

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEM

**FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE, SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**

**LABORATOIRE DE RECHERCHE : VALORISATION DES ACTIONS DE L'HOMME POUR LA PROTECTION
L'ENVIRONNEMENT ET APPLICATION EN SANTE PUBLIQUE**

SOUTENANCE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

DOCTORAT EN BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

OPTION

PHYSIOLOGIE DE LA NUTRITION

Présentée par

Mme LOUKIDI-BOUCHENAK KHELLADI BOUCHRA

Thème

***Détermination du statut nutritionnel et des modifications
métaboliques au cours de la grossesse compliquée d'une
pré-éclampsie dans la région de Tlemcen***

Novembre 2010, au département de Biologie, devant la commission d'examen :

Président :	Mr KHELIL Mohammed Anouar	Professeur, Université de Tlemcen.
Directeur de thèse :	Mme MERZOUK Hafida	Professeur, Université de Tlemcen.
Examineurs :	Mme EL KEBIR Fatima Zohra	Professeur, Université d'Oran.
	Mme BEREKCI REGUIG Karima	Maitre de conférences, Université de Sidi Bel A
	Mr BABA HAMED Bay Mohammed	Maitre de conférences, Université d'Oran
	Mr CHABANE SARI Daoudi	Professeur, Université de Tlemcen.

Doc. No. 76/04

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCCEN

**FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE, SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**

**LABORATOIRE DE RECHERCHE : VALORISATION DES ACTIONS DE L'HOMME POUR LA PROTECTION DE
L'ENVIRONNEMENT ET APPLICATION EN SANTE PUBLIQUE**

**SOUTENANCE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTORAT EN BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE**

**OPTION
PHYSIOLOGIE DE LA NUTRITION**

**Présentée par
Mme LOUKIDI-BOUCHENAK KHELLADI BOUCHRA**

Inséré sous le N° 49.29
Date le 27.01.2011
Cote

Thème

***Détermination du statut nutritionnel et des modifications
métaboliques au cours de la grossesse compliquée d'une
pré-éclampsie dans la région de Tlemcen***

25 Novembre 2010, au département de Biologie, devant la commission d'examen :

- | | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|---|
| Président : | Mr KHELIL Mohammed Anouar | Professeur, Université de Tlemcen. |
| Directeur de thèse : | Mme MERZOUK Hafida | Professeur, Université de Tlemcen. |
| Examineurs : | Mme EL KEBIR Fatima Zohra | Professeur, Université d'Oran. |
| | Mme BEREKCI REGUIG Karima | Maitre de conférences, Université de Sidi Bel Abbe |
| | Mr CHABANE SARI Daoudi | Professeur, Université de Tlemcen. |
| | Mr BABA HAMED Bay Mohammed | Maitre de conférences, Université d'Oran |

VALORISATION SCIENTIFIQUE

ARTICLES PUBLIES :

B. Loukidi, A Boualga, M Lamri-Senhadji, B. Belarbi, J. Prost, J. Belleville et M. Bouchenak

L'hypertension gravidique ou essentielle chez la femme en gestation, limite la capacité de stockage des triglycérides du placenta malgré une activité lipoprotéine lipase élevée. Endocrinologie- Métabolisme. Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, tome 99, n°7/8. 2006.

B. Loukidi, H Merzouk, M Lamri-Senhadji, S Merzouk, B. Belarbi, J. Prost, J. Belleville et M. Bouchenak

Serum lecithin :cholesterol acyltransferase activity, HDL2 and HDL3 in hypertensive mothers and their small for gestational age newborns. Eur J Pediatr. 2008.

COMMUNICATIONS INTERNATIONALES:

18e congrès du GRRC (groupe sur la recherche cardiovasculaire) et 3eme congrès de la SFA (société Française d'athérosclérose), 26-27 avril 2001.

B. Loukidi, K. Mekki, H. Merzouk, D. Ait-Yahia, M. Bouchenak, J. Prost, J. Belleville.

Pregnancy hypertension alters serum HDL₂ and HDL₃ compositions and lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) activity.

Journées sur l'hypertension artérielle décembre 2002. Paris

Bouchra Loukidi, Khadidja Mekki, Josiane Prost, Malika Bouchenak, Jacques Belleville.

Modification de la lécithine : cholestérol acyl transférase, des teneurs et compositions des HDL2 et des HDL3 chez les nouveaux-nés de mères hypertendues.

Congrès de la SFHTA Paris, 15-16 Décembre 2005.

B. Loukidi, H Merzouk ; M Lamri-Senhadji, S Merzouk ; B. Belarbi, J. Prost, J. Belleville et M. Bouchenak.

« L'hypertension gravidique ou essentielle chez la femme en gestation, limite la capacité de stockage des triglycérides du placenta malgré une activité lipoprotéine lipase élevée.

COMMUNICATIONS NATIONALES:

Première journée d'étude sur les lipides et lipoprotéines (Laboratoire de Biologie et génétique moléculaire.) Université de Constantine Faculté de Médecine. 12/06/2002.

B. Loukidi, K. Mekki, H. Merzouk, M. Bouchenak, B. Belarbi, J. Prost, J. Belleville

Modifications du métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez les femmes pré-éclampsiques au troisième trimestre de grossesse dans la région de Tlemcen.

Deuxième forum sur la recherche en santé. Université de Tlemcen Faculté de Médecine. 18-06-2002.

B. Loukidi, K. Mekki, H. Merzouk, D. Ait-Yahia, M. Bouchenak, J. Prost, J. Belleville

Pregnancy hypertension alters serum HDL2 and HDL3 compositions and lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) activity.

Deuxième forum sur la recherche en santé. Université de Tlemcen Faculté de Médecine. 18-06-2002.

B. Loukidi, K. Mekki, H. Merzouk, M. Bouchenak, B. Belarbi, J. Prost, J. Belleville

Modifications du métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez les femmes pré-éclampsiques au troisième trimestre de grossesse.

Vèmes Journées Scientifiques de l'ANDRS, 09 – 11 Avril, Annaba, 2007.

Saker M, Merzouk S, **Loukidi B**, Merzouk H, Mokhtari-Soulmane N, Baba Ahmed FZ, Taleb S, Berber L, Smahi MC

Facteurs prédictifs de l'obésité infantile dans la région de Tlemcen.

Forum Scientifique National de SNV, Santé Nutrition et Environnement, 17-18 Avril, Tlemcen, 2007

B. Loukidi, Merzouk H, Bouchenak, B. Belarbi, Merzouk M, Baba Ahmed S

Risque athérogène au cours de l'hypertension artérielle de la femme enceinte.

Forum Scientifique National de SNV, Santé Nutrition et Environnement, 17-18 Avril, Tlemcen, 2007

Saker M, Mokhtari N, Merzouk H, **Loukidi B**, Baba Ahmed S.

Conditions socio-économiques et facteurs génétiques de l'obésité infantile dans la région de Tlemcen.

Journée Protection des végétaux, 23 Mai, Tlemcen, 2007

Mokhtari N, Saker M, **Loukidi B**, Merzouk S, Merzouk H

Effets bénéfiques des acides gras polyinsaturés alimentaires.

Bio Tech World 2007 ; 24 et 25 Novembre, Oran, 2007

Mokhtari N, Saker M, **Loukidi B**, Merzouk S, Merzouk H, Baba Ahmed S

Nouvelles thérapies nutritionnelles effets bénéfiques des acides gras polyinsaturés alimentaires chez le rat obèse.

La 3^{ème} Journée de gynéco-obstétrique HMRUD 2^{ème} région militaire 10 Mai 2009.

Loukidi B, Merzouk H, Belarbi B, Benhabib R

La pré-éclampsie.

Remerciement

Avant tous, nous remercions DIEU le tout puissant pour nous avoir aidé à réaliser ce travail.

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

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

Le Professeur Merzouk Hafida Directrice de Thèse, Professeur à la Faculté des Sciences de la Nature Vie Terre et de L'Univers, Département de Biologie de l'Université de Tlemcen, maître exceptionnel de la recherche scientifique, qui m'a convaincu de réaliser ce travail de thèse, m'en a fourni les outils indispensables à sa réalisation et m'a prodigué des conseils judicieux dans le décours de cette longue route; pour son soutien intarissable tout au long de mon cheminement dans le vaste

monde de la recherche, ainsi que pour l'encadrement scientifique constant et sans faille qu'elle a su m'accorder.

Au président du jury Monsieur Khelil Mohammed Anouar, Professeur au département de Biologie et Environnement, Faculté des Sciences de la Nature, Vie, Terre et Univers, de l'Université de Tlemcen en témoignage de ma reconnaissance.

Je tiens à remercier Monsieur Chabane Sari Daoudi, Professeur au Département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature, Vie, Terre et Univers, de l'Université de Tlemcen, qui au cours de ces années, m'a épaulé et pour ses suggestions pertinentes et ses notifications en matière de recherche scientifiques et aussi pour avoir accepté de juger ce travail de doctorat.

Je tiens également à remercier Mme El Kebir Fatima Zohra, Professeur à l'Université d'Oran, pour sa disponibilité et sa générosité pour m'avoir fait l'honneur d'examiner et de juger ce travail de doctorat.

Mes plus vifs remerciements s'adressent à Mme Bereksi Reguig Karima, professeur à l'Université de Sidi Bel Abbes, pour m'avoir

toujours soutenu dans ma démarche scientifique et pour l'attention qu'elle a bien voulu porter à ce travail en acceptant de le juger.

Je remercie sincèrement Monsieur Baba Ahmed Bay Mohammed, Maître de conférences à l'Université d'Oran, pour avoir accepté d'examiner et de juger ce travail de doctorat. Qu'il soit assuré de ma profonde gratitude.

Au Dr Belarbi Boumediène et Dr Benhabib Ryad, Gynécologues au Service de Gynécologie Obstétrique de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Mère-Enfant du Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen, je dis merci de m'avoir accordé le privilège de prendre part à mes travaux, en m'aidant dans le recrutement des patientes de cette étude;

Aux Sages Femmes du Service de Gynécologie Obstétrique de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Mère-Enfant du Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen, je désire également témoigner mes plus chaleureux remerciements. Je leurs exprime ma plus profonde gratitude.

Au Dr Kissi Leila, Maître assistante en Anatomie Cytopathologie, du CHU-Tlemcen, pour moi un plaisir sans cesse renouvelé de travailler à ses côtés.

Je m'en voudrais de passer sous silence l'excellente collaboration dont j'ai pu bénéficier auprès de Mr Harek, Yahia, Professeur au département de chimie ainsi qu'à ses collaborateurs, tout particulièrement Mme Medjati Noria.

Mr Merzouk, Sid Ahmed, par son indéfectible aide tout au long de ce travail, sa formidable étude statistique ses critiques constructives, ses encouragements, ses multiples relectures et corrections, son extrême gentillesse et sa disponibilité,

Qui plus est, je ne saurais omettre de souligner tout le plaisir que j'ai eu à travailler avec tous ceux et celles qui animent mon équipe de physiopathologie et de biochimie de la nutrition, de l'Université de Tlemcen tout particulièrement Mme Mokhtari Nassima, merci de m'avoir soutenue et encouragé tout au long de ces années.

A tous mes collègues du département et de l'université de Tlemcen. Je leur adresse mes remerciements les plus cordiaux et sincères. À eux tous, je dis mille fois merci !

Aussi, je tiens à remercier vivement les responsables de l'ANDRS, et du CNEPRU qui en financé une grande partie de ce travail.

Dédicace

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

Je la dédie aussi à mon père et à ma mère, sans qui je ne serais pas la femme, la mère et l'enseignante que je suis. Je tiens à préciser que mon père a toujours été mon plus fervent supporter et mon training Partner. A mon frère et mes sœurs et à leurs conjoints et enfants que j'aime. A toute ma belle famille et amis (e).

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

SOMMAIRE

Avant propos	2
Introduction	5
Etat actuel du sujet	11
I. Définition et classification de l'hypertension de grossesse.....	11
I.1. Hypertension chronique.....	11
I.2. Hypertension induite par la grossesse.....	13
I.2.1. Hypertension gestationnelle.....	13
I.2.2. Pré-éclampsie.....	13
I.2.3. Pré-éclampsie superposée à l'hypertension chronique.....	14
I.2.4. L'écclampsie.....	15
II. Facteurs de risques.....	15
II.1. Facteurs reliés à la mère.....	17
II.2. Facteurs reliés à la grossesse.....	20
II.3. Facteurs démographiques, géographiques et sociaux.....	21
II.4. Facteurs environnementaux et nutritionnels.....	22
III. Stress oxydatif.....	25
III.1. Stress oxydatif et grossesse.....	26
III.2. Marqueurs sanguins et placentaires.....	28
IV. Les antioxydants et la pré-éclampsie.....	30
V. Métabolisme des lipides et pré-éclampsie.....	33
VI. Placenta.....	36
VII. Etiopathogénie de la maladie placentaire vasculaire.....	41
Matériel et méthodes	47
I. Population étudiée.....	47
I.1. Choix de la population.....	47
I.2. Caractéristiques de la population étudiée.....	48
I.2.1. Enquête socioéconomique.....	48

I.2.2.	Enquête nutritionnelle.....	48
I.3.	Prélèvements et préparation des échantillons.....	49
1.3.1.	Prélèvement sanguin.....	49
1.3.2.	Placenta.....	49
II.	Analyses biochimiques.....	50
II.1.	Détermination des protéines totales.....	50
II.2.	Dosage du glucose.....	50
II.3.	Dosage de l'urée.....	50
II.4.	Dosage de l'acide urique.....	51
II.5.	Dosage de la créatinine.....	51
II.6.	Dosage de la bilirubine.....	51
II.7.	Détermination des paramètres lipidiques et protéiques au niveau du sérum, des lipoprotéines et du placenta.....	51
II.7.1	Séparation des lipoprotéiques sériques.....	51
II.7.2	Détermination des teneurs en cholestérol, triglycérides et phospholipides.....	52
II.7.3	Détermination des teneurs sériques en apoprotéine AI.....	52
II.7.4	Extraction des lipides du sérum et du placenta.....	52
II.7.5	Analyse de la composition en acides gras du sérum et du placenta.....	53
II.8.	Dosage des activités enzymatiques.....	54
II.8.1.	Détermination de l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT, EC 2.3.1.43).....	54
II.8.2.	Détermination de l'activité de la lipoprotéine lipase placentaire (LPL, EC 3.1.1.34).....	54
III.	Détermination des paramètres du stress oxydatif.....	55
III.1.	Dosage des vitamines A et E.....	55
III.2.	Dosage de la vitamine C.....	56
III.3.	Dosage des minéraux et oligoéléments.....	56
II.3.1.	Dosage du sodium et du potassium par photométrie de flamme.....	56
II.3.2.	Dosage du phosphore.....	57
II.3.3.	Dosage du calcium.....	57
II.3.4.	Dosage du cuivre et du zinc.....	57
III.4.	Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC).....	58
III.5.	Oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques.....	59
III.6.	Dosage de l'activité de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6).....	60
III.7.	Dosage de l'activité de la glutathion peroxyde (GSH-Px ; EC 1.11.1.9).....	61

III.8.	Dosage de la glutathion réductase (GSSG-Red ; EC 1.6.4.2).....	61
III.9.	Dosage de la superoxyde dismutase (SOD ; EC 1.15.1.1).....	62
III.10.	Dosage du malondialdéhyde (MDA).....	62
III.11.	Détermination du taux d'hydroperoxydes (HP).....	63
III.12.	Détermination des protéines carbonylées.....	63
IV.	Coupes histologiques du placenta.....	64
IV.1.	Examen macroscopique.....	64
IV.2.	Préparation des coupes histologiques du placenta.....	64
V.	Analyse statistique.....	66
Résultats et interprétations.....		67
I.	Caractéristiques de la population étudiée.....	67
II.	Etude nutritionnelle.....	67
II.1.	Consommation journalière moyenne en nutriments chez les femmes enceintes pré-éclamptiques et les femmes témoins.....	67
II.2.	Apports journaliers en micronutriments des femmes enceintes pré-éclamptiques et des femmes témoins.....	68
II.3.	Répartition énergétique des nutriments consommés chez les femmes enceintes pré-éclamptiques et les femmes témoins.....	73
II.4.	Proportion des nutriments consommés chez femmes enceintes pré-éclamptiques et les femmes témoins.....	73
II.5.	Proportion des acides gras consommés et rapport acides gras polyinsaturés/acides gras saturés chez femmes enceintes pré-éclamptiques et les femmes témoins.....	73
III.	Etude biochimique	77
III.1.	Teneurs sériques en protéines totales, glucose et bilirubine chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	77
III.2.	Teneurs sériques en acides uriques, créatinine et urée chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	77
III.3.	Teneurs en lipides et lipoprotéines des mères et des nouveau-nés.....	77
II.3.1.	Teneurs sériques en lipides chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	77
II.3.2.	Teneurs en lipides des VLDL sériques chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	81

