. La PAS minimale des nouveau-nés exposés à la PE était supérieure de + 2.5 mmHg mais cette différence était non significative.

Les résultats de l'analyse de la PAS minimale sont détaillés dans le tableau 14. Il y a interaction entre les deux effets évalués.

Table 14 : Analyse de la pression artérielle systolique minimale (PASmin) en fonction de l'effet jour (jour de surveillance) et de l'effet phénotype (groupe pré-éclampsie et groupe contrôle). Entre le jour 1 de surveillance et le jour 2 de surveillance, on observe une différence de PAS minimale de 1.35 mmHg, $p=0.346$. Entre le jour 1 et le jour 3 on observe une différence de PAS minimale de 8.08 mmHg, $p<0.0001$. Entre le jour 2 et le jour 3 on observe une différence de PAS minimale de 6.72 mmHg, $p<0.0001$. Entre le groupe exposé à la PE et le groupe contrôle on observe une différence de PAS minimale de 2.51 mmHg, $p=0.139$.

Effet	Phénotype	Jour de surveillance	Phénotype	Jour de surveillance	Différence de PA mmHg	Valeur de p
Jour		1		2	1.3542	0.3462
Jour		1		3	8.0833	<.0001
Jour		2		3	6.7292	<.0001
Phénotype	Exposé à la Pré-éclampsie		Contrôle		2.5139	0.1398

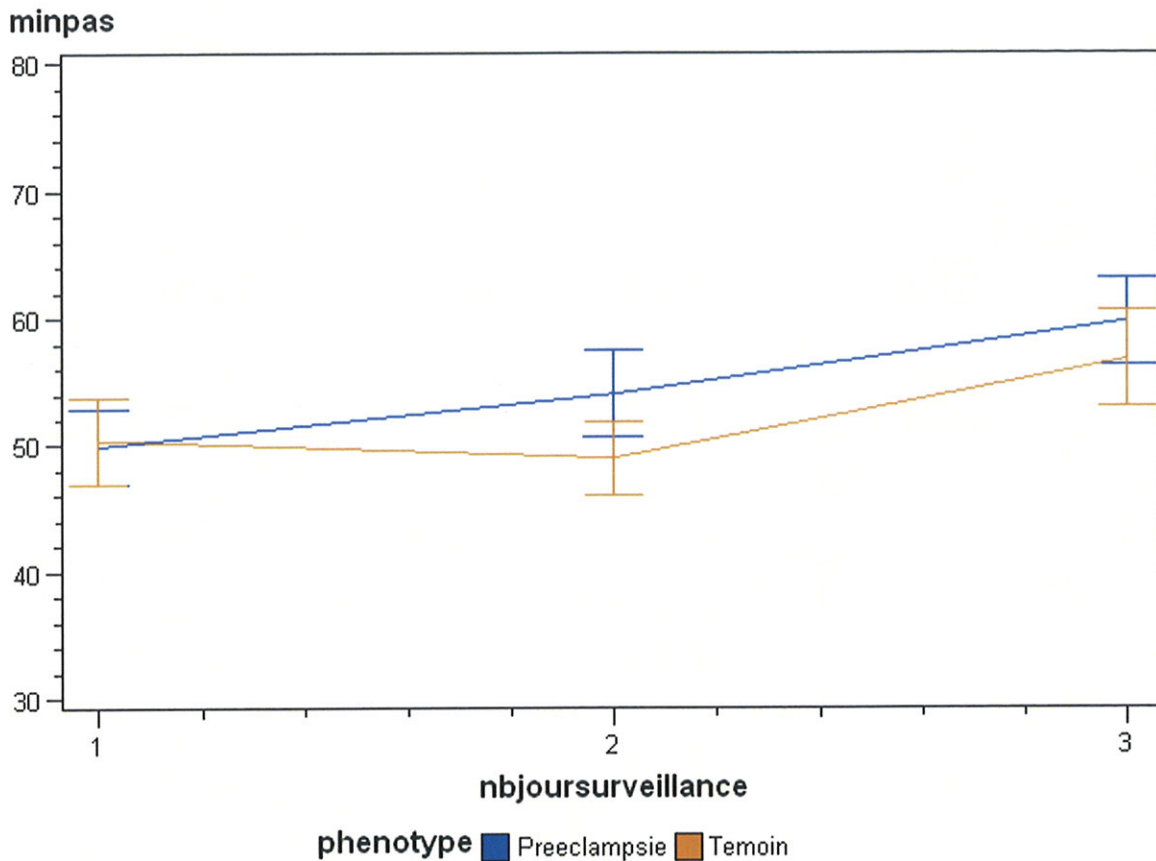


Fig. 15: Evolution de PAS minimale (minpas) chez les nouveau-nés de mères pré-éclampsiques (Phénotype Pré-éclampsie) et chez les nouveau-nés de mères non pré-éclampsiques (Phénotype Témoin) en fonction du jour de surveillance (J1, J2, J3).

B. Minimale de pression artérielle moyenne (PAM min)

-Effet jour :

L'analyse a identifié une différence statistiquement significative de la PAM minimale en fonction du jour de surveillance. Une augmentation de la PAM minimale de + 7.0 mmHg (ANOVA, $p < 0.0001$) entre J1 et J3, de + 6.1 mmHg entre J2 et J3 (ANOVA, $p = 0.0003$) a été observée. Il n'avait pas de différence significative de la PAM minimale entre le J1 et le J2 de surveillance.

-Effet phénotype :

L'analyse a identifié de différence à la limite de la significativité de la PAM minimale entre le groupe exposé à la PE et le groupe non exposé à la PE. La PAM minimale était plus élevée de 3mmHg chez les enfants du groupe exposé à la PE (ANOVA, $p=0.054$)

Les résultats de l'analyse de la PAM minimale sont détaillés dans le tableau 15. Il y a interaction entre les deux effets évalués.

Table 15 : Analyse de la pression artérielle moyenne minimale (PAMmin) en fonction de l'effet jour (jour de surveillance) et de l'effet phénotype (groupe pré-éclampsie et groupe contrôle). Entre le jour 1 de surveillance et le jour 2 de surveillance, on observe une différence de PAM minimale de 0.958 mmHg, $p=0.472$. Entre le jour 1 et le jour 3 on observe une différence de PAM minimale de 7.06 mmHg, $p<0.0001$. Entre le jour 2 et le jour 3 on observe une différence de PAM minimale de 6.10 mmHg, $p<0.0001$ Entre le groupe exposé à la PE et le groupe contrôle on observe une différence de PAM minimale de 3.01 mmHg, $p=0.0546$.

Effet	Phénotype	Jour de surveillance	Phénotype	Jour de surveillance	Différence de PA mmHg	Valeur de p
Jour		1		2	0.9583	0.4722
Jour		1		3	7.0625	<.0001
Jour		2		3	6.1042	<.0001
Phénotype	Exposé à la Pré-éclampsie		Contrôle		3.0139	0.0546