II.3.3.	Teneurs en lipides des LDL sériques chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	81
II.3.4.	Teneurs en lipides des HDL sériques chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	81
II.3.5.	Rapports d'athérogénéicité chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	81
III.4.	analyse de la composition en acides gras des triglycérides, ester de cholestérol et phospholipides sériques.....	85
II.4.1.	Composition en acides gras (%pondéral) des triglycérides sériques chez les mères et leurs nouveau-nés.....	85
II.4.2.	Composition en acides gras (%pondéral) des esters de cholestérol sériques chez les mères et leurs nouveau-nés.....	88
II.4.3.	Composition en acides gras (%pondéral) des phospholipides sériques chez les mères et leurs nouveau-nés.....	88
IV.	Activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT, EC 2.3.1.43), teneurs sériques en apo AI et rapport cholestérol / cholestérol libre (EC/CL) chez les mères et leurs nouveau-nés.....	91
V.	Marqueurs du statut oxydant / antioxydant chez les mères et leurs nouveau-nés.....	91
V.1.	Teneurs plasmatiques en vitamines A, E et C chez les mères et leurs nouveau-nés.....	91
V.2.	Pouvoir antioxydant total (ORAC) chez les mères et leurs nouveau-nés.....	91
V.3.	Activité enzymatique antioxydante de la catalase CAT, de la superoxyde dismutase SOD, de la glutathion réductase GLUTR et de la glutathion peroxydase GLUTpx des mères et leurs nouveau-nés.....	91
V.4.	Teneurs plasmatiques en minéraux et oligoéléments chez les mères et leurs nouveau-nés.....	95
V.4.1.	Teneurs plasmatiques en minéraux (Na ⁺ , K ⁺ , P et Ca ²⁺) chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	95
V.4.2.	Teneurs plasmatiques en oligoéléments (Cu et Zn) chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	95
V.5.	Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde, en hydroperoxydes et en protéines carbonylées chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	95

V.6.	Oxydation in vitro des lipoprotéines totales chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	96
VI.	Teneurs en protéines totales, en lipides et en activité de la lipoprotéine lipase (LPL) du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques.....	101
VI.1.	Teneurs en lipides du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques.....	101
VI.2.	Teneurs en protéines totales et activité de la lipoprotéine lipase (LPL) du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques.....	101
VII.	Composition en acides gras des triglycérides, phospholipides et esters de cholestérol du placenta (exprimé en % pondéral).....	101
VII.1.	Composition en acides gras (% pondéral) des triglycérides placentaires chez les mères témoins et pré-éclamptiques.....	101
VII.2.	Composition en acides gras (% pondéral) des phospholipides placentaires chez les mères témoins et pré-éclamptiques.....	104
VII.3.	Composition en acides gras (% pondéral) des esters de cholestérol placentaires chez les mères témoins et pré-éclamptiques.....	104
VIII.	Marqueurs du statut oxydant / antioxydant du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques.....	104
VIII.1.	Marqueurs du statut antioxydant (vitamine C, catalase et superoxyde dismutase) du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques.....	104
VIII.2.	Marqueurs du statut oxydant (hydropéroxydes, malondialdéhyde et protéines carbonylées) du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques.....	108
IX.	Etude macroscopique et histologique du placenta.....	108
IX.1.	Etude macroscopique.....	108
IX.2.	Etude microscopique.....	109
	Discussion	117
	Conclusion	143
	Références bibliographiques	146
	Annexes	173

LISTE DES FIGURES

Fig 1 : Classification de l'hypertension lors de la grossesse.....	12
Fig 2 : Mécanisme de peroxydation des lipides par les radicaux libres.....	31
Fig 3 : les différentes formes d'invasion utérine.....	38
Fig 4 : Implantation du blastocyte.....	39
Fig 5 : Coupe longitudinale du placenta.....	40
Fig 6 : Interactions materno-fœtales dans la pré-éclampsie.....	45
Fig 7 : Répartition énergétique des nutriments consommés chez les femmes enceintes témoins et pré-éclamptiques.....	74
Fig 8 : Proportion des nutriments consommés chez les femmes enceintes témoins et pré-éclamptiques.....	75
Fig 9 : Proportion des acides gras	76
Fig 10 : Teneurs sériques en protéines totales, glucose et bilirubine chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	78
Fig 11 : Teneurs sériques en acide urique, créatinine et urée chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	79
Fig 12 : Teneurs sériques en lipides chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	80
Fig 13 : Teneurs en lipides des VLDL sériques chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	82
Fig 14 : Teneurs en lipides des LDL sériques chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	83
Fig 15 : Teneurs en lipides des HDL sériques chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	84
Fig 16 : Rapport d'athérogénéité chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	86
Fig 17 : Activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT, EC 2.3.1.43), teneurs sériques en apo AI et rapport cholestérol estérifié / cholestérol libre (EC/CL) chez les mères et leurs nouveau-nés.....	92

Fig 18 : Teneurs plasmatiques en vitamines A, C, E et pouvoir antioxydant total (ORAC) chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	93
Fig 19 : Activités enzymatiques érythrocytaires antioxydantes chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	94
Fig 20 : Teneurs plasmatiques en minéraux (Na ⁺ , K ⁺ , P et Ca ²⁺) chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	97
Fig 21 : Teneurs plasmatiques en oligominéraux (Cu et Zn) chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	98
Fig 22 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde, en hydroperoxydes et en protéines carbonylées chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	99
Fig 23 : Oxydation <i>in vitro</i> des lipoprotéines totales chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....	100
Fig 24 : Teneurs en lipides du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques.....	102
Fig 25 : Teneurs en protéines totales et activité de la lipoprotéine lipase (LPL) du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques.....	103
Fig 26 : Marqueurs du statut antioxydant (vitamine C, catalase et superoxyde dismutase) du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques.....	110
Fig 27 : Marqueurs du statut oxydant (hydroperoxydes, malondialdéhyde et protéine carbonylées) du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques.....	111
Fig 28 : Placenta de Femmes Témoins, Face Maternelle.....	112
Fig 29 : Placenta de Femmes Témoins, Face Fœtale.....	112
Fig 30 : Placenta de Femmes Pré-éclamptiques, Face maternelle.....	113
Fig 31 : Placenta de Femmes Pré-éclamptiques, Face Maternelle.....	113
Fig 32 : Placenta de Femmes Pré-éclamptiques, Face Fœtale.....	114
Fig 33 : Placenta de Femmes Témoins (GX60).....	114
Fig 34. Placenta de Femmes pré-éclamptiques (GX40).....	115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Facteurs de risques reliés à la pré-éclampsie.....	18
Tableau II : Femmes à risque de prise de poids insuffisante.....	24
Tableau III : Prise de poids recommandée au cours de la grossesse en fonction de la corpulence de la mère au moment de la conception.....	24
Tableau IV : Caractéristiques de la population étudiée.....	69
Tableau V : Conditions socio-économiques.....	70
Tableau VI : Consommation journalière moyenne des nutriments chez les femmes enceintes témoins et pré-éclamptiques.....	71
Tableau VII : Apports en micronutriments chez les femmes enceintes témoins et pré-éclamptiques.....	72
Tableau VIII : Composition en acides gras (% pondéral) des triglycérides sériques chez les mères et leurs nouveau-nés.....	87
Tableau IX : Composition en acides gras (% pondéral) des esters de cholestérol sériques chez les mères et leurs nouveau-nés.....	89
Tableau X : Composition en acides gras (% pondéral) des phospholipides sériques chez les mères et leurs nouveau-nés.....	90
Tableau XI : Composition en acides gras (% pondéral) des triglycérides placentaires chez les mères témoins et pré-éclamptiques.....	105
Tableau XII : Composition en acides gras (% pondéral) des phospholipides placentaires chez les mères témoins et pré-éclamptiques.....	106
Tableau XIII : Composition en acides gras (% pondéral) des esters de cholestérol placentaires chez les mères témoins et pré-éclamptiques.....	107

LISTE DES TABLEAUX EN ANNEXES

- Tableau A1 :** Répartition énergétique des nutriments consommés chez les femmes enceintes témoins et pré-éclamptiques.....173
- Tableau A2 :** Proportion des nutriments consommés chez les femmes témoins et pré-éclamptiques.....173
- Tableau A3 :** Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI / AGS chez les femmes témoins et pré-éclamptiques.....174
- Tableau A4 :** Teneurs sériques en protéines totales, glucose, urée, acide urique, créatinine, et bilirubine chez les femmes témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.....175
- Tableau A5 :** Teneurs en lipides et lipoprotéines des mères et des nouveau-nés.....176
- Tableau A6 :** Activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT, EC 2.3.1.43), teneur sériques en apo AI et rapport cholestérol estérifié / cholestérol libre (EC/CL) chez les population témoins et pré-éclamptiques.....177
- Tableau A7 :** Marqueurs du statut antioxydant chez les mères et leurs nouveau-nés.....178
- Tableau A8 :** Teneurs plasmatiques en minéraux et oligoéléments chez les mères et leurs nouveau-nés.....179
- Tableau A9 :** Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde, en hydroperoxydes et en protéines carbonylées chez les mères et leurs nouveau-nés.....180
- Tableau A10 :** Oxydation in vitro des lipoprotéines totales chez les mères et leurs nouveau-nés.....181
- Tableau A11 :** Teneurs en protéines totales et en lipides et activité de la lipoprotéine lipase (LPL) du placenta des mères témoins et pré éclamptiques.....182
- Tableau A12 :** Marqueurs du statut oxydant / antioxydant du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques.....182

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN: Acide Désoxyribo Nucléique.

AGMI: Acides Gras mono Insaturés.

AGPI : Acides Gras Poly Insaturés.

AGS : Acides Gras Saturés

ATP : Adénosine triphosphate

BMI : Body Masse Index

CAT : Catalase

CRH : Corticotropin releasing hormone

CuSO₄: Sulfate de Cuivre.

DC: Diènes Conjugués.

DSR : Débit sanguin rénal

D.O: Densité Optique.

E: Coefficient d'extinction.

EAO :

EDTA: Ethylène Diamine Tétra Acétique.

EOA: Espèces Oxygénées Activées.

ES: Erreur Standard.

FG : Filtration glomérulaire

GP_x: Glutathion Peroxydases.

GSH: Glutathion réduit.

GSSG: Glutathion oxydé.

HAP: les hydrocarbones aromatiques polycycliques

HDL: High Density Lipoprotein.

HCG : Hormone chorionique gonadotrophine

HCT : Human chorionic thyrotropin

HO: Hème Oxygénase.

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène.

HP : Hydropéroxydes

HRP : Hématome rétroplacentaire

H₂ SO₄: Acide Sulfurique.

HTA: Hyper Tension Artérielle.

HTAG : Hyper Tension Artérielle Gravidique

IMC: Indice de Masse Corporelle.

INOS: Oxyde Nitrique Synthèse Induite.

KH₂ PO₄: Potassium Di hydrogène Phosphate.

LDL: Low Density Lipoprotein.

MFIU: Mal Formation Intra-Utérine

MDA: Malondialdéhyde.

Na₂ HPO₄: Di sodium Hydrogène Phosphate.

NO : monoxyde d'azote

OE : Oligo-éléments

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity

PE : Pré-éclampsie

pH: potentiel d'Hydrogène.

PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor type 1

RCIU : Retard de croissance intra utérin

ROS : Oxygène ou réactive oxygène species



SOD: Super Oxyde Dismutase.

TBA: Thio Barbiturique Acide.

TCA: Tri Chloro Acétique.

TiOSO₄: Titanium Oxyde Sulfate.

TRH : Thyrotropin releasing hormone

t (Lag): Lag time (Temps de latence).

t (Max): le temps Maximum.

TNF α : Tumor Necrosis Factor α .

TRx: Thio Rédoxine.

TRxR: Thio Rédoxine Réductase.

VLDL: Very Low Density Lipoprotein.

VOCs : volatile organic compounds

*NOUS RÉALISONS QUE CE QUE NOUS
ACCOMPLISSONS N'EST QU'UNE GOUTTE DANS
L'OcéAN. MAIS SI CETTE GOUTTE N'EXISTAIT PAS
DANS L'OcéAN, ELLE MANQUERAIT
MÈRE TÉRÉSA [1913-1997]*

Mon travail de recherche s'inscrit dans le cadre de projets nationaux (ANDRS, CNEPRU) portant sur la connaissance des grossesses à risque et de leurs actions néfastes sur le développement fœtal, la recherche de marqueurs biochimiques et/ou hormonaux reflétant une altération de l'unité mère-placenta-fœtus, au sein de l'équipe « physiologie et biochimie de la nutrition » du laboratoire « Valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique » au niveau de l'université de Tlemcen, Faculté des Sciences. Les principaux objectifs de cette équipe reposent sur l'amélioration des programmes de prévention pour l'obtention d'une meilleure qualité de vie.

La croissance d'un fœtus est la résultante de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux étroitement mêlés. La régulation de la croissance fœtale est un processus complexe où interviennent notamment des facteurs génétiques (race, sexe, poids et taille des parents principalement de la mère), des facteurs maternels (état nutritionnel prégravidé, nutrition au cours de la grossesse, état de santé), des facteurs circulatoires conditionnant la croissance et la fonction du placenta et des facteurs fœtaux notamment hormonaux. Des troubles dont souffrent l'embryon, le fœtus et le nouveau-né sont multiples, et sont sous la dépendance directe ou indirecte du statut nutritionnel, métabolique et hormonal de la mère.

La grossesse est une situation métabolique unique où les phénomènes d'adaptation tendent à privilégier l'unité fœto-placentaire. Le métabolisme de la mère est profondément modifié, en particulier au niveau de la circulation des métabolites et au niveau hormonal. Ces modifications permettent d'assurer normalement un apport suffisant de nutriments au fœtus lors de sa période de croissance. De plus, la grossesse est une circonstance particulière de la vie qui comporte un risque évident. Ce risque est reconnu comme une condition non optimale pour la bonne évolution de la grossesse et pour la survie du nouveau-né qui a été exposé à divers risques tout au long de la période intra-utérine. Ces risques, dont l'importance varie selon les différents cas, entraînent des conséquences multiples allant jusqu'à la morbidité et la mortalité néonatales. L'absence de surveillance prénatale liée à l'ignorance ou au désintérêt de la mère vis à vis de la grossesse représente certes une cause essentielle. Le dépistage des hauts risques gestationnels est possible par une surveillance régulière et précoce. Le problème consiste à sélectionner les grossesses à risque, ensuite à mesurer et évaluer le risque tant maternel que fœtal. Un grand nombre de conditions particulières retenues sont l'âge de la femme, l'existence de maladies générales chez la mère (obésité, diabète, hypertension), conditions socio-économiques, nutrition maternelle, et antécédents obstétricaux. L'hypertension artérielle (HTA) est l'un des facteurs affectant l'équilibre hemodynamique et constitue un facteur de risque pour la mère et le nouveau-né. La pré-

éclampsie est une complication fréquente de la grossesse, qui associe une hypertension artérielle, des œdèmes et une protéinurie. Elle constitue une préoccupation majeure pour la santé du nouveau-né et de la mère, car celle-ci peut entraîner des naissances prématurées associées avec une mortalité périnatale élevée. Son étiologie demeure inconnue à ce jour, mais sa physiopathologie impliquerait une perfusion sanguine abaissée de l'unité fœto-maternelle entraînant un stress oxydatif suivi d'une dysfonction de l'endothélium vasculaire maternel. En effet, l'ischémie placentaire se traduit par une augmentation locale de la concentration en peroxydes lipidiques, déséquilibrant la balance oxydante/antioxydante. Les perturbations du métabolisme des lipoprotéines et leur oxydation par les radicaux libres pourraient participer soit directement soit indirectement aux dysfonctions endothéliales retrouvées au cours de la pré-éclampsie. Ainsi, l'état métabolique et nutritionnel de la mère tout comme les réserves de l'organisme maternel en vitamines et en certains minéraux jouent un rôle prépondérant dans la protection de l'organisme maternel et fœtal contre ce stress oxydant. Les recherches menées dans mon travail de doctorat permettent d'envisager des examens biologiques aboutissant à un diagnostic précoce et précis des grossesses à risque lors d'une HTA et/ou d'une pré-éclampsie, et une évaluation des répercussions sur l'unité mère-placenta-fœtus, dans le but de réduire au maximum la morbidité et la mortalité périnatale.