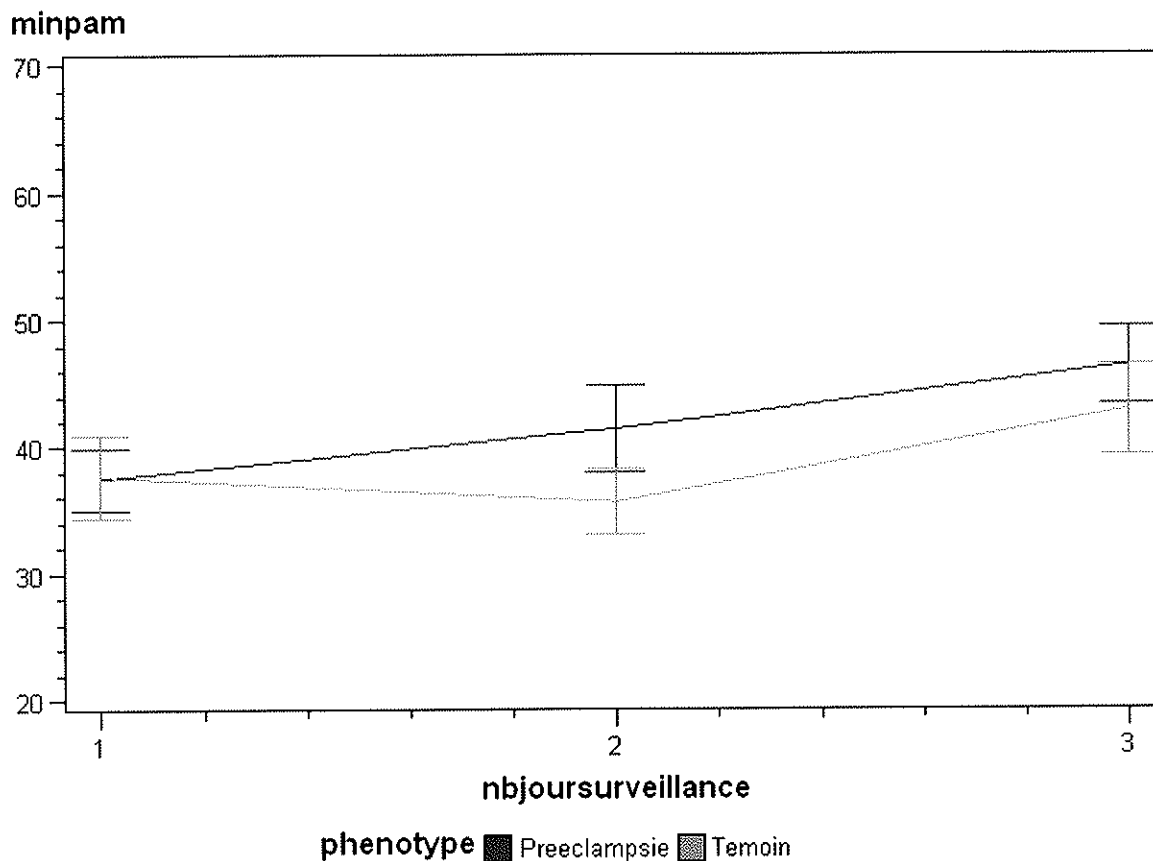


Fig. 16 : Evolution de PAM minimale (minpam) chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques (Phénotype Pré-éclampsie) et chez les nouveau-nés de mères non pré-éclamptiques (Phénotype Témoin) en fonction du jour de surveillance (J1, J2, J3).

C. Minimale de pression artérielle diastolique (PAD min)

-Effet jour :

L'analyse a identifié une différence statistiquement significative de la PAD minimale en fonction du jour de surveillance. Une augmentation de la PAD minimale de + 6.7 mmHg (ANOVA, $p < 0.0001$) entre J1 et J3, de + 5.7 mmHg entre J2 et J3 (ANOVA, $p < 0.0001$) a été observée. Il n'avait pas de différence significative de la PAD minimale entre le J1 et le J2 de surveillance.

-Effet phénotype :

L'analyse a identifié une différence statistiquement significative de la PAD minimale entre le groupe exposé à la PE et le groupe non exposé à la PE. La PAD minimale était plus élevée de 3.4 mmHg chez les enfants du groupe exposé à la PE (ANOVA, $p=0.017$)

Les résultats de l'analyse de la PAD minimale sont détaillés dans le tableau 16. Il n'y avait pas d'interaction entre les deux effets évalués.

Table 16 : Analyse de la pression artérielle diastolique minimale (PADmin) en fonction de l'effet jour (jour de surveillance) et de l'effet phénotype (groupe pré-éclampsie et groupe contrôle). Entre le jour 1 de surveillance et le jour 2 de surveillance, on observe une différence de PAD minimale de 0.979 mmHg, $p=0.469$. Entre le jour 1 et le jour 3 on observe une différence de PAD minimale de 6.68 mmHg, $p<0.0001$. Entre le jour 2 et le jour 3 on observe une différence de PAD minimale de 5.7 mmHg, $p<0.0001$. Entre le groupe exposé à la PE et le groupe contrôle on observe une différence de PAD minimale de 3.37 mmHg, $p=0.0174$

Effet	Phénotype	Jour de surveillance	Phénotype	Jour de surveillance	Différence de PA mmHg	Valeur p
Jour		1		2	0.9792	0.4691
Jour		1		3	6.6875	<.0001
Jour		2		3	5.7083	<.0001
Phénotype	Exposé à la pré-éclampsie		Contrôle		3.3750	0.0174

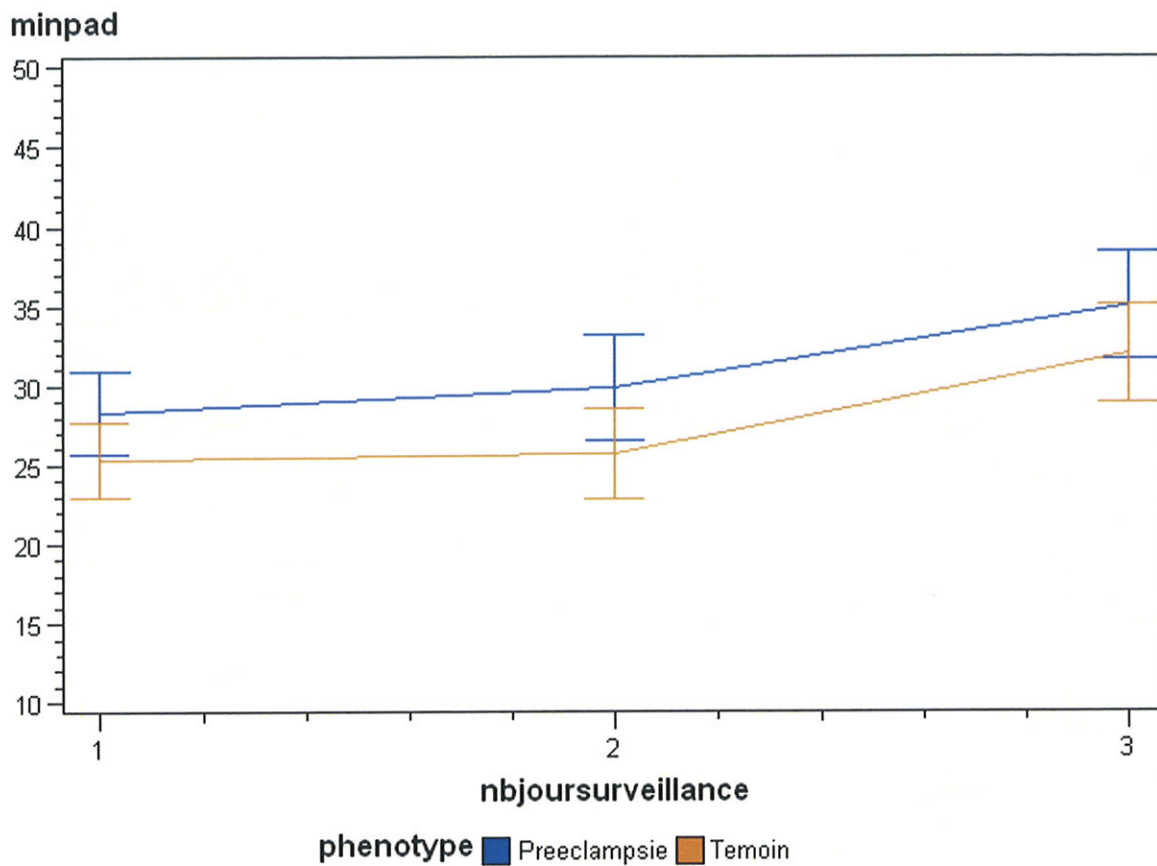


Fig. 17: Evolution de PAD minimale (minpad) chez les nouveau-nés de mères pré-éclampsiques (Phénotype Pré-éclampsie) et chez les nouveau-nés de mères non pré-éclampsiques (Phénotype Témoin) en fonction du jour de surveillance (J1, J2, J3).

3. CONCLUSION DES RESULTATS

L'analyse statistique a mis en évidence une différence significative de la PAD moyenne et PAD minimale (et limite significative pour la PAM minimale) entre les deux groupes de l'étude. La PAD moyenne et minimale des nouveau-nés de mères pré-éclamptiques étaient plus élevées que celle des nouveau-nés de mères normotensives de + 3.26 mmHg.

Les résultats sont résumés par les graphiques 18, 19 et 20.