***TOUS LES HOMMES ONT, PAR NATURE,
LE DÉSIR DE CONNAÎTRE...
ARISTOTE***

La grossesse illustre la complexité d'un état d'équilibre entre différents phénomènes où le métabolisme de la mère est profondément modifié. La grossesse est caractérisée par une adaptation

de l'organisme maternel favorisant un développement optimal du fœtus. Malgré les nombreux ajustements métaboliques, certaines conditions peuvent être préjudiciables à la mère et/ou à l'enfant, et constituent des grossesses à risque. Les pathologies hypertensives de la grossesse ont fait l'objet de nombreux travaux qui ont caractérisé une liaison entre leur apparition et le pronostic vital de la mère et de son nouveau-né.

L'hypertension artérielle (HTA) est un problème majeur de santé publique et sa fréquence s'accroît avec l'âge de la population. L'hypertension représente un facteur de risque considérable dans l'apparition des maladies cardio-vasculaires (LI et al., 2004).

Chez la femme enceinte, l'HTA est une cause majeure de morbidité et mortalité maternelle et fœtale (GABBE et al., 2002). Selon AUST, (2010), l'HTA au cours de la grossesse est un problème d'actualité dont l'importance épidémiologique va croissant au point où, pour l'OMS, 8 à 10 % de ces troubles tensionnels de la grossesse constituent un problème de santé capital d'ampleur mondiale.

L'Algérie, pays en voie de développement n'échappe pas à cette affection. 14% des décès maternels proviennent des complications liées à l'hypertension gravidique et si l'on ajoute les sujets présentant une hypertension artérielle essentielle, le niveau de mortalité atteindrait les 18,5% (BOUISRI, 2001 ; LEBANE et al., 2005). Les décès par hypertension artérielle sont observés essentiellement dans les 42 jours qui suivent l'accouchement (60,5%) et au cours de la grossesse (35,6%) (BOUISRI, 2001 ; LEBANE et al., 2005).

L'établissement et le maintien d'une perfusion utéro-placentaire correcte est une condition primordiale et indispensable au développement du fœtus. La circulation utéro-placentaire constitue un shunt artério-veineux physiologique très important qui retient sur l'équilibre hémodynamique de la femme enceinte (CHALLIER & UZAN, 2003). Plusieurs mécanismes adaptatifs cardiaques, vasculaires et rénaux permettent le maintien d'un équilibre circulatoire optimal durant toute la grossesse. Cependant, toute altération cardiaque, rénale ou vasculaire affecte l'équilibre hémodynamique et constitue un facteur de risque pour la grossesse. L'HTA est l'un des facteurs affectant l'équilibre hémodynamique (COURBIERE & CARCOPINE, 2004). On distingue des cas où l'hypertension s'est manifestée avant le début de la grossesse, des cas où l'hypertension survient pendant celle-ci (PETIT et al., 2009 ; WALKER, 2000). On parle donc d'HTA essentielle préexistante à la grossesse, ou d'HTA gravidique spécifique de la grossesse. L'hypertension chronique se définit par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou une diastolique ≥ 90 mmHg mesurée avant même que la patiente ne soit enceinte ou avant la 20^e semaine de grossesse (COURBIERE & CARCOPINE, 2004). Par ailleurs, l'hypertension diagnostiquée pour la première

fois en cours de grossesse et qui ne se résout pas à l'intérieur de six (6) semaines post-partum fait également partie de cette catégorie. On porte le diagnostic d'hypertension gestationnelle chez toute femme enceinte pour qui une pression artérielle supérieure à 140 / 90 mmHg à deux reprises à au moins quatre (4) heures d'intervalle est mesurée pour la première fois en cours de grossesse ou dans les 24 heures post-partum sans autre signe de pré-éclampsie ou d'hypertension préexistante (COURBIERE & CARCOPINE, 2004). La pré-éclampsie est une complication de la grossesse caractérisée par l'hypertension artérielle avec protéinurie. Elle apparaît pendant la deuxième moitié de la grossesse et disparaît rapidement après l'accouchement. En effet, la pré-éclampsie, tout comme sa complication l'éclampsie, constitue une atteinte spécifique de la femme enceinte qui survient généralement après la vingtième (20^e) semaine de grossesse. Ce syndrome se caractérise par une élévation de la pression artérielle (pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou une diastolique ≥ 90 mmHg) accompagnée d'une protéinurie $> 0,3$ g dans une collecte des 24 heures (WALKER, 2000). Cette maladie constitue une des causes les plus fréquentes de complications tant pour la mère que pour le bébé. Le risque de mortalité est considérablement accru et proportionnel à la sévérité de la maladie (CONZ & CATALANO, 2003). Dans le monde, la pré-éclampsie touche près de 3 à 8% des femmes enceintes et représente près de 12 à 18% des décès liés à la grossesse après complication (éclampsie) (LEBANE et al., 2005).

L'étiologie et la physiopathologie de la maladie sont encore incertaines mais une origine multifactorielle semble probable (CONZ & CATALANO, 2003). Considérant les connaissances acquises au cours des 10 dernières années, il semble pour que la pré-éclampsie se développe, il faut que la mère présente une susceptibilité accrue à une atteinte cardiovasculaire. De nombreuses anomalies observées chez les femmes pré-éclamptiques sont aussi associées aux maladies cardiovasculaires, dont un certain nombre liées à la résistance à l'insuline (BAYHAN et al., 2005). La grossesse est actuellement considérée comme une situation révélatrice d'une aptitude à évoluer vers un syndrome métabolique et ses complications cardiovasculaires (LAFAYETTE, 2005 ; MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009)

L'HTA entraîne chez la femme enceinte une hyperlipidémie qui influence négativement le bon déroulement de la grossesse (CEKMEN et al., 2003 ; ZIAEI et al., 2006). Le rôle des stéroïdes placentaires dans la genèse des perturbations tensionnelles, rénales ou hydrominérales paraît bien démontré. Leurs actions possibles sur la synthèse des prostaglandines, sur le tonus vasculaire et sur le système renine-angiotensine, contribue à l'auto-entretien de cette affection (MASSE & GIGUERE, 2002).

Des retards de croissance intra-utérins liés à une insuffisance placentaire chronique surviennent plus fréquemment lorsque les grossesses sont compliquées d'hypertension (GABBE et al., 2002). De plus, elle représente une cause majeure de naissance prématurée (MABIALA-BABELA et al., 2007). Environ 15 % des prématurés relèvent de grossesses pré-éclamptiques (MABIALA-BABELA et al., 2007; ROBERTS & LAIN, 2002), en partie parce que le seul traitement approprié pour la pré-éclampsie est l'accouchement (LIPSTEIN et al. 2003 ; ROBERTS & LAIN, 2002).

La mortalité néonatale est aussi importante : lors d'une grossesse pré-éclamptique, l'enfant à naître court cinq fois plus de risque de décès que lors d'une grossesse normale (ROBERTS & LAIN, 2002)

Le développement de l'unité fœto-placentaire est primordial dans le déroulement de toutes les étapes de la grossesse, allant de l'implantation jusqu'à l'accouchement (CHALLIER & UZAN, 2003). Des anomalies spécifiques de la placentation peuvent être à l'origine de l'interruption de la grossesse ou de l'apparition de la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin.

Certes, l'étiologie de la pré-éclampsie, demeure inconnue à ce jour, mais sa physiopathologie impliquerait une perfusion sanguine abaissée de l'unité foeto-maternelle entraînant un stress oxydatif suivi d'une dysfonction de l'endothélium vasculaire maternel (BURTON & JAUNIAUX, 2004). Des travaux récents tendent à démontrer que le déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants (stress oxydatif) joue un rôle de premier plan dans cette maladie (MYATT & CUI, 2004 ; RAIJMAKERS et al., 2004).

Néanmoins, de nombreuses suppositions quant à l'étiologie de la pré-éclampsie ont été émises jusqu'à présent et plusieurs auteurs rapportent que quatre hypothèses sont retenues et font l'objet de recherches intenses : premièrement, celle impliquant une ischémie placentaire pouvant infliger une dysfonction endothéliale à l'organisme maternel ; deuxièmement, l'hypothèse évoquant la toxicité accrue des VLDL (*very low-density lipoprotein*) durant la grossesse ; troisièmement une maladaptation immunitaire conduisant à une implantation incomplète des artères spiralées et quatrièmement, une prédisposition génétique (MYATT & CUI, 2004 ; RAY et al., 2006). Selon les mêmes auteurs, ces quatre hypothèses ne seraient pas mutuellement exclusives, mais plutôt interactives. D'un autre côté, le rôle du stress dans la physiopathologie de la pré-éclampsie reste bien établi.

Les radicaux libres font partie intégrante du fonctionnement de l'organisme et jouent notamment un rôle essentiel pour la reproduction, la nidation de l'œuf fécondé et le développement de l'embryon. L'intensité du métabolisme utéro-placentaire et embryonnaire, favorisée par la sécrétion des œstrogènes, stimule en effet la production de radicaux libres oxygénés à différents niveaux de la

cellule (notamment dans les mitochondries). Ceux-ci interviennent dans la fusion des membranes, permettant la nidation de l'œuf fécondé et le remodelage des tissus utérins, placentaires et embryonnaires, la mise en place des vaisseaux sanguins propres à la gestation, la mise en place des cotylédons et la perméabilisation des membranes qui autorise l'afflux intense de nutriments en direction du fœtus. Un déséquilibre entre la production des radicaux libres oxygénés et leur élimination (stress oxydant) peut conduire à l'altération de l'organisme de la mère et de l'embryon (ORHAN & ONDEROGLU, 2003). En effet, pendant la vie fœtale ou les premiers jours après la naissance, une telle situation de déséquilibre peut amplifier les flux de radicaux libres oxygénés et induire des altérations de l'ADN, retarder la croissance de l'embryon, pénaliser la vitalité du nouveau-né ou diminuer sa résistance aux pathologies et, à l'extrême, provoquer sa mort, aussi bien aux stades embryonnaires et fœtaux qu'en période postnatale ou encore induire des conséquences néfastes pour la santé de la mère (BURTON & JAUNIAUX, 2004 ; WALKER, 2000). Les réserves de l'organisme maternel en vitamines et en certains minéraux jouent un rôle prépondérant dans la protection de l'organisme contre ce stress oxydant.

Parmi les marqueurs du stress oxydatif mesurés chez les femmes enceintes avec pré-éclampsie, on note les LDL oxydés et le malondialdéhyde, les TBARs (*thiobarbituric acid reactive-substances*, marqueur de la peroxydation des lipides), les résidus de nitrotyrosine, lesquels résidus signent la formation des peroxy-nitrites, de puissants oxydants formés par la réaction entre les radicaux libres de l'oxygène et le monoxyde d'azote (NO). Ceux-ci sont augmentés chez les femmes avec pré-éclampsie par rapport aux témoins (LIURBA et al., 2004 ; ORHAN & ONDEROGLU, 2003). D'un autre côté, on note parmi les antioxydants diverses voies enzymatiques (superoxyde dismutase (SOD), catalase et glutathion peroxydase), certaines vitamines (vitamine A, C, E) de même que quelques protéines de liaison comme la transferrine, la ferritine ainsi que la céruloplasmine qui réduisent la formation des radicaux libres en chélatant les métaux de transitions libres comme le fer. Il a été démontré que certains d'entre eux sont significativement diminués chez les femmes pré-éclamptiques comparativement aux femmes avec grossesse normale (CHAPPELL & SEED, 2002). Cependant, les recherches intégrant à la fois les modifications du statut oxydant/antioxydant chez la mère, le nouveau-né et au niveau du placenta, reflétant une évaluation des répercussions sur l'unité mère-placenta-fœtus au cours de la pré-éclampsie, n'existent pas dans la littérature.

D'un autre côté, l'alimentation de la femme enceinte concerne non seulement le bon déroulement de la grossesse et le développement harmonieux du fœtus, mais également l'état de santé à long terme du futur enfant et de la mère (DOYLE et al., 1990 ; RUSH et al., 1988).

Au cours de la grossesse, les besoins nutritionnels sont modifiés en raison de la synthèse de nouveaux tissus, des besoins énergétiques liés à cette croissance et des variations du turnover de divers nutriments. L'importance d'un apport nutritionnel correct en nutriments dans la grossesse n'est plus à démontrer, que ce soit dans ses débuts, au moment crucial de la formation initiale de l'embryon (embryogenèse) et de ses différents tissus et organes (organogenèse) ou par la suite, lors de la période d'intense développement et de la grande croissance du fœtus (OWENS, 1991).

Les besoins ne sont pas les mêmes chez toutes les femmes enceintes, et dépendent de l'état nutritionnel préexistant à la grossesse ainsi que des capacités d'adaptation de chaque femme. En effet, du fait des variations de leur état nutritionnel avant la conception, et des variations interindividuelles dans l'adaptation à ce nouvel état, il n'est pas possible de définir un modèle unique idéal pour toutes les femmes enceintes. C'est à partir de l'évaluation de l'état nutritionnel de chaque femme et de l'évolution de sa grossesse que l'on peut, en pratique, conseiller au mieux.

En se rappelant que si l'organisme de la femme enceinte est prêt à s'adapter à diverses circonstances, cette adaptation a ses limites : certaines carences, ou à l'inverse certains excès, sont préjudiciables pour la femme et surtout pour son enfant. L'importance d'un apport correct en micronutriments n'est plus aussi à démontrer. En cas de pathologie associée, comme c'est le cas de l'HTA, l'alimentation de la mère doit être particulièrement surveillée.

Comme l'HTA de la femme enceinte peut compromettre la santé de la mère et du fœtus, une meilleure connaissance de la physiopathologie de la pré-éclampsie et de ses actions néfastes sur le développement fœtal, la recherche de marqueurs biochimiques notamment les marqueurs du stress oxydatif reflétant une altération de l'unité mère-placenta-fœtus, le développement de programmes nutritionnels représentent nos principaux objectifs pour améliorer les programmes de prévention, pour la diminution de l'incidence des complications maternelles et fœtales et obtenir une meilleure qualité de vie.

Afin de mieux comprendre la physiopathologie du développement de l'HTA au cours de la grossesse, et d'avoir une définition plus précise de ses effets sur le métabolisme et sur le statut oxydant/antioxydant, ce travail de thèse de doctorat a plusieurs objectifs :

- 1) Les enquêtes alimentaires permettent d'évaluer le mode alimentaire de la femme enceinte, d'apprécier l'existence et la nature d'éventuelles anomalies alimentaires dans la grossesse, pouvant se traduire par des déséquilibres dans les apports en macro ou micronutriments. Cette étape permet de caractériser les répercussions des déséquilibres nutritionnelles sur l'unité mère-placenta-fœtus.

- 2) Une caractérisation des marqueurs du risque de l'HTA, en l'occurrence, une analyse des modifications du métabolisme (lipides, lipoprotéines, glucides et protéines), et du statut oxydant/antioxydant (pouvoir antioxydant total, hydro peroxydes, protéines carbonylées, vitamines A, C et E, enzymes antioxydantes, oxydation in vitro des lipoprotéines) chez les mères et les nouveau-nés. Les aspects oxydatifs et histologiques sont également analysés sur le placenta. L'étude, de type cas-témoin, portera sur des femmes ayant développé une pré-éclampsie, des femmes avec une hypertension gestationnelle et des patientes avec une grossesse sans complication. L'objectif principal est d'identifier les modifications biochimiques au niveau de l'unité mère-placenta-fœtus.

Ces approches méthodologiques peuvent, en améliorant la connaissance de la situation nutritionnelle et métabolique au cours de la grossesse associée à l'HTA, aboutir à la construction d'un outil prédictif et une attitude prophylactique avec des recommandations adressées à la femme enceinte.