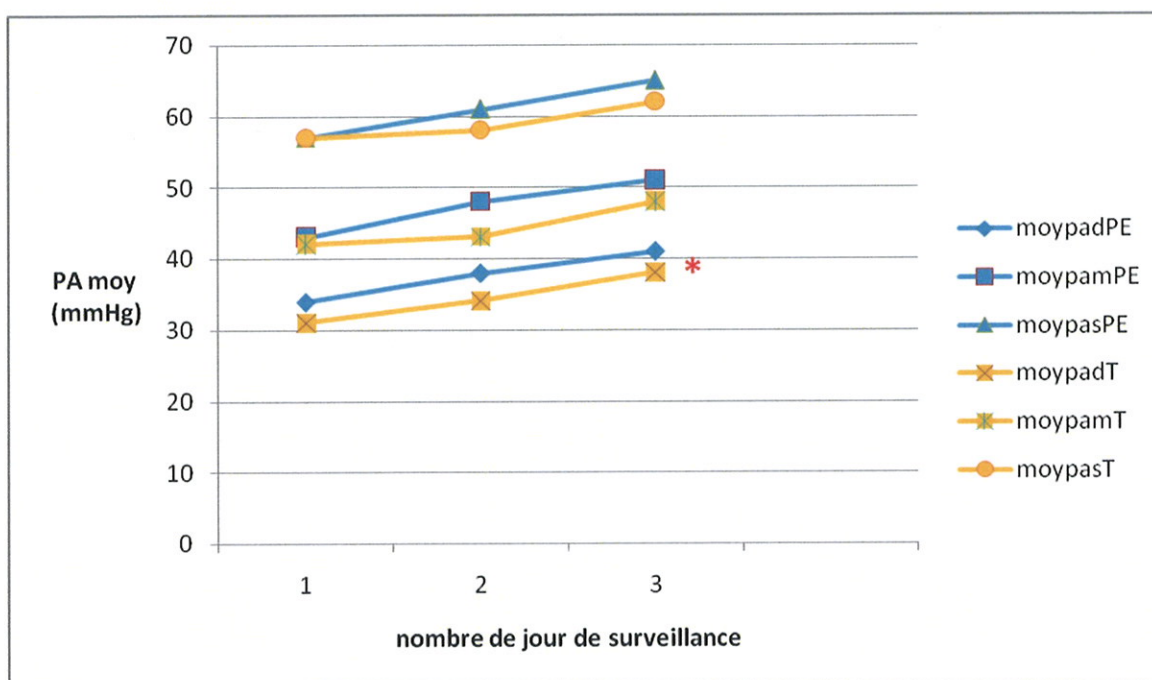


Fig. 18 : Evolution des moyennes des pressions artérielles systolique, moyenne, diastolique (moypas, moypam, moypad) chez le groupe PE et le groupe non PE (T) en fonction du jour. Il existe une différence statistiquement significative pour la PAD moyenne de + 3.13 mmHg (ANOVA, $p=0.026$) *

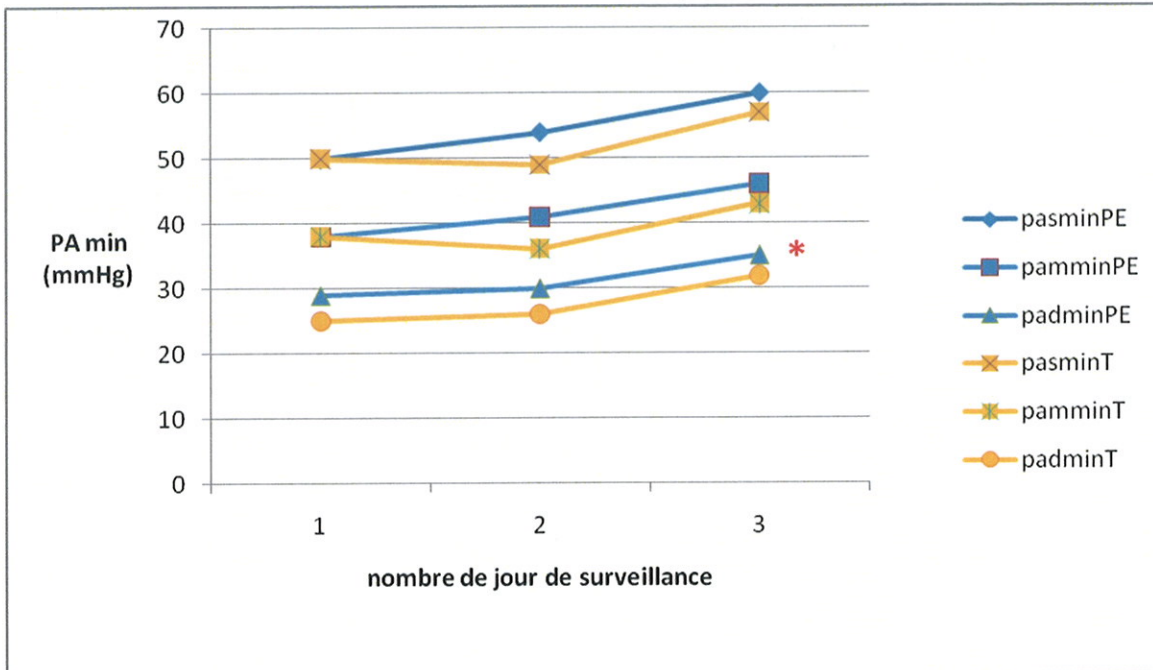


Fig. 19 : Evolution des minimales des pressions artérielles systolique, moyenne, diastolique (pasmin, pammin, padmin) chez le groupe PE et le groupe non exposé à la PE (T) en fonction du jour. Il existe une différence statistiquement significative pour la PAD minimale de + 3.4 mmHg (ANOVA, $p=0.017$) * et à la limite de significativité pour la PAM minimale de +3 mmHg (ANOVA, $p=0.054$).

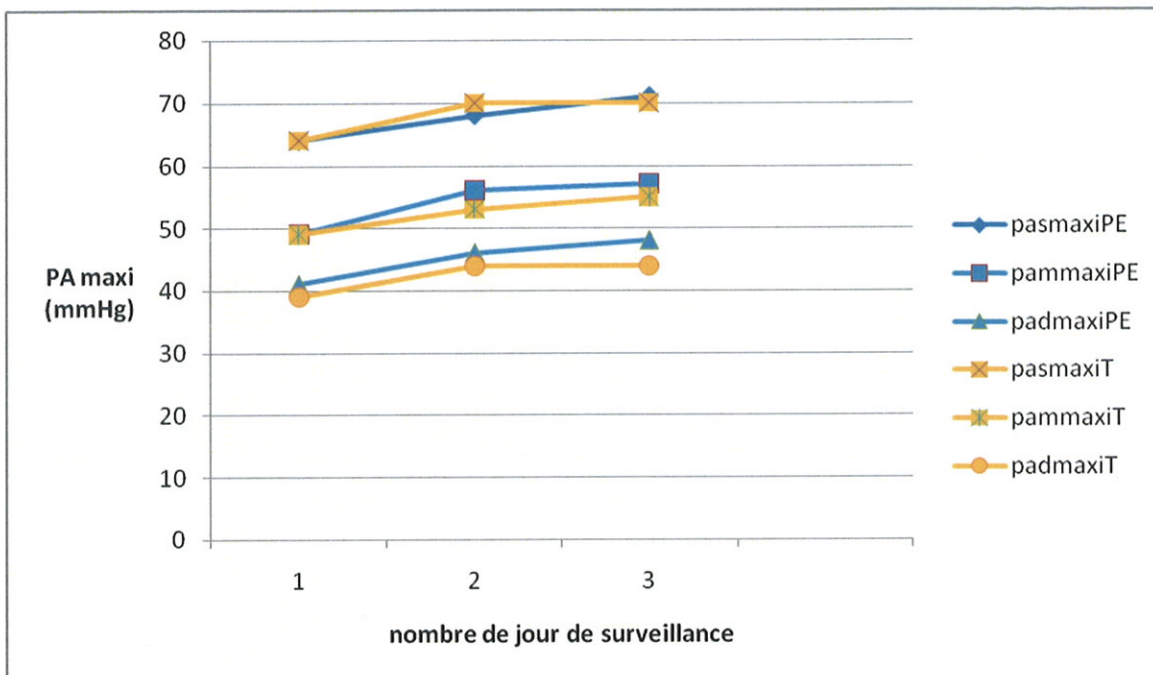


Fig. 20 : Evolution des maximales des pressions artérielles systolique, moyenne, diastolique (pasmax, pammax, padmax) chez le groupe PE et le groupe non exposé à la PE (T) en fonction du jour. Il n'y a pas de différence statistiquement significative