I. Définition et classification de l'hypertension de grossesse

La grossesse normale est associée à une diminution de la pression artérielle (PA) due à une diminution des résistances vasculaires systémiques et à un shunt utéroplacentaire à basse résistance. Typiquement, la PA atteint un nadir lors du deuxième trimestre et commence à remonter vers le terme. La relaxine, qui est sécrétée par les ovaires sous l'influence de la gonadotrophine chorionique humaine, régule à la hausse l'oxyde synthase nitrique (NO) (FUJIYAMA et al. 2001), l'enzyme qui génère le NO à partir de l'acide L-arginine. Le (NO) a une fonction vasodilatatrice et anti-thrombotique. La diminution de NO, ainsi que de prostacycline, entraîne une activation plaquettaire qui favorise la libération de thromboxane et d'endothéline d'origine endothéliale (ROBERTS & LAIN, 2002). Ces deux facteurs, en augmentant la sensibilité à l'angiotensine 2, favorisent la vasoconstriction, l'élévation des résistances vasculaires et l'hypertension, symptômes cliniques de la pré-éclampsie. De plus, la vasodilatation médiée par la relaxine dépend du récepteur endothélial à l'endothéline B (JEYABALAN A. et al. 2003). La pression sanguine s'abaisse physiologiquement au début de la grossesse normale puis revient progressivement à ses chiffres habituels. Mais une pression systolique >140 mm Hg et/ou diastolique >90 mm Hg, est observée dans 5 à 15% des cas, associée dans 10% de ces cas à une pré-éclampsie (DUCKITT K & HARRINGTON, 2005 ; DULEY et al., 2006). Ces élévations tensionnelles présentent des risques pour la mère et l'enfant. L'hypertension (HTA) au cours de la grossesse a une signification et des risques tout à fait différents de ceux de l'HTA en dehors de la grossesse. Cela explique que l'attitude médicale conseillée soit très différente (BEAUFILS, 2007). Le risque principal est celui de la survenue d'une pré-éclampsie. Ceci implique la surveillance de la pression artérielle et la recherche de protéinurie systématiques, des perturbations des tests hépatiques, une insuffisance rénale et des troubles hématologiques peuvent être présents (BEAUFILS, 2007).

Selon la terminologie actuellement en usage dans la littérature, les femmes avec une hypertension en cours de grossesse se divisent en quatre (4) catégories différentes (Figure 1). Ainsi, on distingue l'hypertension chronique, l'hypertension de grossesse comprenant l'hypertension gestationnelle et la pré-éclampsie (PE)/ éclampsie ainsi que la pré-éclampsie superposée à l'hypertension chronique (PETIT et al ., 2009 ; WALKER, 2000).

I.1. Hypertension chronique

L'hypertension chronique se définit par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou une diastolique ≥ 90 mmHg mesurée avant même que la patiente ne soit enceinte ou avant la 20^e semaine de grossesse. Par ailleurs, l'hypertension diagnostiquée pour la première fois en cours de



HYPERTENSION ET GROSSESSE

HTA CHRONIQUE PRÉEXISTANTE (3-5% DES GROSSESSES)

Hypertension précédant la grossesse ou découverte avant la 20^e semaine d'aménorrhée ou persistant après l'accouchement. La plupart de ces patientes ont une hypertension essentielle, mais certaines ont une maladie rénale sous-jacente ou une autre atteinte médicale.

HTA INDUITE PAR LA GROSSESSE (7-10% DES GROSSESSES)

HTA *de novo* après la 20^e semaine de grossesse et disparaissant à l'intérieur de 6 semaines post-partum. Cette catégorie est subdivisée en deux groupes :

HTA gestationnelle (4-5%) : HTA seule sans signes et symptômes associés.

Pré-éclampsie (3-5%) : HTA avec protéinurie de plus de 0,3g/L dans les urines de 24 heures.

PRÉÉCLAMPSIE SUPERPOSÉE (25% AVEC HTA PRÉEXISTANTE)

Signes et symptômes de pré-éclampsie apparaissant chez une femme enceinte avec HTA préexistante.

ÉCLAMPSIE (0,05-0,2% DES GROSSESSES)

Convulsions chez toute femme qui présente de l'HTA de toute cause lors d'une grossesse.

Figure 1 : Classification de l'hypertension lors de la grossesse (WALKER, 2000)

grossesse et qui ne se résout pas à l'intérieur de six (6) semaines post-partum fait également partie de cette catégorie (GABBE et al., 2002). En dehors de la survenue d'une pré-éclampsie, le pronostic de la grossesse avec HTA est le même qu'en cas de grossesse normale (SIBAI, 1996).

I.2. Hypertension induite par la grossesse

Il s'agit en soit d'une HTA *de novo* diagnostiquée après la 20^e semaine d'aménorrhée gravidique et qui rentre dans l'ordre à l'intérieur de six (6) semaines après la grossesse. On la subdivise en deux catégories : l'hypertension gestationnelle et la pré-éclampsie / éclampsie.

Antérieurement, une augmentation de 30 mm Hg de la pression systolique et/ou de 15 mm Hg de la pression diastolique mesurée à deux reprises à six heures d'intervalle était également un diagnostic et ce, même si elles ne dépassaient pas 140/90 mm Hg. Néanmoins, lors de la révision de ses lignes directrices en 2000, le National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEP) ne recommandait plus l'usage de ce critère, car la majorité des femmes remplissant cette condition ne présentait pas d'issue défavorable (NHBPEP, 2000).

I.2.1. Hypertension gestationnelle

On porte le diagnostic d'hypertension gestationnelle chez toute femme enceinte pour qui une pression artérielle supérieure à 140 / 90 mm Hg à deux reprises à au moins quatre (4) heures d'intervalle est mesurée pour la première fois en cours de grossesse ou dans les 24 heures post-partum sans autre signe de pré-éclampsie ou d'hypertension préexistante (GABBE et al., 2002). Il faut généralement attendre en post-partum avant de poser définitivement ce diagnostic. Ainsi, si la patiente ne développe pas de pré-éclampsie et que sa pression artérielle revient à la normale à l'intérieur de la sixième (6^e) semaine après son accouchement, le diagnostic d'hypertension transitoire associée à la grossesse peut alors être porté (NHBPEP, 2000).

I.2.2. Pré-éclampsie

La pré-éclampsie, tout comme sa complication l'éclampsie, constitue une atteinte spécifique de la femme enceinte qui survient généralement après la vingtième (20^e) semaine de grossesse. Ce syndrome se caractérise par une élévation de la pression artérielle telle que définie ci haut accompagnée d'une protéinurie > 0,3g dans une collecte des urines des 24 heures. (ABALOS et al., 2007 ; BEAUFILS, 2007 ; NHBPEP, 2000). La présence de protéines dans l'urine avant l'apparition des convulsions a été notée dans les années 1800 (LACHMEIJER et al., 2002 ;

ROBERTS & LAIN, 2002 ; WILSON et al., 2003). En effet, en 1843, JOHN LEVER du GUY'S Hospital de Londres a découvert la présence d'albumine dans les urines de femmes enceintes atteintes de convulsions en faisant bouillir leurs urines. Les taux d'excrétion protéique significatifs sont définis comme ≥ 300 mg sur 24 heures (BROWN et al., 2001). Une concentration de 3,5 g/j représente une protéinurie sévère, correspondant à une positivité égale à trois croix (+++) (RODRIGEZ et al., 1988). L'œdème n'est pas un critère diagnostique de pré-éclampsie (GABBE et al., 2002). Quant à l'éclampsie, elle se caractérise par l'apparition de convulsions chez une femme avec pré-éclampsie sans que celles-ci ne puissent être attribuées à une autre cause (NHBPEP, 2000 ; GABBE et al., 2002). Parmi les facteurs prédictifs d'éclampsie, notons les réflexes ostéotendineux vifs et l'hyperuricémie chez une patiente porteuse de pré-éclampsie (BEN SALEM et al., 2003). Le terme pré-éclampsie a donc été assigné à l'ensemble des symptômes hétérogènes caractérisant l'état des femmes précédant l'éclampsie (ROBERTS & LAIN, 2002).

I.2.3. Pré-éclampsie superposée à l'hypertension chronique

Il a été démontré que la pré-éclampsie peut se développer chez des patientes présentant initialement une hypertension chronique. Dans ce cas, il fut établi que le pronostic à la fois de la mère et du fœtus est plus sombre que lorsque la patiente présente l'une ou l'autre pathologie prise séparément (NHBPEP, 2000 ; GABBE et al., 2002). Ce diagnostic repose principalement sur les critères suivants (NHBPEP, 2000) :

- ✦ patiente avec hypertension sans protéinurie avant la 20^e semaine de grossesse chez qui on note l'apparition d'une protéinurie significative ($> 0,5$ g de protéines dans une collecte de 24 heures alors qu'il n'y a aucune évidence d'infection urinaire) (GABBE et al., 2002).
- ✦ patiente avec hypertension et protéinurie avant la 20^e semaine de grossesse chez qui apparaît l'un ou l'autre des critères suivants (GABBE et al., 2002) :
 - ❖ augmentation importante et subite de la protéinurie
 - ❖ augmentation importante et subite de l'hypertension alors qu'elle était bien contrôlée auparavant
 - ❖ apparition d'une thrombocytopénie ($< 100\ 000$ plaquettes / mm³)
 - ❖ augmentation anormale des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST)

L'ensemble de la classification de l'hypertension gravidique (HTA-G) est résumé dans la figure 1.

I.2.4. L'éclampsie

Le terme éclampsie, du grec éclampsies, qui signifie «éclair» ou «soudain», aurait une double origine. Selon certains auteurs, CELSUS, un médecin de l'Antiquité, l'a associé à cette condition, il y a près de 2000 ans, pour signifier son apparition inattendue (ROBERTS & LAIN, 2002) alors que pour d'autres, c'est VARANDAËUS, un médecin du 17^e siècle qui a utilisé ce terme pour désigner les points lumineux rapportés par les femmes éclamptiques avant une période de convulsions (LACHMEIJER et al., 2002).

Les premières descriptions d'éclampsie remontent à l'époque des pharaons de l'Égypte ancienne, il y a plus de 3000 ans (ESPLIN et al., 2001). Des sections de papyrus dénotaient l'apparition de convulsions chez des femmes enceintes (ROBERTS & LAIN, 2002). Il y a 2000 ans, des médecins grecs décrivaient la présence soudaine de convulsions chez des femmes enceintes qui cessaient avec l'accouchement. Hippocrate lui-même, notait que la présence de somnolence, de convulsions et de coma laissaient présager un mauvais pronostic chez les femmes enceintes (LACHMEIJER et al., 2002). Le terme et sa description ont persisté jusqu'à aujourd'hui. Aujourd'hui, l'éclampsie serait plutôt considérée comme une sous-classe de pré-éclampsie et non simplement un continuum dans la sévérité de la condition, puisque chez certaines femmes, l'éclampsie survient sans qu'il n'y ait eu de signes de pré-éclampsie préalables (KARTZ et al., 2000).

II. Facteurs de risques

Les études épidémiologiques ont identifié de nombreux facteurs de risque de survenue d'une pré-éclampsie (DUCKITT K & HARRINGTON, 2005). L'incidence de la pré-éclampsie a augmentée d'une façon alarmante de 40% au cours de la dernière décennie, sans doute en raison du nombre de femmes retardant leur grossesse et/ou devenant enceintes malgré l'existence de comorbidités, ainsi que de l'utilisation accrue des techniques de procréation (NILSON et al., 2004 ; WILSON et al., 2003). C'est la complication obstétricale la plus fréquente et une maladie potentiellement mortelle, principalement dans les pays en voie de développement (BAH et al., 2000). Elle s'observe chez 10 à 15 % des femmes primipares et chez 2 à 5 % des multipares. La pré-éclampsie est essentiellement une maladie de la première grossesse (MYATT & CUI, 2004). Il est possible que la tolérance de l'intrication singulière de la mère et du fœtus, qui partagent seulement la moitié de leurs génomes et sont cependant en contact étroit par le sang et les autres tissus, soit facilitée par l'exposition préalable aux antigènes paternels. Cet argument est soutenu par plusieurs observations : après la première grossesse, les grossesses ultérieures avec un géniteur différent sont associées à un risque intermédiaire entre celui des primipares et celui des grossesses issues du même père (LI & WI,

2000). Le risque est moindre pour les femmes qui ont eu la vie sexuelle la plus durable avec le père de l'enfant . Enfin, comme le prédit cette hypothèse, l'utilisation de préservatifs augmente le risque de pré-éclampsie (KLONOFF-COHEN et al., 1989).

Les autres facteurs de risque de pré-éclampsie sont médicaux, métaboliques, obstétricaux, comportementaux et ethniques. Les facteurs de risque médicaux incluent l'hypertension artérielle, le diabète (BARTHA et al., 2002 ; POWERS et al., 2004), les collagénoses et les thrombophilies (ROBERTS, 1998). Ces facteurs de risque sont indiscutables puisqu'ils ont été démontrés dans des études prospectives. Plusieurs auteurs ont suggérés que la découverte de la résistance à l'insuline et l'intolérance au glucose chez la femme enceinte, peuvent être des éléments prédictifs de la pré-éclampsie (SOLOMON & SEELY, 2001). Le foie est impliqué dans 10 à 30% des pré-éclampsies et 70% environ des éclampsies (TRAUNER et al., 2004 ; HAY, 2008). De graves complications telles qu'hématome et rupture hépatiques s'observent dans 1 à 2% des cas. Le spectre de l'atteinte hépatique dans la pré-éclampsie et l'éclampsie va d'une discrète ascension des transaminases à l'infarctus hépatique, en passant par le syndrome HELLP, avec les complications potentiellement fatales que sont l'hématome et la rupture hépatiques. Le HELLP syndrome fait partie des syndromes vasculo-rénaux rencontrés au cours de la grossesse. Décrit en 1982 par WEINSTEIN qui lui a créé l'acronyme HELLP très suggestif, il constitue en une série de complications biologiques comportant une hémolyse (H : Hemolysis), une élévation des enzymes hépatiques (EL : pré-éclamptique (WEINSTEIN, 1982).

Des études cas-contrôle chez les femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie ont tenté d'identifier d'autres facteurs de risque. Avec cette approche, il a été démontré que les femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie ont plus souvent des anomalies lipidiques (HUBEL et al., 2000), une résistance accrue à l'insuline (LAIVUORI et al., 1996 ; BARTHA et al., 2002 ; POWERS et al., 2004), une fonction endothéliale anormale (CHAMBERS et al., 2001), une hyperhomocystéinémie (VAN PAMPUS et al., 1999) ou une élévation de la testostérone (LAIVUORI et al., 1998) par comparaison aux femmes dont les grossesses antérieures ont été normales. Les facteurs obstétricaux impliquent entre autre des grossesses multiples (ROBERTS, 1998) qui ont en commun l'augmentation de la masse placentaire. La propension à réduire le flux sanguin placentaire absolu ou relatif est l'une de celle qui a très vite attiré l'attention. En effet, plusieurs des affections médicales prédisposant à la pré-éclampsie sont associées à une maladie microvasculaire. La thrombophilie aboutit à une obstruction thrombotique des vaisseaux décidaux irrigant le placenta. Il a été suggéré que les maladies obstétricales avec gros placenta aboutissaient à une situation où la masse trophoblastique excédait la capacité des vaisseaux normaux à perfuser le

placenta, avec une réduction relative de la perfusion placentaire. Ces faits, combinés aux preuves d'une diminution du flux sanguin dans le placenta pré-éclamptique, ont suggéré l'hypothèse que la réduction de la perfusion placentaire est le facteur gravidique aboutissant à la pré-éclampsie (PAGE, 1939).

II.1. Facteurs reliés à la mère (Tableau I)

Certaines femmes enceintes sont plus à risque de PE. Parmi les facteurs de risque on compte la nulliparité (GABBE et al., 2002), la prévalence de la pré-éclampsie est de l'ordre de 6 à 7% lors de la première grossesse, moins de 1 % lors de la seconde grossesse (DUCKITT & HARRINGTON, 2005). En effet, environ 75 % de tous les cas de pré-éclampsie surviennent lors d'une première grossesse (MARVIEL et al., 2008 ; QUINN, 2005). De plus, les femmes qui se traitent pour stérilité présentent un risque de pré-éclampsie (DUCKITT & HARRINGTON 2005 ; JACKSON et al., 2004 ; REDDY et al., 2007). Chez les nullipares, la race noire est un facteur de risque (DUCKITT & HARRINGTON, 2005), de plus, des données épidémiologiques pointent un risque accru chez celles qui sont plus âgées ou obèses (ESKENAZI et al., 1991). Les antécédents personnels ou familiaux d'HTAG ou de PE (GABBE et al. 2002) jouent aussi un rôle, 18 % de risque de PE pour une multipare avec antécédents personnels positifs versus 5 % pour une femme nullipare (HNAT et al., 2002). Une élévation de la pression artérielle avant la conception (HTA chronique), les âges extrêmes (< 18 ans ou > 40 ans) ou un long intervalle entre les grossesses (plus que 10 ans) sont aussi des facteurs de risques (DUCKITT & HARRINGTON, 2005 ; GABBE et al., 2002).

L'indice de masse corporelle (IMC) de la mère serait également un facteur de risque (GABBE et al., 2002). Selon une méta-analyse réalisée en 2002 qui a recensé 13 études ayant évalué l'impact de l'IMC prégravide sur le risque de pré-éclampsie, il y a une relation quasi directe significative entre l'augmentation de l'IMC et le risque de pré-éclampsie (DUCKITT & HARRINGTON, 2005 ; JACKSON et al., 2004 ; REDDY et al., 2007).