IV. DISCUSSION

Les précédentes études évaluant les effets de la pré-éclampsie sur les nouveau-nés étaient axées sur l'incidence de la prématurité, le retard de croissance intra-utérin, la mortalité néonatale [83] et les perturbations hématologiques comme la neutropénie [10] et la thrombopénie [11]. Peu d'études se sont portées sur le potentiel des conséquences hémodynamiques de la pré-éclampsie chez le nouveau-né. Des études ont montrés que ces nouveau-nés avaient une pression artérielle plus haute durant les premières heures de vie en comparaison avec des nouveau-nés de mères non pré-éclamptique de même âge gestationnel [27-28]. Une seule étude en 2005, Swarup et al. [31] a montré, chez les prématurés de plus de 29 SA et de poids inférieur à 1350 gr, une différence de pression artérielle évaluée sur la première semaine de vie. Les nouveau-nés de mère pré-éclamptique avaient une pression artérielle systolique, diastolique et moyenne plus haute que celle des nouveau-nés de femmes normotensives. Il n'avait pas de différence chez les prématurés de moins de 28 SA. Bien que les résultats de cette étude nous renseignent sur l'influence hémodynamique de la pré-éclampsie sur la pression artérielle des nouveau-nés, l'évaluation des enfants d'âge gestationnel supérieur à 29 SA et ≥ 1350 gr n'était pas déterminé. Notre étude a analysé les effets de la pré-éclampsie sur la pression artérielle des nouveau-nés pour une catégorie d'âge gestationnel et de poids de naissance complémentaire (supérieure à 29 SA et \geq à 1350 gr) pendant les 3 premiers jours de vie.

Nos résultats montrent que pour ce groupe de population, les valeurs moyenne et minimale de la pression artérielle diastolique (PAD) étaient statistiquement plus élevées de + 3.26 mmHg chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques pendant les 3 premiers jours de vie. La valeur minimale de la pression artérielle moyenne (PAM), également plus de élevée de +3 mmHg chez les nouveau-nés de mères PE, est à la limite de la significativité. La pression artérielle systolique (PAS) (valeurs moyenne et minimale), la PAM (valeurs maximale et moyenne) et la PAD (valeurs maximale et moyenne) ont une tendance à être supérieure dans le groupe PE mais sans différence significative statistiquement. La PAS maximale n'est pas différente entre les 2 groupes.

Concernant l'évaluation de la pression artérielle pendant les 3 premiers jours de vie, nos résultats montrent une augmentation des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne dans les 2 groupes entre J1 et J2 de +2.8 mmHg, entre J1 et J3 de + 6.8 mmHg, entre J2 et J3 de +4 mmHg. Ces résultats sont en accord avec les études précédentes [23]

Swarup et al.[31] ont montré, que les nouveaux nés de mères pré-éclamptiques de plus de 29 SA et de poids < à 1350 gr avaient des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne (valeurs maximale et minimale) supérieures aux nouveaux nés de mères normotensives. Notre étude montre une différence significative pour les valeurs moyenne et minimale de la pression artérielle diastolique et à la limite de significativité pour la valeur minimale de la pression artérielle moyenne. Dans l'étude de Swarup et al. [31], le nombre de les femmes pré-éclamptiques ayant reçu des corticoïdes en anténatal était plus important parmi les nouveaux nés \geq à 29 SA (34 femmes versus 15 femmes). L'ajustement de leurs résultats sur la variable « corticoïde anténatal » a montré que la pré-éclampsie restait un facteur prédictif de la différence de pression artérielle pour les valeurs maximales de la pression artérielle moyenne et diastolique. Swarup et al. [31] ont conclu que la pré-éclampsie était associée à une hausse des limites supérieures de la pression artérielle et les corticoïdes anténataux étaient associé à une hausse des limites basses de pression artérielle. Notre étude contredit ce résultat. Premièrement, nous constatons un effet de la pré-éclampsie sur la hausse des pressions artérielles du nouveau né que pour 2 valeurs de pression artérielle. Deuxièmement, le nombre de femmes ayant reçu des corticoïdes anténataux était similaire entre les 2 groupes (17 versus 15). Nos résultats montrent un effet de la pré-éclampsie sur les valeurs minimales de la PAD et PAM et la valeur moyenne de la PAD et aucun effet de la pré-éclampsie sur les valeurs maximales de pression artérielle.

La différence majeure entre l'étude de Swarup et al.[31] et notre étude concerne la variable qualitative du poids de naissance des nouveaux nés. On peut supposer que le RCIU sévère vasculaire d'origine pré-éclamptique est un facteur prédictif de pression artérielle haute en période néonatale pour un âge gestationnel > à 29 SA.

Swarup et al.[31] ont évalué la pression artérielle pendant les sept premiers jours de vie des nouveaux nés. Notre étude s'est limitée aux trois premiers jours de vie. Cependant une analyse sur sept jours de vie n'aurait probablement pas modifié les résultats. Les différences de pression artérielle sont majoritairement observées pendant les premières heures de vie et ont tendance à régresser spontanément avant la première semaine de vie [27-28].

Notre étude présente des limites. L'effectif insuffisant entraîne un manque de puissance à l'étude, affaiblit la portée de nos résultats et restreint les chances de démontrer des différences significatives entre les 2 groupes de nouveau nés. Les nouveaux nés inclus représentent seulement 34% des 70 nouveaux nés de mères pré-éclamptiques > à 29 SA et \geq à 1350 gr hospitalisés dans une unité de réanimation néonatale et de néonatalogie au CHU de Limoges entre Janvier 2005 et Avril 2009. Quarante trois pourcent des exclusions est liées à des mesures de pression artérielle incomplètes pendant les 3 premiers jours de vie. En effet, au-delà de 34 SA, les nouveau-nés de l'unité de néonatalogie, en bonne santé, n'avaient pas de surveillance de pression artérielle.

Nous avons mesurés la pression artérielle par Dynamap pouvant poser question sur la fiabilité des certaines mesures (enfant agité, pleurs) non pris en compte dans l'étude. Cependant, l'usage d'autres méthodes (cathéter artériel) eut été invasif et critiquable. De plus, le caractère rétrospectif pour l'essentiel de l'étude ne permet pas de choix de technique de mesure de pression artérielle.

Nous n'avons pas pris en compte l'utilisation de drogues vasopressives en post natal. Cependant 2 facteurs cliniques rendent peu probable leur impact sur les résultats de l'étude. Les drogues vasopressives sont utilisées pour traiter les nouveau-nés avec des pressions artérielles basses donc leur usage aurait seulement servi à réduire la différence entre les 2 groupes. La pratique standard des drogues vasopressives est, habituellement, de corriger la pression artérielle pour atteindre un niveau le plus bas acceptable, évitant de larges écarts de pression artérielle et réduisant la possibilité que leur administration ait entraîné des valeurs faussement élevées dans le groupe des nouveau-nés exposé à la PE.

En conclusion, les résultats présentés montrent un effet de la pré-éclampsie beaucoup plus modéré que dans les précédentes études. Nous constatons une influence de la pré-éclampsie seulement pour les valeurs moyenne et minimale de la pression artérielle diastolique et la valeur minimale de la pression artérielle moyenne chez les nouveau nés > à 29 SA et de poids \geq à 1350 gr. Ces résultats sont moins démonstratifs que ceux des études précédentes à ce sujet. Ils s'opposent aux résultats de l'étude de Swarup et al.[31] en montrant une influence de la pré-éclampsie principalement sur les limites basses de pression artérielle.

L'analyse sur une catégorie de poids de naissance plus avancé à même âge gestationnel laisse supposer que la sévérité du RCIU d'origine pré-éclampsique est un facteur prédictif de différence de pression artérielle. Des études complémentaires centrées sur cette problématique sont nécessaires.