Depuis plus de 200 ans, la transmission de la pré-éclampsie dans les familles a été décrite (PRIDJIAN & PUSCHETT, 2002). Dans les dernières 40 années, la notion familiale s'est ancrée, mais le mode de transmission exact est demeuré obscur (O'SHAUGHNESSY et al., 1999). De nombreux auteurs ont souligné que l'histoire familiale de pré-éclampsie était un facteur de risque important, même probablement le plus important (DUCKITT & HARRINGTON, 2005 ; ESPLIN et al., 2001 ; ROBERTS & COOPER, 2001). Dans cet ordre d'idée, quelques études ont évalué que l'héritabilité de la pré-éclampsie variait de 0 à 54 % (NILSSON et al., 2004). Partout dans le monde, des études proposent ou infirment des associations entre la pré-éclampsie et divers polymorphismes nucléotidiques. Les gènes candidats sont généralement impliqués dans le contrôle

Tableau I: Facteurs de risques reliés à la pré-éclampsie (DUCKITT & HARRINGTON, 2005)

<p>Facteurs reliés à la mère</p> <p>Personnels et Génétiques</p> <p>Histoire médicale</p>	<p>Nulliparité</p> <p>Infertilité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fécondation in-vitro • Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) <p>Âges extrêmes</p> <p>Race</p> <ul style="list-style-type: none"> • Noires • Hispaniques <p>Obésité, IMC élevé</p> <p>Histoire familiale de pré-éclampsie/éclampsie</p> <p>Histoire antérieure de pré-éclampsie</p> <p>Histoire familiale d'hypertension</p> <p>Histoire familiale de diabète</p> <p>Maladies vasculaires coexistantes</p> <p>Maladie rénale antérieure</p> <p>Hypertension préexistante</p> <p>Diabète / résistance à l'insuline</p> <p>Maladie des trophoblastes</p> <p>Maladie du tissu connectif ou collagénose</p> <p>Histoire de thrombophilies</p> <p>Maladie auto-immune</p> <p>Infection</p>
<p>Facteurs reliés à la grossesse</p>	<p>Grossesse multiple</p> <p>Anomalies chromosomiques</p> <p>Anomalies congénitales</p> <p>Môles hydatiformes</p>
<p>Facteurs reliés au partenaire</p>	<p>Primiparité</p> <p>Pré-éclampsie précédente chez une autre femme</p> <p>Né d'une grossesse pré-éclamptique</p> <p>Exposition limitée de la mère au sperme</p> <p>Changement de partenaire et intervalle entre les grossesses</p>
<p>Autres facteurs</p>	<p>Vie en haute altitude</p> <p>Mois de conception (été) / d'accouchement (hiver)</p> <p>Facteurs associés à la pauvreté</p>

de la tension artérielle, le stress oxydatif, la cascade de coagulation et les facteurs immunologiques (LACHMEIJER et al., 2002 ; WILSON et al., 2003). Certains auteurs prédisent qu'il ne sera pas possible d'associer la pré-éclampsie à un seul gène, ou une seule mutation, comme cela a été fait pour des maladies mendéliennes; mais qu'elle sera plutôt attribuable à une combinaison de petites altérations génétiques comme c'est le cas pour les maladies génétiques complexes (ROBERTS & LAIN, 2002 ; ROBERTS & COOPER, 2001; SIBAI et al., 2005). Enfin, les particularités de la pré-éclampsie rendent les études génétiques difficiles : c'est une condition dont les manifestations sont relativement hétérogènes, qui ne survient que chez les femmes pendant la grossesse et seulement chez 2 à 10 % d'entre elles (NILSSON et al., 2004 ; WILSON et al., 2003).

Des histoires familiales de diabète ou d'hypertension sont des facteurs prédisposant aux maladies cardiovasculaires (MCV) (SIMMONS, 2006), des facteurs qui seraient également communs au risque de pré-éclampsie (MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009 ; SIBAI et al., 2005). La grossesse constitue un stress physiologique majeur pour la mère, suffisant pour révéler des anomalies qui seraient autrement demeurées silencieuses pour une longue période (GRAVES et al., 1993 ; MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009) n'apparaissant ainsi qu'à un âge plus avancé, d'où un lien possible avec les maladies cardiovasculaires. Ce lien est accentué par les observations faisant de la pré-éclampsie elle-même un facteur de risque de MCV (MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009 ; ROBERTS et al., 2003).

Les antécédents familiaux sont également des facteurs de risque personnels à la mère. Des antécédents d'hypertension, de diabète, de collagénose, de maladies auto-immunes et de maladies rénales ou encore un syndrome d'anticorps antiphospholipides sont tous des facteurs prédisposant au développement de la pré-éclampsie (DUCKITT & HARRINGTON, 2005 ; GABBE et al., 2002 ; SOUBASSI et al., 2004).

Enfin, selon l'hypothèse de la pré-éclampsie comme une réaction inflammatoire, une infection pourrait être un facteur qui pousse le développement de la condition chez des femmes qui seraient à la limite de la susceptibilité (LOPEZ-JARAMILLO et al., 2001). Une vaste étude de cohorte, récente, rétrospective, ayant utilisé le registre des naissances du Colorado (USA), a montré que la pathologie rénale est un facteur prédictif indépendant d'évolution défavorable tant chez la mère que chez le fœtus, même après contrôle des autres facteurs de risque maternels, incluant l'âge, la race, et l'existence d'une hypertension chronique, d'une anémie, d'un diabète, d'une affection pulmonaire ou cardiaque (FISCHER et al., 2004). Des auteurs ont identifié un risque multiplié presque par 4 de développer une pré-éclampsie chez les femmes atteintes d'une affection rénale par rapport aux femmes qui n'en sont pas atteintes. Certains auteurs ont dans cet ordre d'idées associé les infections urinaires à la pré-éclampsie (LOPEZ-JARAMILLO et al., 2001). Le meilleur facteur

prédictif d'une affection rénale ignorée était la survenue précoce d'une pré-éclampsie, avant la 30ème semaine de gestation. (MURAKAMI et al., 2000). KANG et al. (2004) et KOOPMANS et al. (2009) suggèrent que l'hyperuricémie joue un rôle dans le développement de l'hypertension et du syndrome maternel. L'acide urique pourrait cumuler effet protecteur antioxydant et effet nocif en contribuant au dommage endothélial. Il a été montré une diminution importante de la production d'acide urique à la fin du premier trimestre chez des patientes développant par la suite une pré-éclampsie (De JONG et al., 1997), d'où l'interprétation qu'une hypo-uricémie précoce serait un des facteurs agissant contre une expansion adéquate du volume sanguin et serait un frein à l'activité antioxydantes totale, liant ainsi une hypo-uricémie à la pathologie de la pré-éclampsie.

Enfin la pré-éclampsie était liée à une hyperuricémie, par diminution de la sécrétion tubulaire distale due à une réduction de la circulation rénale et par hypovolémie liée à une hypofiltration glomérulaire. Il existe de ce fait un rapport inverse entre volume plasmatique et uricémie (FIEVET et al., 2005).

II.2. Facteurs reliés à la grossesse (Tableau I)

La pré-éclampsie est une condition reliée à la placentation. Sa position centrale dans la physiopathologie de la pré-éclampsie a été mise en évidence par des cas de pré-éclampsie survenant en présence de défauts de grossesses tels les môles hydatiformes (SOUBASSI et al., 2004) et les grossesses extra-utérines (ROBERTS & LAIN, 2002). Les grossesses multiples confèrent également un risque de pré-éclampsie de deux à quatre fois plus important (DUCKITT & HARRINGTON, 2005). Le point commun à ces complications est l'augmentation du volume placentaire (LIVINGSTON & MAXWELL, 2003 ; ROBERTS & LAIN, 2002).

L'hypercoagulabilité est un changement physiologique observé lors de la grossesse (HELLGREN, 2003). Cet état se manifeste par l'augmentation du niveau plasmatique des facteurs de coagulation, une résistance à la protéine C et une faible fibrinolyse (KUJOVICH, 2004). Cette tendance à la coagulation, combinée à la faible pression et un flux sanguin lent dans la circulation placentaire, prédisposerait à la formation de thromboses (KUJOVICH, 2004). Chez des femmes qui seraient de surcroît porteuses d'allèles prédisposant aux thrombophilies, l'impact de l'hypercoagulabilité durant la grossesse pourrait être aggravé et être la cause des lésions thrombotiques fréquemment trouvées dans les placentas de femmes pré-éclamptiques pouvant y compromettre une bonne circulation sanguine (VILLAREAL et al., 2002).

II.3. Facteurs démographiques, géographiques et sociaux

L'HTA gravidique est plus fréquente dans les milieux socio-économiques défavorisés et chez les femmes qui poursuivent pendant leur grossesse une activité pénible (BAH et al., 2000).

De nombreux facteurs hétéroclites, dont certains reliés à la pauvreté, ont été associés à la pré-éclampsie, allant d'une alimentation déficiente (CERON-MIRELES et al., 2001) au célibat et un faible niveau de scolarité ou d'emploi (CERON-MIRELES et al., 2001 ; DAWSON et al., 2002). Une étude mexicaine a déterminé que l'incidence de la pré-éclampsie était plus importante chez les femmes les plus défavorisées, avec un pic chez celles ne disposant d'aucune assurance, alors que l'incidence était presque nulle chez les employées du secteur public (CERON-MIRELES et al., 2001). Les facteurs démographiques et sociaux ne font pas consensus. Certains auteurs concèdent qu'il serait possible que ces facteurs aient une influence sur le risque de pré-éclampsie dans les pays en voie de développement, influence visible seulement en conjonction avec des facteurs ayant trait à l'accessibilité aux soins ou à la pauvreté extrême; alors que dans les pays développés, le statut économique des patientes n'aurait pas d'influence visible sur leur risque de souffrir de cette condition (LAWLOR et al., 2005).

La vie en haute altitude serait un autre facteur de risque de pré-éclampsie (KAMETAS et al., 2004 ; KEYES et al., 2003 ; PALMER et al., 1999). Une étude réalisée au Colorado a établi que les femmes vivant en altitude 1600 mètres, 2 410 mètres et 3 100 mètres ont des risques de pré-éclampsie respectivement de 2,4 - 4,3 et 12,0 % (PALMER et al., 1999). Les femmes vivant en altitude auraient une viscosité sanguine plus élevée que celles vivant au niveau de la mer. Les femmes enceintes vivant à ces altitudes, auraient également une pression d'oxygène dans le sang réduite favorisant l'hypoxie placentaire (ZAMUDIO, 2003). Il semblerait qu'en règle générale, une viscosité accrue du sang et l'hypoxie placentaire soient associées à la pré-éclampsie et au retard de croissance intrautérin (KAMETAS et al., 2004 ; ZAMUDIO, 2003).

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

II.4. Facteurs environnementaux et nutritionnels

La grossesse est un état physiologique exigeant en éléments nutritionnels puisque la santé du fœtus en dépend. Trois conditions sont nécessaires au bon déroulement de la grossesse :

- I. une mère bien nourrie peut subvenir aux besoins du fœtus, à ses propres besoins et pour préparer son organisme à l'allaitement.
- II. Une circulation maternelle efficace pour une bonne transmission des nutriments.
- III. Un fœtus capable d'utiliser les nutriments reçus.

Il arrive que les besoins de la femme enceinte plutôt considérés comme ceux d'un organisme en croissance que comme ceux d'un adulte, ne soit pas parfaitement couvert (PUTET, 1997). C'est le cas par exemple : des femmes issues d'un milieu socio-économique défavorisé, des suites de régimes hypocaloriques, ou des suites de régimes mal adaptés aux besoins nutritionnels d'une femme enceinte.

La grossesse a donc des exigences, variables selon les périodes et le respect des apports nutritionnels recommandés est essentiel. « Manger pour deux » n'est que symbolique, il faut seulement se nourrir mieux. Contre l'hypertension artérielle et la pré-éclampsie, c'est le calcium qui joue un rôle préventif très important. Les études montrent que la prise de suppléments de calcium peut réduire l'hypertension de la grossesse de 70 %, et la pré-éclampsie de 60 %. De plus, la consommation de fruits et de légumes, riches en potassium ainsi que les aliments à haute teneur en fibres (céréales complètes, légumineuses) ont également démontré leur efficacité pour réduire le risque de pré-éclampsie (FREDERICK, 2005).

Concernant les graisses, les oméga-3 et l'acide linoléique conjugué (CLA), pris sous forme de suppléments, réduisent également le risque de pré-éclampsie et d'hypertension induite par la grossesse (HERRERA, 2005).

Le surpoids et l'obésité de la femme enceinte, mais aussi la maigreur constitutionnelle ou acquise, peuvent être source de complications gravidiques ou néonatales (Tableau II). Améliorer la situation nutritionnelle de la mère dès avant la conception pourrait permettre de limiter les risques compromettant l'avenir du nouveau-né (KINNUNEN et al., 2007 ; PELLAË, 2001).

La nutrition du fœtus dépend de celle de la mère, pendant la grossesse et avant la grossesse. Le poids de naissance du fœtus est corrélé au poids de la mère dans les dernières semaines de la grossesse et au poids et à la taille de la mère avant la gestation (Tableau III). Enfin, l'incidence du poids corporel sur la pathologie pré-éclamptique est également évoquée. Selon SIBAI et al. (1997), la famine et les restrictions caloriques réduisent le risque de pathologie vasculaire placentaire. Au contraire, l'excès pondéral ($BMI > 26 \text{ kg/m}^2$) s'accompagne d'un risque accru de 2,7 fois ou de 3

fois lorsque le BMI est supérieur ou égal à 35 kg/m². Par contre, un gain pondéral excessif pendant la grossesse ne constitue pas un facteur de risque significatif. C'est donc l'obésité qui semble être le facteur de risque (BRINGER et al., 1998 ; REDDY et al., 2007).

Parmi les facteurs environnementaux, viennent d'abord les différentes toxicomanies au sens large du terme. Le tabac tient une place un peu surprenante. En effet, alors que le tabac est à l'origine de nombreuses complications durant la grossesse, le risque de PE semble assez clairement diminué chez les femmes qui fument (MARCOUX et al., 1989).

En ce qui concerne la consommation d'alcool, la plupart des études épidémiologiques portant sur ce critère (LARROQUE et al., 1993) ont mis en évidence une diminution, mais pas toujours significative, du poids de naissance de l'enfant en fonction de la consommation d'alcool pendant la grossesse, y compris, selon l'INSERM, 2001, après prise en compte de la consommation de tabac. Aucun lien n'a été démontré entre la consommation d'alcool et le risque de pré-éclampsie. Il en est de même pour l'utilisation de café ou de drogues. Toutefois, un cas particulier est l'usage de cocaïne qui s'accompagne d'une hyper-catécholaminémie, d'hypertension artérielle, de contractions utérines prématurées et d'une réduction du débit sanguin utérin (BARRON & LINDHEIMER, 2000).

Le zinc est essentiel pour l'embryogenèse, la croissance fœtale et la synthèse protéique, le magnésium est indispensable à l'ossification, à l'intégrité cellulaire et le fonctionnement de plusieurs enzymes (DURLACH, 2004). La carence en l'un ou plusieurs de ces oligoéléments et minéraux peut favoriser l'apparition de certaines pathologies telles que la prématurité et le retard de croissance intra-utérin (GLENVILLE, 2006). Dans ce contexte, l'étude des conséquences de la carence martiale, ainsi que le rôle protecteur de certaines vitamines contre le stress oxydatif de la pré-éclampsie représentent sans doute les exemples les plus démonstratifs (BODNAR et al., 2006 ; RUMBOLD et al., 2006). Dans la littérature, en particulier dans les pays en voie de développement, peu d'études se sont intéressées à l'évaluation des apports en oligoéléments au cours de la grossesse et encore moins à leur effet sur la trophicité fœtale. Pourtant, dans ces pays, on assiste à une transition épidémiologique et à une modification des habitudes alimentaires avec abandon du régime méditerranéen et une sédentarité plus fréquente (BEN ROMDHANE et al., 2005).

Enfin, il faut souligner la difficulté des études sur le lien entre la nutrition maternelle et la croissance fœtale ; celle-ci dépend certes de l'alimentation maternelle mais aussi d'autres facteurs souvent intriqués (LEPERCQ & BOILEAU, 2005) tels que l'absorption intestinale, l'état endocrinien et métabolique, facteurs génétiques et environnementaux.