En 2005, Swarup et al.[31] avait émis l'hypothèse de l'existence d'un facteur humoral contribuant à l'association pré-éclampsie - pression artérielle haute du nouveau-né au-delà de 29 SA. Les avancées récentes sur la compréhension de la physiopathologie de la pré-éclampsie apportent corps à cette hypothèse. L'implication du SRA, la mise en évidence des Ac anti AT1R et de leur passage transplacentaire [47][84] permettraient de fournir une explication à l'augmentation de la pression artérielle chez le nouveau-nés de mère pré-éclampsique. Nos résultats ont montré des différences partielles de pression artérielle. Il serait intéressant de tester l'hypothèse de l'existence d'une causalité directe des Ac anti-AT1R sur le statut hémodynamique particulier des nouveau-nés de mère pré-éclampsique. Nous avons déjà constitués une collection biologique à partir des reliquats de sérums de nouveau-nés de mère pré-éclampsique. Soixante-dix sérums sont actuellement à disposition pour ce projet de recherche clinique après obtention de l'avis favorable du CPP.

Les résultats de cette étude nous incitent à poursuivre les investigations de 2 manières. Premièrement, élargir la cohorte des nouveaux nés de mères pré-éclampsique > à 29 SA et de poids \geq à 1350 gr pour de gagner en puissance d'étude et chercher à montrer une influence de la pré-éclampsie plus exhaustive sur la pression artérielle des nouveaux nés. Deuxièmement, réaliser, dans un projet de recherche clinique pilote, la recherche des Ac antiAT1R dans le sang du nouveau-né de mère pré-éclampsique, clef de voute de l'association « pré-éclampsie - pression artérielle haute » du nouveau-né et leurs impact sur le retentissement hémodynamique.

Cette étude met également en avant l'importance du concept de « programmation utérine » (utero programming) de la pression artérielle tout au long de la vie. Les enfants de petit poids de naissance sont associés à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires dans leur vie d'adulte [85-86]. Le suivi à long terme des enfants de petits poids de

naissance nés de mères pré-éclamptique ou non peut aider à déterminer si c'est la prématurité, le RCIU, la pré-éclampsie maternelle ou les 3 qui altèrent la « programmation » de la pression artérielle et des maladies cardio-vasculaires dans la vie future. Dans ce cadre, un projet d'étude visant à rechercher une spécificité du RCIU vasculaire d'origine pré-éclamptique par rapport au RCIU global dans l'évaluation des facteurs prédisposant au syndrome X métabolique paraît intéressante à développer.

V. PERSPECTIVES

Ce travail a pour objectif final de s'intégrer dans un projet de recherche clinique de plus grande envergure articulé par deux principales études détaillées ci-dessous:

- Projet de recherche clinique concernant la présence des Ac anti ATR1 chez le nouveau-né de mère pré-éclamptique
- Projet de recherche concernant la comparaison du RCIU d'origine pré-éclamptique et le RCIU d'origine non pré-éclamptique

1. Recherche d'anticorps anti récepteurs de l'angiotensine II chez le nouveau né de mère pré éclamptique

Bien que Herse et al. [56] aient montré la présence d'Ac anti AT1R au niveau du sang du cordon des nouveaux nés prématurés (26+4 SA à 36 SA) de mère pré-éclamptique, ces résultats peuvent être remis en cause. En effet, les auteurs ne tiennent pas compte du risque de contamination du prélèvement par des cellules maternelles au sang cordon et donc d'un possible résultat faussement positif.

Le projet d'étude en place depuis novembre 2008 au CHU de Limoges vise à mettre en évidence, dans le sang du nouveau né, la présence des Ac anti AT1R et leur évolution naturelle par des dosages successifs. Ce travail apporterait une preuve supplémentaire du caractère transmissible et pathogène des Ac anti AT1R chez l'humain.

Il s'agit d'une étude monocentrique, descriptive et prospective sans prélèvement ou exploration supplémentaire.

L'objectif principal de l'étude est de décrire la présence ou l'absence des anticorps antiAT1R chez le nouveau né de mère pré-éclamptique en période néonatale en comparaison avec un groupe témoin et de décrire l'évolution naturelle des anticorps des nouveaux nés chez lesquelles ils auront été détectés sur une période de quinze jours de vie.

Le résultat attendu de cette étude est de confirmer la présence des anticorps anti AT1R dans le sang du nouveau né prématuré de mère pré-éclamptique de manière à apporter un éclairage nouveau sur les conséquences fœtales et néonatales d'une pré-éclampsie maternelle.

Les résultats ainsi obtenus ne seront que préliminaires compte tenu du caractère pilote de l'étude et du nombre limité de patients. Cependant, ils permettront de poser les bases d'une étude ultérieure de plus grande échelle.

Cette étude ne présente aucun risque ni de perte de chance pour les nouveaux nés inclus puisqu'elle ne comporte aucun prélèvement supplémentaire ni aucun geste invasif.

En effet, les reliquats des sérums ayant servi aux analyses biochimiques (calcémie, bilirubine, ionogramme sanguin) des nouveaux nés de mères pré-éclampsiques sont actuellement conservés dans le cadre d'une collection biologique au CHU de Limoges. Aucun prélèvement supplémentaire chez les enfants ne sera réalisé dans le cadre de cette étude.

Il n'y a pas de bénéfice pour les enfants participant à cette étude, mais des améliorations en termes de prise en charge de la pré-éclampsie pourraient découler en partie de ces résultats.

Par ailleurs, il serait impossible de répondre à la question posée dans une autre population que celle envisagée ici (nouveau-nés).

A l'heure actuelle 70 sérums concernant 19 enfants satisfont les critères d'inclusion dans la collection biologique.

Au final, ce projet de recherche permettrait de cibler chez la mère de nouvelles perspectives thérapeutiques (par un traitement ciblé contre les anticorps) sur une pathologie dont la prise en charge actuelle n'est que symptomatique. Ainsi, espérer agir contre le retentissement fœtal (R.C.I.U) et néonatal à court et long terme de la pré-éclampsie. Enfin, ce travail enrichira les connaissances scientifiques dans le domaine complexe des mécanismes physiopathologiques de la pré-éclampsie.

2. Spécificité du retard de croissance intra utérin vasculaire d'origine pré-éclamptique

Les conséquences, à plus long terme du R.C.I.U du nouveau né de mère pré-éclamptique, sont à prendre en compte. Il est actuellement bien démontré que le R.C.I.U est un facteur de risque de développer à l'âge adulte une HTA, insulino-résistance et une coronaropathie [87-89].

Baker et al. ont émis l'hypothèse dès 1986 d'une prédisposition au syndrome métabolique et à l'insulino-résistance chez les enfants nés avec un R.C.I.U [90].

Deux études de suivi de cohorte de prématurés nés avec R.C.I.U, montrent l'existence d'une tension artérielle dans les limites supérieures de la normale et d'une longueur rénale dans les limites inférieures de la normale pendant l'enfance. Ces résultats sont en faveur d'une réduction néphronique. Les enfants nés avec un R.C.I.U semblent être à risque de retentissement rénal à moyen terme [91,92]. Ils justifient donc une surveillance régulière de la tension artérielle et de la fonction rénale au long court. Une action précoce contre les facteurs potentiellement aggravants de la réduction néphronique (hyperuricémie, dyslipidémie, surpoids, HTA, tabagisme,...) doit également être mise en place, en luttant dès l'enfance contre les facteurs de risques cardio-vasculaires, les erreurs diététiques, le surpoids et la néphrotoxicité (anti-inflammatoires non stéroïdiens) dans cette population d'anciens prématurés. Plusieurs études émettent l'hypothèse de l'implication du système rénine angiotensine comme l'un des mécanismes du « in utero programming of adult disease » [93].

Le R.C.I.U vasculaire d'origine pré-éclamptique pourrait présenter, par la mise en jeu directe du SRA par les anticorps anti-AT1R, une spécificité par rapport R.C.I.U. d'origine non pré-éclamptique.

Le principe de l'étude est de comparer les conséquences à long terme entre population de prématurés présentant un R.C.I.U vasculaire pré-éclamptique et un R.C.I.U d'origine non pré-éclamptique. L'objectif est d'étudier l'implication spécifique des Ac anti AT1R dans la survenue de troubles hémodynamique, métabolique et cardiaque dans le suivi du prématuré et de souligner le besoin d'une intervention thérapeutique d'amont.

VI. CONCLUSION

Nous avons montrés que les nouveau-nés de mères pré-éclamptique de plus de 29 SA et de poids \geq à 1350 gr ont une PAD moyenne et une PAD minimale plus haute pendant les 3 premiers jours de vie que celle des nouveau-nés contrôles. L'implication des Ac anti AT1R bien que fortement suspectée reste à démontrer. Les conséquences à long terme de ces adaptations périnatales sont inconnues. Des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer la présence d'Ac anti AT1R chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques et des potentielles conséquences à long terme de l'augmentation de la pression artérielle parmi les enfants de petits poids de naissance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sibai, B., G.Dekker, and M.Kupferminc. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2005. 365(9461):p.785-99.
2. Robert, J.M & Cooper, D.W. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*, 2001. 357 :p. 53-56.
3. Redman, C.W & Sargent, I.L. Latest advances in understanding pre-eclampsia. *Science*, 2005. 308:p. 1592-94.
4. Thway TM, Shlykov SG, Day MC, et al. Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca²⁺ mobilization through angiotensin receptor activation. *Circulation*. 2004. 110 :p.1612-19.
5. Bobst SM, Day MC, Gilstrap LC, Xia Y, Kellems RE. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human mesangial cells and induce interleukine-6 and plasminogen activator inhibitor-1 secretion. *Am J Hypertens*. 2005. 18:p.330-36.
6. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988. 158:p.892-98.
7. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008. 18:56:p.1030-38.
8. Subtil D, et al. Randomised comparison of uterine artery Doppler and aspirin (100mg) with placebo in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (part 2). *Bjog*. 2003. 110(3):p.485-91.
9. Bernstein, I.M., et al., Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000. 182(1 Pt 1) : p. 198-206.
10. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sanchez PJ, Risser R. Effet of maternal hypertension on neonatal neutropenia and risk of nosocomial infection. *Pediatrics* 1992; 90(3):p. 430-435.
11. Burrows RF, Andrew M. Neonatal thrombocytopenia in the hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 18(4): p. 683-711.
12. Cooper DW, Brennecke SP, Wilton AN. Genetics of pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 1993. 12 :p.1-23
13. Sibai, B.M., et al., Prevention of pre-eclampsia with very low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National institute of Child Health and Human Development Network Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*, 1993. 329(17): p. 1213-8.
14. Soins aux nouveaux nés avant, pendant et après la naissance. Laugier J., Rozé JC., Siméoni U., Saliba E. Masson 2^{ème} édition 2006. p. : 283 ; 760-61.
15. Weindling AM. *Arch Dis Child* 1989. (64):p. 444-47.
16. Versmold HT, Kitterman JA, Phibbs RH. Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4,220 grams. *Pediatrics* 1981. 67: p. 607-13.
17. Versmold HT, Kitterman JA, Phibbs RH. Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4,220 grams. *Pediatrics* 1981. 67: p. 607-13.
18. Hulman S, Edwards R, Cen YQ, Polansky M, Falkner B. Blood pressure in the first three days of life. *J Perinatol* 1991. 11: 231-234.

19. Spinazzola RM, Harper RG, De Soler M, Lesser M. Blood pressure values in 500 to 760 gram birth weight infants in the first week of life. *J Perinatol* 1991.11: p.147-151.
20. Uhari M. Changes in blood pressure during the first year of life. *Acta Paediatr Scand* 1980. 69: p. 613-617.
21. Zubrow AB, Hulman S, Krushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. *J Perinatol* 1995. 15: p. 470-479.
22. Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol* 1999. 26: p. 981-996.
23. Kent AL, Kecskes Z, Shadbolt B, Falk CM. Normative blood pressure data in the early neonatal period. *Pediatr Nephrol* 2007. 22: p. 1335-41.
24. Teng RJ, Wu TJ, Sharma R, Garrison RD, Hudak ML. Early neonatal hypotension in premature infants. *J Perinatol* 2006.26: p. 471-75.
25. Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. Development of audit measurements and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1992. 67: p. 1221-27.
26. Lee J, Rajadurai VS, Tan KW. Blood pressure standards for very low birthweight infants during the first day of life. *Arch Dis Child* 1999.81: p. 168-70.
27. Miller FC, Read JA, Cabal L et al. Heart rate and blood pressure in infants of pre-eclamptic mothers during the first hour of life. *Critic Car Med.* 1983.11(07): p. 532-535.
28. Hegyi T, Carbone MT, Anwar M, et al. Blood pressure ranges in premature infants: I. The first hours of life. *J of Ped:*124 (04):p. 627-633.
29. Symonds EM, Pipkin FB, Craven DJ. Changes in the renin-angiotensin system in normotensive and hypertensive women during pregnancy and parturition. *Isr J Med Sri* 1976. 12: p. 495-9.
30. Tolledo OE, Chelsey LC, Trespes FP. Renin-angiotensin systems in normal and toxemic pregnancies. III. Differential sensitivity to angiotensin II and norepinephrine in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986. 100: p. 218-22.
31. Swarup J, Balkundi D, Brozanski BS, Roberts JM, Yanowitz TD. Effect of pre-eclampsia on blood pressure in newborn very low birth weight infants. *Hypert in Preg* 2005.24:223-234.
32. Szymonowicz W, Yu VY. Severe pre-eclampsia and infants of very low birth weight. *Arch Dis Child* 1987. 62: p. 712-16.
33. Dotsch J, Hohmann M, Kulh PG. Neonatal morbidity and mortality associated with maternal haemolysis elevated liver enzymes and low platelets syndrome. *Eur J Pediatr* 1997.156: p. 389-91.
34. Ali A, Walenik C, Mantych GJ, Sadiq HF, Keenan WJ, Noguchi A. Iatrogenic acute hypermagnesemia after total parenteral nutrition infusion mimicking septic shock syndrome: two case reports. *Pediatrics* 2003. 112: p. e70-e72.
35. Woodbury RA, Robinow M, Hamilton WF. Blood pressure studies on infants. *Am J Physiol.* 1938. 122: p. 472.
36. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, & Khalil RA. Pathophysiology of pre-eclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation* 2002. 9 :p. 147-60.
37. Roberts L, et al. Enhanced endothelium synthesis by endothelial cells exposed to sera from pregnant rats with decreased uterine perfusion. *Hypertension* 2006. 47:p.615-18.
38. Levine RJ, et al. Soluble endoglobin and other circulating antiangiogenic factors in pre-eclampsia. *N Eng J Med* 2006. 355:p. 992-1005.