TABLEAU II: Femmes à risque de prise de poids insuffisante (PELLAË, 2001).

- Adolescentes
- Femmes à risques nutritionnel :
 - milieu social défavorisé
 - végétaliennes
- maigres
 - grossesses multiples
 - auto-régimes
 - toxicomanes (tabac - alcool - drogues)
- Femmes avec antécédents :
 - prématurité
 - petit poids de naissance
 - retard de croissance intra-utérin

TABLEAU III: Prise de poids recommandée au cours de la grossesse en fonction de la corpulence de la mère au moment de la conception (ABRAMS et al., 2000)

IMC	Poids à prendre (en kg sur 9 mois)
< 19,8	12,5 à 18
19,8 - 26	11,5 à 16
26 - 29	7 à 11,5
> 29	6 à 10

III. Stress oxydatif

La chaîne respiratoire mitochondriale joue un rôle capital dans la cellule en étant responsable de la transformation de l'oxygène en deux molécules d'eau. Cette réaction de réduction directe impliquant la présence de quatre électrons est rendue possible grâce à un système complexe de protéines et d'enzymes (cytochromes) localisés dans la membrane interne de la mitochondrie. Les conséquences de cette activité mitochondriale seront doubles et paradoxales. D'une part, la mitochondrie fournira à la cellule une source d'énergie importante puisque 36 molécules d'adénosine triphosphate (ATP) à haut potentiel énergétique seront générées lors de la réduction de l'oxygène. Par contre, environ 0,4 à 4% de l'oxygène ne seront pas correctement convertis en eau suite à des fuites électroniques résultant d'imperfections de la chaîne respiratoire mitochondriale (PINCEMAIL et al., 2003). Par réduction monoélectronique, l'oxygène donnera naissance à des espèces oxygénées activées (EOA) parmi lesquelles figurent des radicaux libres comme l'anion superoxyde ou le radical hydroxyle (OH^\bullet). En chimie, un radical libre est un atome ou une molécule dont la structure chimique est caractérisée par la présence d'un électron libre rendant cette espèce chimique beaucoup plus réactive que l'atome ou la molécule dont il (elle) est issu(e). D'autres entités non radicalaires de l'oxygène peuvent être produites comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou l'oxygène singulet (1O_2). La formation des EOA requiert la présence de métaux de transition comme le fer ou le cuivre qui agissent comme des catalyseurs incontournables dans toute la chimie des radicaux libres. Notre organisme produit donc en permanence ces EOA. L'avènement de la biologie moléculaire a permis de montrer que les EOA ont un rôle physiologique important en agissant à faible concentration comme des messagers secondaires (PINCEMAIL et al., 1999), capables de réguler le phénomène d'apoptose, d'activer les facteurs de transcription (NFkB, p38-MAP kinase, ...) eux – mêmes responsables de l'activation de gènes impliqués dans la réponse immunitaire, de moduler l'expression de gènes de structure codant pour les enzymes antioxydantes. Le revers de la médaille est que, si les EOA sont produites en quantité trop importante, elles auront des effets néfastes en induisant un phénomène d'apoptose dans des cellules saines ou en activant divers gènes codant pour l'expression de cytokines pro-inflammatoires ou de protéines d'adhésion. Par ailleurs, les EOA, de par leur nature instable, sont particulièrement réactionnelles et seront capables de provoquer des dégâts cellulaires importants en provoquant des cassures et des mutations au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN), en inactivant des protéines et des enzymes, en oxydant les sucres (glucose) et en induisant des processus de peroxydation lipidique au sein des acides gras polyinsaturés des lipoprotéines ou de la membrane cellulaire.

Le métabolisme de l'oxygène peut engendrer la production de radicaux libres. Un tel métabolisme est nécessaire pour la production d'énergie par la mitochondrie, pour la défense contre les microbes par le système immunitaire ou pour la détoxification des xénobiotiques par le foie. Par conséquent, la production des espèces radicalaires est incontournable et, au cours de l'évolution, les organismes aérobies se sont également adaptés pour se protéger contre les radicaux libres ainsi produits (ROCK, 2003).

Les EOA sont également générées sous l'effet d'oxydants environnementaux. En effet, la vie moderne nous confronte à la pollution, l'absorption d'alcool ou de médicaments, l'exposition prolongée au soleil et au tabagisme qui sont d'autant de situations qui provoquent une surproduction d'EOA dans notre organisme ? Ceci conduit à un affaiblissement de nos défenses antioxydantes (vitamines, oligo-éléments) mais également à l'apparition des dégâts cellulaires. La situation se complique car l'alimentation actuelle n'est plus suffisamment saine et équilibrée et de ce fait, nous apporte de moins en moins d'antioxydants naturels nécessaires pour contrôler les effets nocifs de l'oxygène. Il est aussi décrit qu'un exercice physique intense mal pratiqué ou mal géré peut générer un stress oxydant (HALENG et al., 2007).

Le stress oxydatif a été impliqué dans de nombreuses maladies et états dégénératifs : vieillissement, cancers, diabète, arthrite rhumatoïdes, maladies cardiovasculaires (HANDELMAN, 2000).

Le stress oxydant qui résulte d'un déséquilibre de la balance entre pro-oxydant et antioxydant, peut être évalué selon quatre approches principales faisant appel à la mesure : des radicaux libres, des systèmes antioxydants (enzymatiques et non enzymatiques), des dommages engendrés par l'attaque des radicaux libres sur les principales cibles moléculaires biologiques (lipides, protéines, acides nucléiques), de l'activité des enzymes de réparation de ces dommages (BONNEFONT-ROUSSELOT et al., 2001).

III.1. Stress oxydatif et grossesse

Les cellules sont normalement exposées à des dérivés d'oxygène actifs (ROS) qui proviennent des processus physiologiques reliés à l'énergie. Le stress oxydatif survient lorsqu'il y a un déséquilibre entre la formation des espèces réactives d'oxygène (radicaux libres, peroxydes) et la capacité à neutraliser celles-ci (superoxyde dismutase (SOD), catalases, glutathion peroxydase, vitamines antioxydantes) (AGARWAL et al., 2005 ; BURTON & JAUNIAUX, 2004 ; MYATT & CUI, 2004). Ce déséquilibre pourrait contribuer significativement à la dysfonction endothéliale rencontrée dans la pré-éclampsie, où les facteurs vasoconstricteurs (thromboxane, endothéline)

surpassent les vasodilatateurs (protacyclines, oxyde nitrique) et mènent à l'hypertension (WALKER, 2000).

Le stress oxydatif a été impliqué dans les maladies cardiovasculaires telles l'hypertension, l'artériosclérose et le diabète (LIURBA et al., 2004). Des preuves directes et indirectes suggèrent une augmentation du stress oxydatif au cours de la pré-éclampsie (BAYHAN et al., 2005 ; GUPTA et al., 2005). L'existence d'un stress oxydatif repose sur un faisceau d'arguments, démontrant qu'il existe conjointement une augmentation des « marqueurs oxydants » comme les aldéhydes dérivant de l'oxydation des acides gras insaturés membranaires, des diènes conjugués et une diminution des anti-oxydants comme les vitamines E et C, et les enzymes anti-oxydantes comme la glutathion peroxydase et la superoxyde dismutase (FAVIER, 1995). Pendant la grossesse normale, il existe des modifications importantes du métabolisme des lipides et de la balance oxydants/anti-oxydants (HUBEL et al., 1996). Dès le premier trimestre de la grossesse normale, une augmentation des lipides peroxydés plasmatiques est retrouvée. Si la grossesse reste normale, cette augmentation se stabilise. Parallèlement, les concentrations plasmatiques en vitamine C et E augmentent. Il semble donc que la notion de « balance » anti/pro-oxydant soit applicable à la grossesse (FAVIER, 1995).

La dysfonction endothéliale pourrait être amenée par des attaques des lipides membranaires par oxydation (VAN BECK & PEETERS, 1998). Il a même été observé que les femmes pré-éclamptiques auraient des niveaux d'antioxydants (acide ascorbique et thiols) inférieurs aux femmes témoins, cependant le niveau total d'activité antioxydante du plasma ne serait pas affecté, et pourrait être compensé par une hausse du niveau d'acide urique, un autre antioxydant plasmatique (LIURBA et al., 2004).

Divers marqueurs ont été étudiés le passé dans le but de mettre en évidence le stress oxydatif in vivo ainsi que la dysfonction endothéliale qui lui est associée. C'est le cas, entre autres, des F2-isoprostanés (F2-IsoPs), indices du stress oxydatif, et du Plasminogen Activator Inhibitor type 1 (PAI-1), signe de la dysfonction endothéliale. Le 8-isoprostane est un composé issu de la famille des F2-IsoPs, lesquels sont des isomères des prostaglandines F2. Les F2-IsoPs sont formés chez l'humain par une réaction non enzymatique qui implique la peroxydation de l'acide arachidonique par les radicaux libres (ROBERTS & MORROW, 2000). En ce sens, le dosage des F2-IsoPs est de plus en plus évoqué dans la littérature comme étant l'approche la plus valable pour évaluer quantitativement l'importance du stress oxydatif in vivo (ROBERTS & MORROW, 2000 ; SIEMS et al., 2002). Plus particulièrement dans la famille des F2-IsoPs, le 8-isoprostane a été identifié comme étant le marqueur le (plus précis) d'une déficience en antioxydants, déficience associée aux pathologies vasculaires chez l'humain telle la pré-éclampsie (VASSALLE & BOTTO, 2003). Ce marqueur biologique est l'indicateur le plus spécifique du stress oxydatif in vivo pour plusieurs

raisons, notamment ; il s'agit d'un produit spécifique de la peroxydation des lipides ; il se retrouve à des niveaux suffisants pour être détecté dans la plupart des tissus et fluides biologiques ; c'est un composé stable ; de plus sa formation augmente considérablement in vivo lors d'expériences animales impliquant une atteinte causée par un stress oxydatif ; sa formation est modulée selon la capacité antioxydante de l'organisme et elle n'est pas influencée par le contenu en lipides de la diète du sujet (ROBERTS & MORROW, 2000).

Plusieurs études publiées dans la littérature récemment tendent à associer à la pré-éclampsie le développement d'un stress oxydatif, résultat d'une ischémie placentaire productrice de radicaux libres oxydants (HUNG et al., 2001) À priori, deux raisons expliqueraient le déséquilibre entre les facteurs oxydants et les antioxydants responsable de la dysfonction endothéliale, il surviendrait à la fois une augmentation du stress oxydatif (formation accrue de radicaux libres et donc de la peroxydation des lipides (ROES et al., 2000 ; TOESCU et al., 2002), à laquelle s'ajouterait une diminution de l'activité des enzymes et des vitamines responsables de la neutralisation des dits radicaux (GABBE et al., 2002).

III.2. Marqueurs sanguins et placentaires

Plusieurs paramètres du stress oxydatif varient au cours de la pré-éclampsie. Ces variations sont retrouvées à la fois dans le sang et les tissus. ISHIHARA (1978) a été le premier à démontrer, chez les patientes présentant une pré-éclampsie, une augmentation du dialdéhyde malonique, un produit final de la peroxydation lipidique. Parmi les marqueurs du stress oxydatif mesurés chez les femmes enceintes avec pré-éclampsie, on note les LDL oxydés et le malondialdéhyde (MASSE & GIGUERE, 2002). HUBEL et al. (1996) ont montré une augmentation du dialdéhyde malonique plasmatique corrélée aux triglycérides plasmatiques, en relation avec l'importance de l'hypertension artérielle gravidique. Au contraire, DAVIDGE et al. (1992) n'ont pas montré de différence significative entre les concentrations en dialdéhyde malonique plasmatique en comparant les grossesses normales et les pré-éclampsies (DAVIDGE et al., 1992). Cependant, ce travail montre que le dialdéhyde malonique plasmatique se normalise après accouchement, et que cette normalisation est synchrone de la diminution des triglycérides (DAVIDGE et al., 1992). Toutes ces études reposent sur des techniques de dosage utilisant l'acide thiobarbiturique, qui sont sensibles mais peu spécifiques (JANERO, 1990). Ces résultats concernent donc plus l'évolution des « substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique » (SRATB) que le dialdéhyde malonique lui-même. Il a également été démontré que les SRATB sont corrélées aux lipides plasmatiques, notamment aux triglycérides, et à l'insaturation des acides gras dont les concentrations sont

fortement modifiées au cours de la grossesse normale et de la pré-éclampsie (HOVING et al., 1992). Les diènes conjugués résultent du réarrangement des doubles liaisons éthyléniques des acides gras polyinsaturés, composant des membranes cellulaires. En cas d'attaque oxydative lipidique, les diènes conjugués augmentent. Dans le plasma, ils augmentent aussi bien au cours de la grossesse normale que de la pré-éclampsie (CARGNONI et al., 1994). Si on utilise des méthodes spécifiques permettant de distinguer les isomères naturels de l'acide linoléique (C18:2; 9,12) des isomères dérivant de l'attaque oxydative (C18:2; 9,11), une augmentation très précoce (avant la 28^e semaine) et précédant les signes cliniques a été trouvée lors de la pré-éclampsie, avec un rapport de ces deux isomères significativement augmenté (ERSKINE et al., 1985).

Les résidus de nitrotyrosine signent la formation des peroxy-nitrites, de puissants oxydants formés par la réaction entre les radicaux libres de l'oxygène et le monoxyde d'azote (NO). Ceux-ci sont augmentés chez les femmes avec pré-éclampsie par rapport aux contrôles (MYATT et al., 2000). L'enzyme NO-synthase endothéliale catalyse cette réaction d'oxydation au niveau vasculaire (ANDREWS et al., 2002). D'un point de vue fonctionnel, le NO est impliqué directement chez l'homme dans l'homéostasie du tonus vasculaire et la régulation des plaquettes sanguines en plus de son rôle dans la relaxation des muscles lisses gastrointestinaux et la réponse immunitaire (SCHROEDER & KUO, 1995). Lorsque le NO réagit avec l'anion superoxyde (O₂⁻), il y a formation de peroxy-nitrite (ONOO⁻), un agent oxydant potentiel (SCHROEDER & KUO, 1995). Les niveaux circulants de nitrites ont été démontrés significativement abaissés chez les femmes pré-éclamptiques (SELIGMAN et al., 1994).

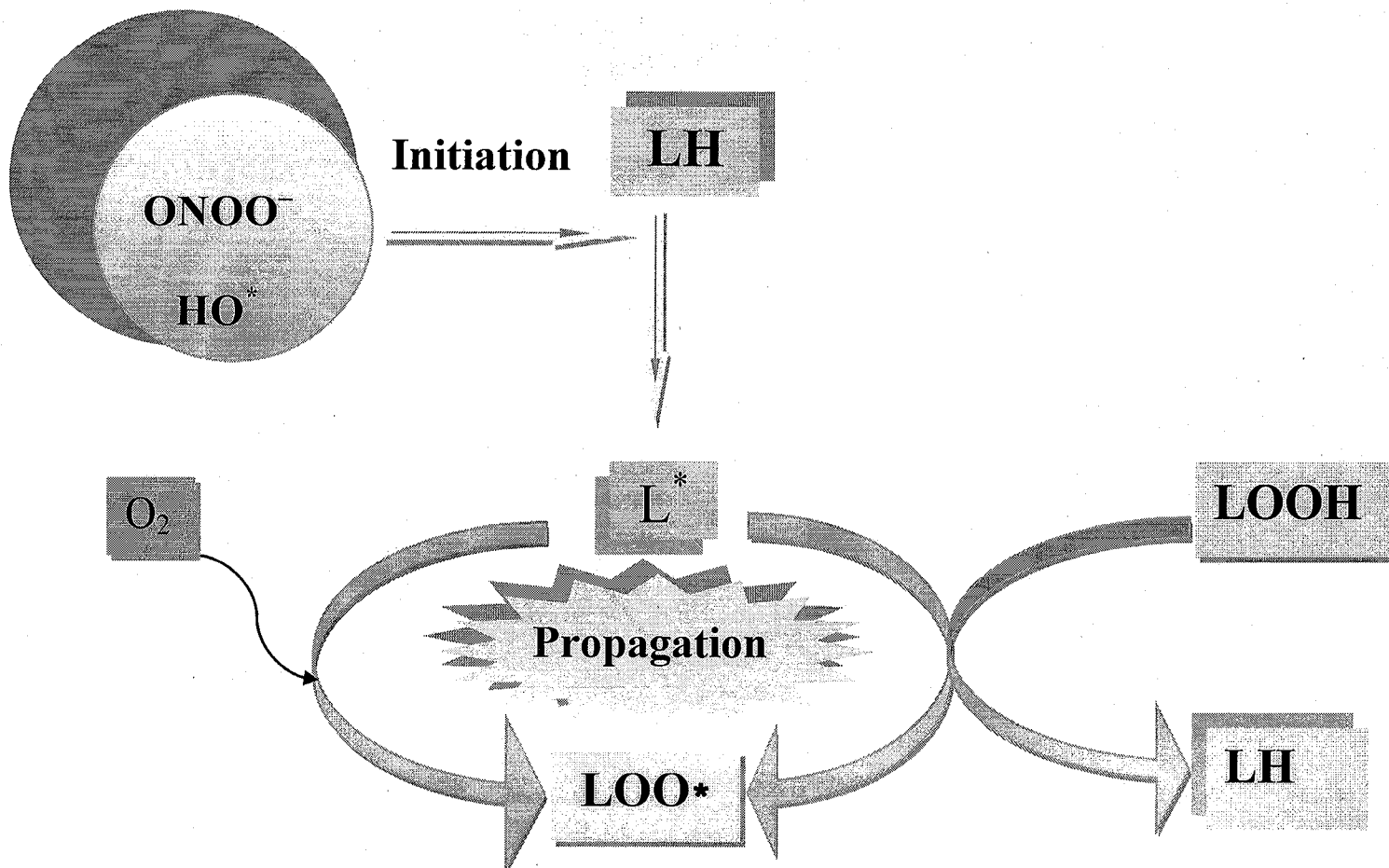
MORETTI et ses collaborateurs (2004) ont mis au point une méthode respiratoire pour mettre en évidence l'importance du stress oxydatif dans la PE en utilisant comme marqueurs les VOCs (volatile organic compounds) issus de la peroxydation des acides gras polyinsaturés membranaires qui génère certains alcanes tels que le pentane et l'éthane excrétés par les voies respiratoires. La mesure des VOCs a confirmé la hausse significative du stress oxydatif chez les femmes avec PE par rapport aux grossesses normales (MORETTI et al. 2004).