39. Levine RJ, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of pre-eclampsia. *N Eng J Med*. 2004. 350:p. 672-83.
40. Levine RJ, et al. Urinary placental growth factor and risk of pre-eclampsia. *J. Am. Med. Assoc*. 2005. 293:p. 77-85.
41. Borzychowski AM, Sargent IL, & Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin. Foetal Neonatal Med*. 2006. 11:p. 309-16.
42. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: Pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2005. 1 :p. 98-114.
43. Dechend R, Gratzke P, Wallukat G, et al. Agonistic autoantibodies to the AT1 receptor in a transgenic rat model of preeclampsia. *Hypertension*. 2005. 45 :p. 742-46.
44. Xia Y, Wen H, Bobst S, Day MC, Kellems RE. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells. 2003. *J Soc Gynecol Investig*. 10 :p. 82-93.
45. Stephan H, Faber R, Wessel N, Wallukat G, Schultheiss HP, Walther T. Relation between circulating angiotensin II type 1 receptor agonistic autoantibodies and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in the pathogenesis of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* . 2006. 91:p. 2424-7.
46. Hubel CA, Wallukat G, Wolf M, et al. Agonistic angiotensin II Type 1 Receptor Autoantibodies in Postpartum Women With a History of Preeclampsia. *Hypertension*. 2007.
47. AbdAlla S, Lothar H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med*. 2001. 7:p. 1003-09.
48. Hoff CJ. AT1 autoantibodies due to HLA-DR molecular mimicry. *J Clin Invest*. 1999. <http://www.jci.org/cgi/eletters/103/7/945>
49. Stephan H, Wallukat G, Schultheiss HP, Faber R, Walther T. Is parvovirus B19 the cause of autoimmunity against the angiotensin II type receptor ? 2006. *J Reprod Immunol*.
50. Dragun D, Muller DN, Brasen JH, et al. 2005 Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 352:558-69.
51. Saito S, Iida A, Sekine A, et al. 2003 Catalog of 178 variations in the Japanese population among eight human genes encoding G protein-coupled receptors (GPCRs). *J Hum Genet* 48: 461-8
52. Lanctot PM, Leclerc PC, Clement M, et al. Importance of N-glycosylation positioning for cell-surface expression, targeting, affinity and quality control of the human AT1 receptor. *Biochem J*. 2005. 390:p. 367-76.
53. Luft FC. The pre-eclampsia enigma and the renin-angiotensin system. *J. Mol. Med*. 2000. 78 :p. 63-65.
54. Xia Y, Zhou CC, Ramin SM, Kellems RE. Angiotensin receptor, autoimmunity, and pre-eclampsia. *J. Immunol*. 2007.179:p. 3391-3395.
55. Xia Y, Ramin SM, & Kellems RE. Potential roles of activating autoantibody in the pathophysiology of pre-eclampsia. *Hypertension*. 2007. 50 :p. 269-75.
56. Herse F, Dechend R, Harsem NK, Wallukat G et al. Dysregulation of the circulating and tissue-based rennin-angiotensin system in pre-eclampsia. *Hypert* 2007.49:p.604-611.
57. Irani RA, Xia Y. The Functional Role of the Renin-Angiotensin System in Pregnancy and Preeclampsia. *J Placenta*. 2008. 10.1016:p.06-11.
58. Wang Y, Gu Y, Zhang Y, Lewis DF, Alexander JS, Granger DN. Increased chymotrypsin-like protease (chymase) expression and activity in placentas from women with preeclampsia. *Placenta*. 2007. 28(4):p. 263-69.

59. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Bio Chem.* 1990. 265(36):p. 22348-57.
60. Caughey GH, Schaumberg TH, Zerweck EH, Butterfield JH, Hanson RD, Silverman GA et al. The human mast cell chymase gene (CMA1) : mapping to the cathepsin G/granzym gene cluster and lineage-restricted expression. *Genomics.* 1993. 15(3):p. 614-20.
61. Hagemann A, Nielsen AH, Poulsen K. The uteroplacental rennin-angiotensin system: a review. *Exp Clin Endocrinol.* 1994. 102(3):p. 252-61.
62. Poisner AM. The human placental renin-angiotensin system. *Front Neuro-endocrinol.* 1998. 19(3) :p. 232-52.
63. Hodari AA, Smeby R, Bumpus FM. A rennin-like substance in the human placenta. *Obstet Gynecol.* 1967. 29(3):p. 313-17.
64. Li X, Sham M, Zhu J, Khalig A, Wilkes M, Whittle M, et al. Cellular localization of AT1 receptor mRNA and protein in normal placenta and its reduced expression in intrauterine growth restriction. Angiotensin II stimulates the release of vasorelaxants. *J Clin Invest.* 1998. 101(2):p. 442-54.
65. Li C, Ansari R, Yu Z, Shah D. Definitive molecular evidence of rennin-angiotensin system in human uterine decidual cells. *Hypertension.* 2000. 36(2):p. 159-64.
66. Morgan T, Craven C, Ward K. Human spiral artery rennin-angiotensin system. *Hypertension.* 1998. 32(4):p. 683-87.
67. Brown MA, Gallery ED, Ross MR, Esber RP. Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy : a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1988. 159(2):p. 297-307.
68. Merrill DC, Karoly M, Chen K, Ferrario CM, Brosnihan KB. Angiotensin-(1-7) in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrine.* 2002. 18(3):p. 239-45.
69. Gant NF, Worley RJ, Everett RB, MacDonald PC. Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int.* 1980. 18(2):p. 253-58.
70. Assali NS, Westersten A. Regional flow-pressure relationship in response to angiotensin in the intact dog and sheep. *Circ Res.* 1961. 9:p. 189-93.
71. Dechend R, Viedt C, Muller DN, Ugele B, Brandes RP, Wallukat G, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation.* 2003. 107(12):p. 1632-39.
72. Shibata E, Powers RW, Rajakumar A, von Versen-Hoynck F, Gallaher MJ, Lykins DL, et al. Angiotensin II decreases system A amino acid transporter activity in human placental villous fragments through AT1 receptor activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006. 291(5):p. 1009-16.
73. Takimoto E, Ishida J, Sugiyama F, Horiguchi H, Murakami K, Fukamizu A. Hypertension induced in pregnant mice by placental rennin and maternal angiotensinogen. *Science.* 1996. 274(5289):p. 995-98.
74. Gant NF, Daley GL, Chand S, Walley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest.* 1973. 52(11):p. 2682-89.
75. Qwitterer U, Lothar H, Abdalla S. AT1 receptor heterodimers and angiotensin II responsiveness in preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2004. 24(2):p. 115-19.
76. Xia, Y., H.Y Wen, and R.E. Kellems, Angiotensin inhibits human trophoblast invasion though AT1 receptor activation. *J Biol Chem,* 2002. (17): p. 945-52.
77. AbdaAlla S, Abdel-Baset A, Lothar H, el Massiery A, Qwitterer U. Mesangial AT1/B2 receptor heterodimers contribute to aniotensin II hypertension responsiveness in experimental hypertension. *J Mol Neurosci.* 2005. 26(2-3):p. 185-92.

78. Ariza AC, Bobadilla NA, Halhali A. Endothelin 1 and angiotensin II in preeclampsia. *Rev Invest Clin.* 2007. 59(1) :p. 48-56.
79. Wallukat G. Patients with pre-eclampsia develop agonist autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest.* 1999.103:p. 945-52.
80. Dechend R, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from pre-eclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation.* 2000. 101:p. 2382-87.
81. Zhou CC, et al. Autoantibody from women with pre-eclampsie induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T cells signaling. *Hypertension.* 2008. 51:p. 1012-19.
82. Billington WD et al. The normal fetomaternal immune relationship. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1992. 6(3):p. 417-38.
83. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1984; 64(3): p. 319-325.
84. Stangl V, Lorenz M, Meiners S, Luudwig A, Bartsch C, Moobed M, Vietzke A, Kinkel HT, Baumann G, Stangl K. Long-term up-regulation of eNOS and improvement of endothelial function by inhibition of the ubiquitin-proteasome pathway. *FASEB J.* 2004. 29:p. 272-79.
85. Ophir E et al. Newborn of pre-eclamptic women: a biochemical difference present in utero. *Acta Obstet Gynecol.* 2006. 85 :p. 1172-78.
86. Tenhola S et al. Maternal preeclampsia predicts elevated blood pressure in 12-year-old children: evaluation by ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatr Res.* 2006. 59:p. 320-24.
87. Barker DL, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993. 36 (1):p. 62-7.
88. Fall CH, Vijayakumar M, Barker DJ, Osmond C, Duggleby S. Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *Bmj* 1995. 310(6971):p.17-9.
89. Leon DA, Johansson M, Rasmussen F. Gestationnal age and growth rate of fetal mass are inversely associated with systolic blood pressure in young adults: an epidemiologic study of 165,136 Swedish men aged 18 years. *Am J Epidemiol* 2000.152(7):p.597-604.
90. Barker DL, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986. 1(8489):p. 1077-81.
91. Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finger MJ, Dekker FW, Nauta J, Hille ET et al. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *J Am Soc Nephrol* 2005.16(9):p. 2762-8
92. Bacchetta J, Putet G, Cochat P. Long term renal outcome of children born preterm: a regular follow-up is needed. *JNN.* 2009:p. 285-300.
93. Khan IY, Lakasing L, Poston L, Nicolaidis KH. Fetal programming for adult disease: where next. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003.13:p. 292-299.