Tel qu'énoncé précédemment, la pré-éclampsie serait la conséquence d'une ischémie placentaire, laquelle lorsque suivie d'une reperfusion devient l'une des principales voies de production des radicaux libres issus de la respiration mitochondriale, des xanthines oxydases et des cyclooxygénases (CHELSEY, 1999). Il a été suggéré que la maladie se développe selon un modèle en deux étapes : premièrement, on retrouve une fois de plus la réduction de la perfusion placentaire due à une implantation anormale comme étant l'élément déclencheur, puis, en second lieu, la

production d'une réponse maternelle influencée par différents facteurs (génétiques, environnementaux, comportementaux) (ROBERTS & MORROW, 2000 ; WALKER, 2000). La dysfonction endothéliale jouerait un rôle primordial dans la pathophysiologie de la pré-éclampsie et de plus en plus d'études tendent à démontrer que les dommages subis par l'endothélium des femmes atteintes de la maladie seraient causés par la peroxydation des lipides occasionnée par les radicaux libres tels qu'illustré par la **Figure 2**.

IV. Les antioxydants et la pré-éclampsie

Un des moyens d'étude du stress oxydatif consiste en l'appréciation de la « résistance » d'un milieu, comme le plasma, vis-à-vis des radicaux libres générés in situ. Les résultats concernant le pouvoir protecteur plasmatique sont controversés. Selon les systèmes générateurs de radicaux libres, les auteurs décrivent soit une augmentation, soit une diminution de ce paramètre au cours de la pré-éclampsie (DAVIDGE et al., 1992 ; UOTILA et al., 1994). Une diminution des concentrations plasmatiques en groupement thiol, à la fois pendant la grossesse et la pré-éclampsie, a été également décrite (WISDOM et al., 1991). Ces modifications pourraient être liées en partie à l'hémodilution et à l'hypoprotéïnémie observées au cours de la grossesse (UOTILA et al., 1994). La pré-éclampsie est également associée à une diminution des concentrations en antioxydants plasmatiques, comme la vitamine C et le beta-carotène (UOTILA et al., 1994). La vitamine E est l'antioxydant liposoluble majoritaire des membranes cellulaires. Au cours de la pré-éclampsie, une diminution des concentrations plasmatiques de cet antioxydant a été décrite (RUMBOLD et al., 2006 ; DENGUEZLI et al., 2007). Par contre, une étude récente a montré que la concentration moyenne en vitamine E était supérieure chez les femmes présentant une pré-éclampsie, alors que la consommation en vitamine E n'était pas différente chez les femmes enceintes présentant ou non une grossesse normale (SCHIFF et al., 1996). Ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par le mode d'expression des résultats. La concentration en vitamine E est corrélée aux lipides circulants, notamment au cholestérol et aux triglycérides et comme ces paramètres sont augmentés au cours de la grossesse normale, il importerait d'exprimer les variations de la vitamine E par rapport aux lipides circulants (HOVING et al., 1992). D'un autre côté, on note parmi les antioxydants diverses voies enzymatiques (superoxyde dismutase (SOD), catalase et glutathion peroxydase) de même que quelques protéines de liaison comme la transferrine, la ferritine ainsi que la céruloplasmine qui réduisent la formation des radicaux libres en chélatant les métaux de transitions libres comme le fer.



La peroxydation est initiée lorsqu'un radical libre de l'oxygène oxyde un acide gras insaturé (LH), formant un radical lipidique (L^*). Ce dernier réagit avec une molécule de dioxygène pour former un radical peroxy (LOO^\cdot). Celui-ci attaque un autre lipide insaturé formant un radical lipidique ainsi qu'un groupement hydroperoxyde (LOOH).

Figure 2 : Mécanisme de peroxydation des lipides par les radicaux libres (HUBEL & ROBERTS, 1999)

Les antioxydants sont nombreux. Les glutathion S-transférases constituent une famille de protéines jouant un rôle clé dans la détoxification de plusieurs composés hydrophobes et électrophiles endogènes. Tous les eucaryotes expriment plusieurs isoenzymes cytosoliques et membranaires (HAYES & PULFORD, 1995). Elle catalysent la conjugaison des substrats, et particulièrement les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), à un groupement glutathion réduit menant à la formation de métabolites hydrophiles excrétables (WATSON et al., 1998 ; WENZLAFF et al., 2004). Cette réaction de " détoxification " sert à la protection des cellules contre les agents cytotoxiques, différents polluants environnementaux, les produits du stress oxydatif et divers carcinogène (HAYES & PULFORD, 1995 ; WATSON et al., 1998). In vivo, les groupes réactifs de l'oxygène ou réactive oxygène species (ROS) constitueraient les principaux inducteurs de ces enzymes (HAYES & PULFORD, 1995). Toutefois, il est rapporté dans certains cas que la conjugaison au groupe glutathion peut entraîner la formation de produits intermédiaires réactifs (WATSON et al., 1998). Il faut rappeler que les enzymes (glutathion S-transférases) sont subdivisées en six (6) classes selon leurs propriétés structurales, biochimiques et immunologiques ; on distinguera ainsi les classes alpha (α), kappa (κ), mu (μ) pi (π), sigma (σ) et thêta (τ) (HAYES & PULFORD, 1995). La GST π est exprimé dans toutes les cellules et tissus humains à l'exception des érythrocytes (LAISNEY et al., 1984). Cette isoforme de l'enzyme compte pour 36% de l'activité totale de conjugaison de GST au sein du placenta (DEL CARMEN et al., 2004). Les travaux de DEL CARMEN démontrent une diminution de la concentration de cette enzyme au sein du placenta chez les patientes atteintes de pré-éclampsie sévère (DEL CARMEN et al., 2004). L'exposition accrue aux toxiques et au stress oxydatif associée à une perte d'activité de l'enzyme en question mène à un risque élevé de maladies liées à l'environnement telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires via leur association avec le tabagisme (WENZLAFF et al., 2004). Toutefois, l'étude de ZUSTERZEEL et al. (2000) n'a pas permis d'établir de lien entre la perte d'activité de GST μ et le risque de pré-éclampsie. L'enzyme glutathion S-transférase thêta (GST τ ou GSTT1) est retrouvée chez l'homme en majeure partie dans les globules rouges mais elle pourrait être induite dans les autres tissus (SCHRODER et al., 1996). Selon les études fonctionnelles, GST τ catalyserait la conjugaison de substances toxiques environnementales et de composés électrophiliques mutagènes (différentes classes de ROS) comme l'oxyde d'éthylène, le bromure de méthylène, différents alcanes halogénés et époxydes (SPRENGER et al., 2000). ZUSTERZEEL a voulu évaluer le risque de pré-éclampsie selon le génotype pour GST τ : les résultats pour ce polymorphisme n'étaient pas significatifs (ZUSTERZEEL et al., 2000). En général, il a été démontré que les femmes avec PE présentaient une diminution significative des concentrations plasmatiques et placentaires de l'enzyme glutathion (GST) (DEL CARMEN et al., 2004). Divers groupes de

recherche ont comparé les niveaux plasmatiques des vitamines C et/ou E, facilement mesurables, chez les patientes avec PE versus celles non atteintes. Leurs résultats montrent effectivement une association entre la déficience en antioxydants et le risque de PE : les patientes qui développent la maladie présentent des dosages inférieurs de ces vitamines (GRATACOS et al., 1998 ; RUMBOLD et al., 2006 ; ZHANG et al., 2002) tout comme ceux de β - carotène, antioxydant d'importance, comparativement aux femmes avec grossesse normale (ROLAND et al., 2010).

La catalase (CAT), une enzyme ubiquitaire tétramérique, est un important facteur antioxydant de l'organisme humain et se retrouve en abondance dans le foie, les reins et les érythrocytes (FORSBERG et al., 2001a). Elle catalyse la réaction de réduction de la molécule de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en molécules d'oxygène (O_2) et d'eau (H_2O) (JIANG et al., 2001). Elle permet donc de limiter l'effet délétère du H_2O_2 (un important groupe réactif de l'oxygène associé aux maladies dégénératives et au vieillissement (MATES et al., 1999) dans l'endothélium vasculaire. Les patients hypertendus auraient des taux plasmatiques d' H_2O_2 significativement augmentés comparativement aux patients normotendus (LACY et al., 1998). Cette assertion soutient indirectement une implication potentielle de l'activité catalytique de la catalase dans la physiopathologie de l'HTA (JIANG et al. 2001).

Les superoxydes dismutases (SODs) constituent une famille de métallo-enzymes qui catalysent la conversion des anions superoxydes (O_2^-) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et en oxygène (O_2) (MATES et al., 1999 ; MITRUNEN & HIRVINEN, 2003). Il existe trois formes différentes de cette enzyme : cytosolique (CuZnSOD), extracellulaire (également notée CuZnSOD) et mitochondriale (MnSOD) (MATES et al., 1999). L'enzyme superoxyde dismutase intramitochondriale est une indophénoloxydase tétramérique ayant pour principal co-facteur le manganèse (MnSOD, aussi répertoriée SOD2). MnSOD est de toute première importance sachant que ce sont les mitochondries qui consomment près de 90% de l'oxygène au niveau cellulaire et elles sont donc les principales productrices de ROS (FORSBERG et al., 2001b). Physiologiquement, il s'agit d'un agent complexant les radicaux libres de l'oxygène, protégeant ainsi les autres enzymes mitochondriales des effets délétères des superoxydes. À fortiori, ces mêmes superoxydes sont augmentés dans le tissu placentaire des femmes pré-éclamptiques (ILHAN & SIMSEK, 2002).

V. Métabolisme des lipides et pré-éclampsie

Les modifications lipidiques et lipoprotéiniques observées au cours de la grossesse sont complexes. Une hyperlipidémie globale existe au cours de la grossesse normale. Les concentrations en

cholestérol total, triglycérides, LDL cholestérol, apolipoprotéine B sont augmentées. Le rapport apoB/apoAI est significativement plus élevé que chez la femme non enceinte, mais ni le rapport cholestérol total/HDL cholestérol, ni la concentration en Lp(a) ne varient significativement (MAZURKIEWICZ et al., 1994). Ainsi, pendant le cours normal d'une grossesse les taux en lipides sériques et lipoprotéines subissent des changements en série qui se traduisent par une double ou triple augmentation des triglycérides, et plus modestement du cholestérol et à une étendue moins importante, des phospholipides (JIMENEZ et al., 1988 ; VAN DEL ELZEN et al., 1996). Les taux élevés en lipides sont le reflet de l'augmentation des demandes métabolique de l'organisme maternel. Cette hyperlipidémie est liée aux hormones de la grossesse (VAN DEL ELZEN et al., 1996). Cependant, des études précédentes, ont montré que dans une pré-éclampsie, les lipides sériques augmentent substantiellement au dessus des taux observés dans une grossesse normale (ENQUOBAHRIE et al., 2004 ; KAAJA et al., 1995), cette augmentation des lipides ainsi que des lipoprotéines engendre un dysfonctionnement endothélial (ZEIHER et al., 1991). Par ailleurs, des auteurs suggèrent que les lipoprotéines de faible densité LDL contribuent à ce dysfonctionnement (HUBEL et al., 1999) et en particulier les lipoprotéines riches en triglycérides (KUGIYAMA et al., 1998). Les facteurs de risque induisant des modifications du métabolisme au cours de la pré-éclampsie sont comparables à ceux des maladies cardiovasculaires (BELLAMY et al., 2007 ; DIEHL et al., 2008). Il s'agit notamment de l'obésité, de la résistance à l'insuline et des anomalies lipidiques (KAJAA, 1998). Les patientes qui sont obèses avant la grossesse courent un risque plus grand de développer une pré-éclampsie (SIBAI et al., 1997). Dans les grossesses diabétiques, le risque d'hypertension pendant la grossesse et / ou pré-éclampsie est le double par rapport à la normale chez les contrôles non-diabétiques (DUNNE et al., 2003). Les raisons de l'augmentation des lipoprotéines de basse densité (LDL) et des triglycérides est connue comme étant particulièrement athérogène et a été décrite chez les patients souffrant de maladie coronarienne (BELLAMY et al., 2007) et chez les femmes avec pré-éclampsie (HUBEL et al., 1999). De même, la leptine, une hormone adipocytaire (CARO et al., 1996) connue pour être un marqueur de risque accru de maladie cardiovasculaire, (WALLACE et al., 2001) est augmenté de façon significative chez les mères pré-éclamptiques (TEPPA et al., 2000). Des taux élevés de leptine sont évocateurs d'une résistance à ses effets métaboliques et favorisent l'agrégation plaquettaire contribuant ainsi davantage à un état d'hypercoagulabilité rencontré au cours de la pré-éclampsie (DAVI et al., 2002).

Les modifications du métabolisme des triglycérides et des acides gras libres ne sont significatives qu'à partir du second trimestre de la grossesse. Les triglycérides sont la source d'acide gras utilisée prioritairement par le placenta, préférentiellement aux acides gras libres. En cas de pré-éclampsie, un rôle clé est donc joué par l'activité lipoprotéine lipase (triacylglycérolprotéine acyl hydrolase

E.C.3.1.34) placentaire qui est augmentée. Au contraire, l'activité lipoprotéine lipase périphérique est diminuée. En fin de grossesse, une relative insulino-résistance et les modifications hormonales principalement liées à l'hormone placentaire lactogène favorisent l'activité lipasique hormonosensible adipocytaire (SILLIMAN et al., 1994). Le turn-over des acides gras libres d'origine adipocytaire augmente. Dans le sang, le rapport acides gras libres/albumine est augmenté. Il convient de noter qu'une hypoalbuminémie, reliée à l'hémodilution, est observée au cours de la grossesse.

L'ensemble de ces modifications se traduit par une synthèse accrue de triglycérides par le foie, secrétés sous forme de lipoprotéines de basse densité (VLDL).