TABLE DES MATIERES

<u>I. INTRODUCTION</u>	7
<u>1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES</u>	7
<u>1.1 DEFINITION DE LA PRE ECLAMPSIE</u>	7
<u>1.2 CONSEQUENCES MATERNELLES</u>	7
<u>1.3 CONSEQUENCES FŒTALES ET NEONATALES</u>	8
1.3a Retard de croissance intra utérin	8
1.3b Profil hémodynamique particulier	9
A-Définition de la pression artérielle normale du nouveau né	9
B-Pression artérielle du nouveau né de mère pré-éclamptique	15
<u>1.4 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRE ECLAMPSIE</u>	18
1.4a Les données actuelles	18
1.4b Rôle fonctionnel du Système Rénine Angiotensine pendant la grossesse et la pré-éclampsie	21
A-Physiologie classique du SRA	21
B-Présence d'un SRA local dans le placenta	22
C-Régulation du SRA pendant la grossesse	23
D-Pré-éclampsie et altérations du SRA	24
1.4c Implication des Anticorps anti récepteur I de l'Angiotensine II dans la physiopathologie de la pré-éclampsie	24
A-Anticorps spécifiques du récepteur AT1	24
B-Modèle cellulaire	25
C-Modèle animal	26
D-Perspectives chez la femme enceinte pré-éclamptique	27
<u>2. INFLUENCE DE LA PRE-ECLAMPSIE SUR LA PRESSION ARTERIELLE DU NOUVEAU NE EN PERIODE NEONATALE</u>	28
<u>2.1 JUSTIFICATION DE L'ETUDE</u>	28
2.1a Contexte de l'étude	28
2.1b Anticorps anti AT1R et profil hémodynamique des nouveau-nés de mères pré-éclamptique	29
A-Pré-requis : Passage des anticorps maternels par voie transplacentaire	29
B-Passage transplacentaire des anticorps anti AT1R et retentissement néonatal	30
<u>2.2 HYPOTHESE DE L'ETUDE</u>	30
<u>2.3 OBJECTIF DE L'ETUDE</u>	31
<u>II. MATERIEL ET METHODE</u>	31
<u>1. CONCEPTION DE LA RECHERCHE</u>	31
1.1 Schéma de l'étude	31
1.2 Population de l'étude	32
<u>2. CRITERES D'ELIGIBILITE</u>	32
2.1 Critères d'inclusion	32
2.2 Critères de non inclusion	33
<u>3. MODALITES DE LA RECHERCHE</u>	33
3.1 Procédure de la recherche	33
3.2 Variables recueillies	34
3.2a Variables maternelles	34
3.2b Variables néonatales	34
<u>4. MESURE DE LA PRESSION ARTERIELLE</u>	35
<u>5. CRITERE DE JUGEMENT</u>	35
<u>6. ASPECTS STATISTIQUES</u>	36
6.1 Taille de l'étude et nombre de sujets nécessaires	36

6.2 Méthodes statistiques employées	36
6.2a Analyses descriptives	36
6.2b Analyses comparatives	36
6.2c Analyse principale	37
<u>7. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES</u>	37
<u>III. RESULTATS</u>	38
<u>1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE</u>	38
<u>1.1 Description de la population</u>	38
<u>1.2 Analyse des variables quantitatives</u>	39
<u>1.3 Analyse des variables qualitatives</u>	41
1.3a Variables qualitatives maternelles	41
1.3b Variables qualitatives néonatales	42
<u>2. ANALYSE DE LA PRESSION ARTERIELLE</u>	45
<u>2.1 Analyse du nombre de mesure de pression artérielle</u>	45
<u>2.2 Analyse des pressions artérielles</u>	50
2.2a Résumé des résultats principaux	51
2.2b Analyse des valeurs moyennes de pression artérielle	52
A. Moyenne de la pression artérielle systolique	52
B. Moyenne de la pression artérielle moyenne	54
C. Moyenne de la pression artérielle diastolique	56
2.2c Analyse des valeurs maximales de pression artérielle	58
A. Maximale de pression artérielle systolique	58
B. Maximale de pression artérielle moyenne	60
C. Maximale de pression artérielle diastolique	62
2.2d Analyse des valeurs minimales de pression artérielle minimale	64
A. Minimale de la pression artérielle systolique	64
B. Minimale de la pression artérielle moyenne	66
C. Minimale de la pression artérielle diastolique	68
<u>3. CONCLUSION DES RESULTATS</u>	71
<u>IV. DISCUSSION</u>	74
<u>V. PERSPECTIVES</u>	78
1. Recherche d'anticorps anti récepteur 1 de l'angiotensine II chez le nouveau né de mère pré-éclamptique	79
2. Spécificité du retard de croissance intra utérin vasculaire d'origine pré-éclamptique	81
<u>VI. CONCLUSION</u>	82
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	83
<u>TABLE DES MATIERES</u>	88
<u>LISTE DES ABBREVIATIONS</u>	90
<u>SERMENT D'HYPPOCRATE</u>	92
<u>RESUME</u>	93

LISTE DES ABREVIATIONS

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin

Ac antiAT1R : Anticorps anti Récepteur 1 de l'Angiotensine II.

AT1R : Récepteur 1 de l'Angiotensine II

HTA : Hypertension Artérielle.

HNP : Hypotension artérielle Néonatale Précoce

SRA : Système Rénine Angiotensine

ADH : Hormone Anti Diurétique

HRP : Hématome Rétro Placentaire

MAT : Micro Angiopathie Thrombotique

HELLP : Haemolysis Elevated Liver enzyme Low Platelets

CIVD: Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

NK : Natural Killer

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS moy : Moyenne de la Pression Artérielle Systolique

PAM moy : Moyenne de la Pression Artérielle Moyenne

PAD moy : Moyenne de la Pression Artérielle Diastolique

PAS max : Maximale de la Pression Artérielle Systolique

PAM max : Maximale de la Pression Artérielle Moyenne

PAD max : Maximale de la Pression Artérielle Diastolique

PAS min : Minimale de la Pression Artérielle Systolique

PAM min : Minimale de la Pression Artérielle Moyenne

PAD min : Minimale de la Pression Artérielle Diastolique

PE : Pré Eclampsie

ANG II : Angiotensine II

ROS : Reactive Oxygen Species

PAI-1: Plasmingen Activator Inhibitor 1

sFlt-1: soluble Fms-Like Tyrosine Receptor 1

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3150.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Vu, le Doyen de la Faculté

RESUME

Plusieurs études ont montré que le nouveau né de mère pré-éclampsique présentait un statut hémodynamique particulier caractérisé par des pressions artérielles plus hautes. Cependant, ces études étaient limitées soit à une comparaison dans une population ciblée aux petits poids de naissance (< 1350 gr) soit à une comparaison sur une durée inférieure aux trois premiers jours de vie. Une étude menée sur une population complémentaire de nouveaux nés prématurés et à terme paraît justifiée afin de mieux appréhender le retentissement hémodynamique des nouveaux nés de mère pré-éclampsique. L'hypothèse de l'implication du système rénine angiotensine et des anticorps anti AT1R dans la physiopathologie de la pré-éclampsie pourrait constituer une étiologie probable.

Objectif : Tester l'hypothèse que les nouveaux nés de mères pré-éclampsiques d'âge gestationnel supérieur à 29 semaines d'aménorrhée et de poids de naissance supérieur à 1350 grammes ont des pressions artérielles plus élevées pendant les trois premiers jours de vie que les nouveaux nés de mères non pré-éclampsiques.

Méthode : 48 nouveaux nés ont été inclus, 24 nouveaux nés de mères pré-éclampsique et 24 nouveaux nés contrôles entre Janvier 2005 et Avril 2009. L'appariement des cas a été réalisé selon l'âge gestationnel et le poids de naissance. Les valeurs moyenne, maximale et minimale des pressions artérielles systolique, moyenne et diastolique ont été enregistrées pendant les trois premiers jours de vie. L'analyse des pressions artérielles a été réalisée par le logiciel statistique ANOVA.

Résultats : Les nouveaux nés de mère pré-éclampsique d'âge > à 29 SA et de poids \geq à 1350 grammes avaient une valeur moyenne et minimale de la pression artérielle diastolique supérieure à celles des nouveaux nés de mère non pré-éclampsique. La valeur minimale de la pression artérielle moyenne était à la limite de la significativité entre les deux groupes. Les valeurs maximales de pression artérielle n'étaient pas différentes entre les 2 groupes. Les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne étaient plus élevées en fonction du temps pour les 2 groupes.