L'augmentation du rapport acides gras libres/albumine dans la pré-éclampsie est précoce. L'hypertriglycéridémie précéderait les symptômes cliniques de la maladie (KUUSI et al., 1985). Les cytokines possèderaient un rôle potentialisateur ou déclenchant dans ces modifications, puisque des augmentations de la concentration sanguine en TNF- α , IL1 et IL6 ont été décrites au cours de la pré-éclampsie (CHAJEK-SHAUL et al., 1989). L'IL1 et le TNF- α favorisent la lipolyse adipocytaire, facilitent la synthèse des acides gras et diminuent la beta-oxydation et la cétogenèse au niveau hépatique (CHAJEK-SHAUL et al., 1989). Tous ces phénomènes facilitent la synthèse hépatique des triglycérides et la synthèse de VLDL enrichies en triglycérides. De plus, l'IL6 et le TNF α inhibent la synthèse de la lipoprotéine lipase périphérique et augmenteraient donc indirectement l'hypertriglycéridémie. Ces phénomènes pourraient également expliquer les modifications des HDL observées au cours de la pré-éclampsie. Comme les HDL participent à la détoxification des hydroperoxydes lipidiques, la diminution des HDL pourrait indirectement favoriser l'oxydation des LDL observée au cours de la pré-éclampsie (MACKNESS & DURRINGTON, 1995). L'augmentation des VLDL favorise l'apparition de LDL particulières, les LDL petites et denses qui seraient plus facilement oxydables par les radicaux libres oxygénés. Des anticorps circulants anti-LDL oxydées ont d'ailleurs été détectés au cours de la pré-éclampsie (BRANCH et al., 1994). De Plus, de récents travaux d'El-BARADIE montrent que les taux sériques d'IL-15, d'IL-16 et de β -hCG étaient considérablement accrus chez les femmes pré-éclamptiques, par comparaison avec les femmes normotendues, en corrélation avec la gravité de la maladie (El-BARADIE et al., 2009).

Des concentrations plasmatiques élevées en Lp(a) et des dépôts de Lp(a) ont été retrouvés au cours de la pré-éclampsie. Comme il existe une homologie entre la Lp(a) et le plasminogène, ces concentrations élevées en Lp(a) pourraient interférer avec les processus de fibrinolyse et de thrombolyse, facilitant le dépôt de fibrine dans les artères utérines, réduisant les apports nutritifs et augmentant l'ischémie placentaire (HUSBY et al., 1996).

VI. Placenta

Classiquement considérée comme la maladie des hypothèses, la pré-éclampsie apparaît aujourd'hui comme la conséquence d'une maladie maternelle endothéliale liée à la présence d'un placenta. Même si la physiopathologie de la pré-éclampsie (PE) n'est pas entièrement comprise, sa relation avec le fonctionnement placentaire est bien établie. Des travaux antérieurs suggèrent que les modifications pathologiques les plus précoces dans la pré-éclampsie surviennent dans la circulation utéroplacentaire. Il semble qu'elle soit liée à une mauvaise perfusion maternelle du placenta, résultant en une ischémie placentaire qui peut être considérée comme le stade I de la maladie (ROBERTS & LAIN, 2002). Dans le stade II, le placenta ischémique sécrète des facteurs circulants qui provoquent une atteinte des cellules endothéliales chez la mère entraînant le syndrome clinique de pré-éclampsie (ROBERTS & LAIN, 2002).

La mauvaise perfusion du placenta, est le résultat d'une mauvaise transformation, par le trophoblaste extra-villeux, des artères de la paroi utérine en artères utéroplacentaires (AUP) (**Figure 3**). La manifestation morphologique de cette anomalie a été définie comme la "vasculopathie (ou artériopathie) déciduale" (BENIRSCHKE & KAUFFMANN, 1999). Il en découle l'ensemble des lésions placentaires responsables de la morbidité fœtale liée à la pré-éclampsie.

Au cours d'une grossesse normale, lorsque l'œuf est complètement enfoui dans la muqueuse utérine (fin de la deuxième semaine après la fécondation), il est entièrement entouré d'une couronne de trophoblaste extra-villeux qui le sépare de l'endomètre maternel. De cette coque migrent des trophoblastes dans le tissu interstitiel (trophoblaste interstitiel), ou bien, à contre-courant dans la lumière des vaisseaux endométriaux (trophoblaste vasculaire) : capillaires superficiels, puis artéριοles spiralées. Le syncytiotrophoblaste va rapidement se creuser de lacunes confluentes remplies peu à peu de sang maternel grâce à l'érosion des vaisseaux maternels (**Figures 4a et 4b**). Plus précisément, les unités de structure du placenta sont les villosités chorales. Ces trophoblastes sécrètent des métalloprotéases qui dégradent la matrice extra-cellulaire et les cellules des parois artériolaires en induisant la transcription de certains gènes impliqués dans la digestion de la matrice extracellulaire. Les structures musculo-élastiques qui confèrent leur tonicité aux artéριοles sont détruites et remplacées par une substance amorphe, la fibrinoïde. Les artéριοles spiralées sont ainsi transformées en des tuyaux à paroi atone, les artères utéroplacentaires, qui n'offrent plus de résistance à la nécessaire augmentation du débit sanguin maternel au placenta, en particulier au troisième trimestre de la grossesse (**Figure : 5**). Une première vague de migration trophoblastique, jusqu'au milieu du troisième mois de grossesse environ, permet la transformation des artéριοles sur

toute l'épaisseur de l'endomètre ; vers 16 semaine d'aménorrhée , survient une deuxième vague de migration qui permet la transformation de la partie la plus interne des artères myométriales. Ce processus, appelé conversion, transforme ces artères spiralées en des vaisseaux dilatés, de plus basse résistance et de haut débit. Ces adaptations physiologiques assurent une augmentation importante du débit sanguin en direction du placenta. Cette conversion doit se dérouler à la fin du premier trimestre pour que la grossesse continue de manière optimale (GOLDMANN-WOHL & YAGEL, 2002). Dans la pré-éclampsie, le remodelage de ces artères spiralées serait déficient (MATIJEVIC & JOHNSTON, 1999).

Un certain nombre d'hormones sont aussi nécessaires pour un bon déroulement de l'angiogénèse (hormones protéiniques et stéroïdiennes). Le placenta synthétise des homologues des hormones hypothalamiques dont la gonadolibérine (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), la corticolibérine (corticotropin releasing hormone, CRH), la thyrolibérine (thyrotropin releasing hormone, TRH), l'hormone thyrotropine placentaire (human chorionic thyrotropin, hCT), la somatostatine, l'hormone chorionique gonadotrophine (hCG), la leptine, l'hormone placentaire lactogène (human placental lactogen, HPL), etc. (GORDON & SPEROFF, 2002). Le syncytiotrophoblaste, qui est en contact direct avec la circulation maternelle de l'espace intervilloux, est constitué de cellules fonctionnelles du placenta qui sécrètent la majorité des hormones et des protéines. En plus de leur rôle spécifique, certaines participent directement et indirectement à l'angiogénèse placentaire. Des taux en ces hormones modifiés ont été retrouvés au cours de la pré-éclampsie. Des niveaux élevés de corticolibérine (CRH) dans le plasma maternel apparaissent dans les accouchements prématurés et dans la pré-éclampsie (GILES et al., 1996). L'augmentation de la CRH dans la pré-éclampsie pourrait être due au cortisol fœtal augmenté, causé à son tour par le stress fœtal (MYATT & MODOVNIK, 1999).

Le placenta est la source principale de progestérone et d'œstrogènes durant la grossesse. Cependant il est un organe de stéroïdogénèse incomplet car il ne peut produire seul les différents stéroïdes. La synthèse du cholestérol lui est impossible, il est obligé d'utiliser celui de la mère. Il ne peut fabriquer ni androgène, ni œstradiol par défaut enzymatique; par contre il possède une aromatasase pour transformer les androgènes en œstrogènes. Le foie fœtal, lui, peut synthétiser le cholestérol à partir de son acétate permettant la formation de corticoïdes et d'œstradiol. La complémentarité des équipements enzymatiques présents dans les compartiments maternels, fœtaux et placentaires est donc à la base du concept de l'unité fœto-placentaire, ensemble fonctionnel dont les activités s'ad-

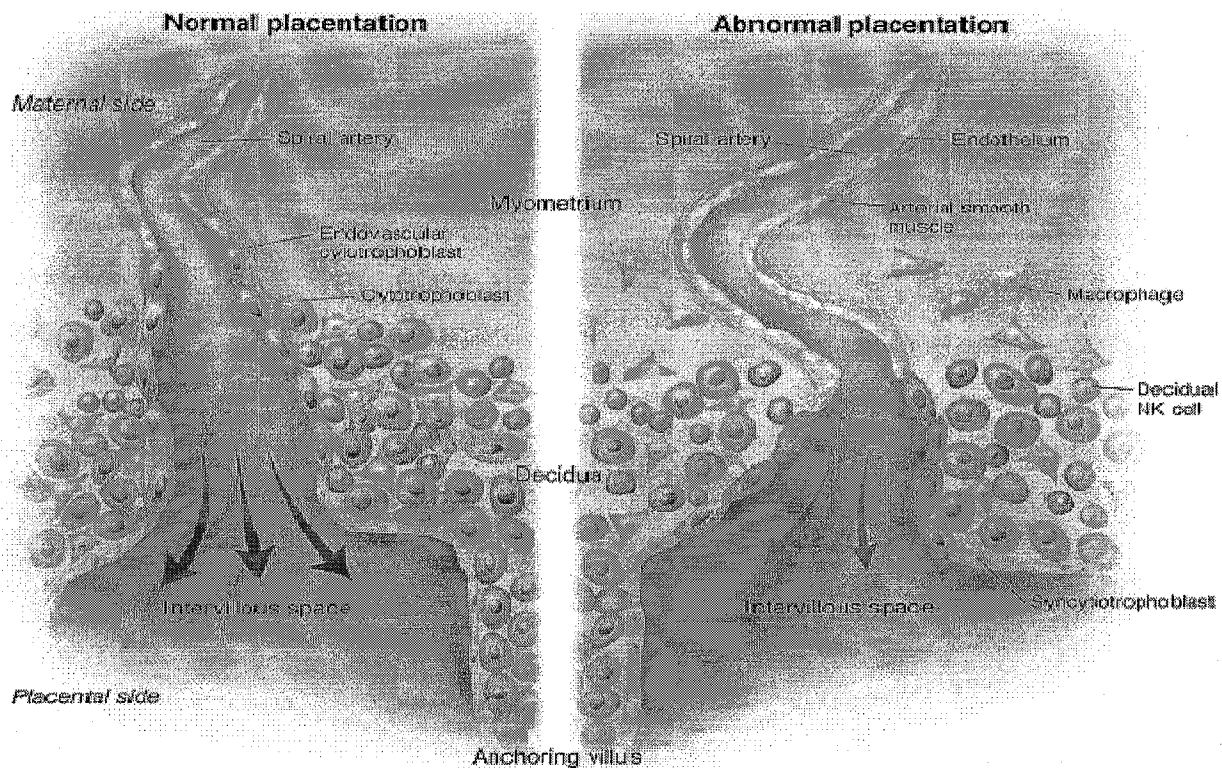
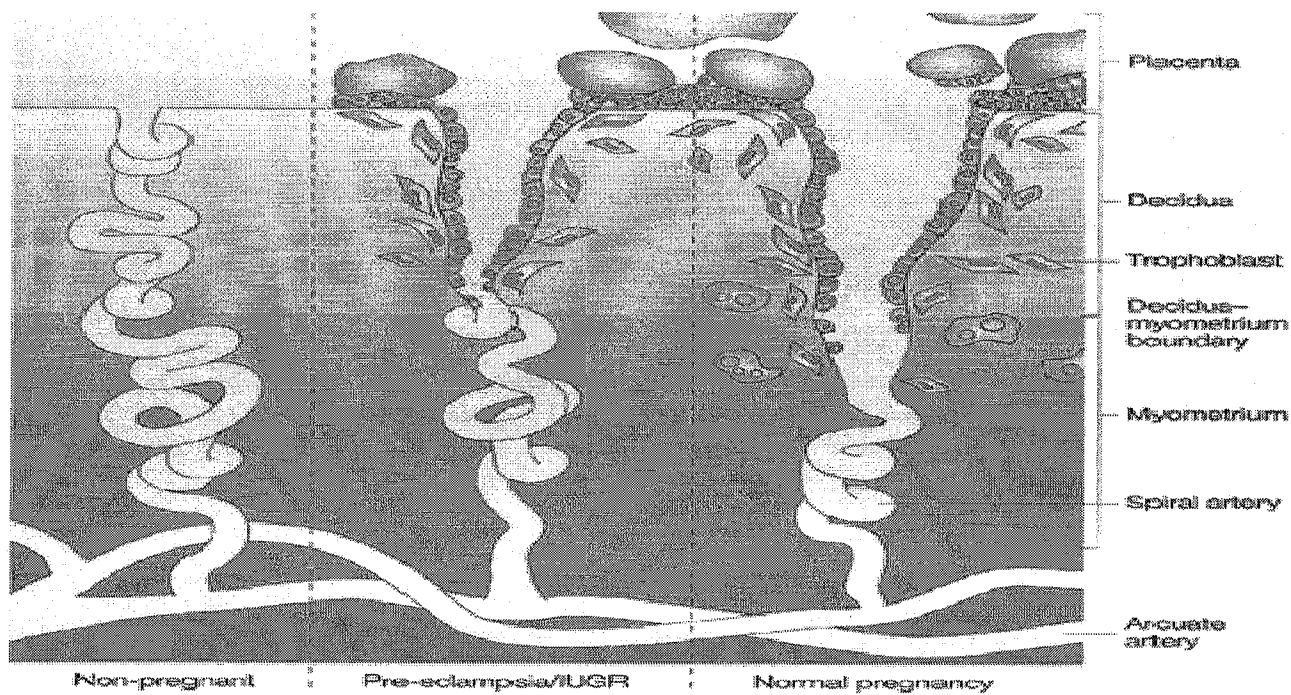


Figure 3. Les différentes formes d'invasion utérine (FRANQUINET & FOUCRIER, 2003)

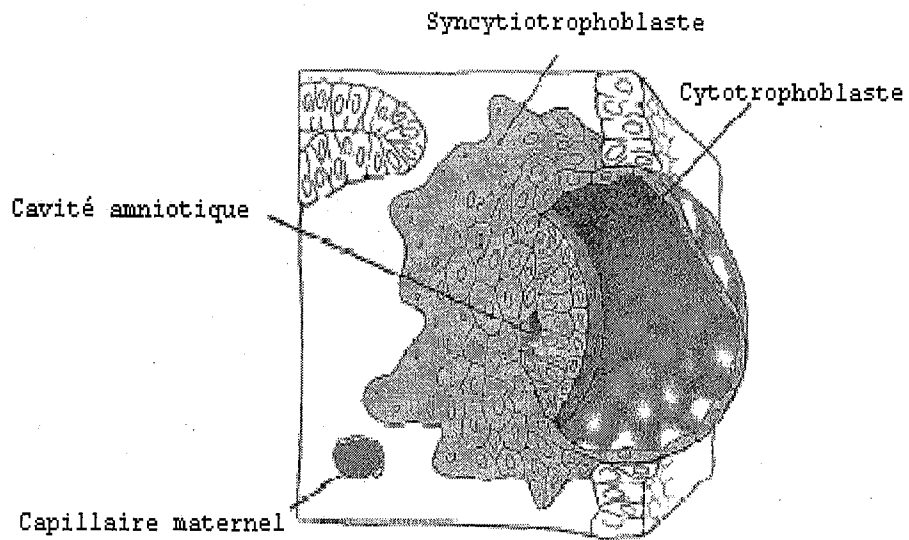


Figure 4a. Implantation du blastocyste 7^{ème} jour d'aménorrhée (LARSEN, 2003)

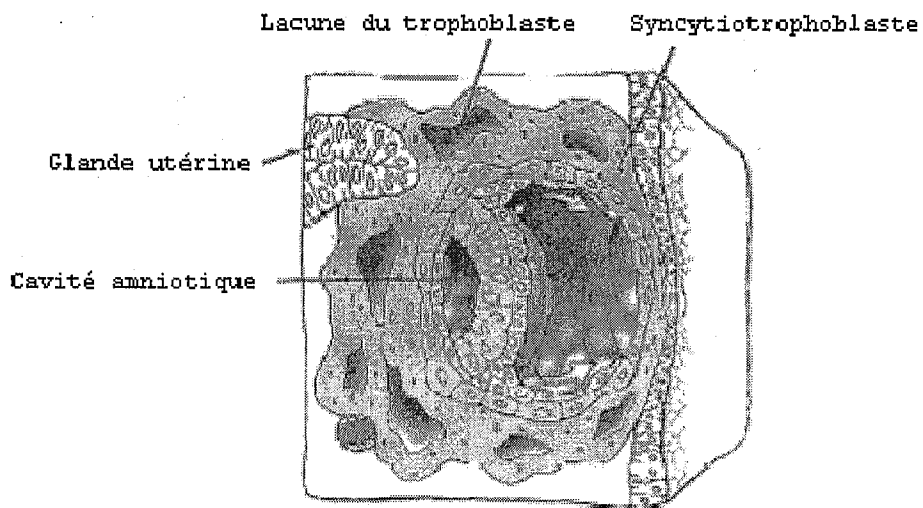


Figure 4b. Implantation du blastocyste 12^{ème} jour d'aménorrhée : formation de la circulation utéroplacentaire (LARSEN, 2003)

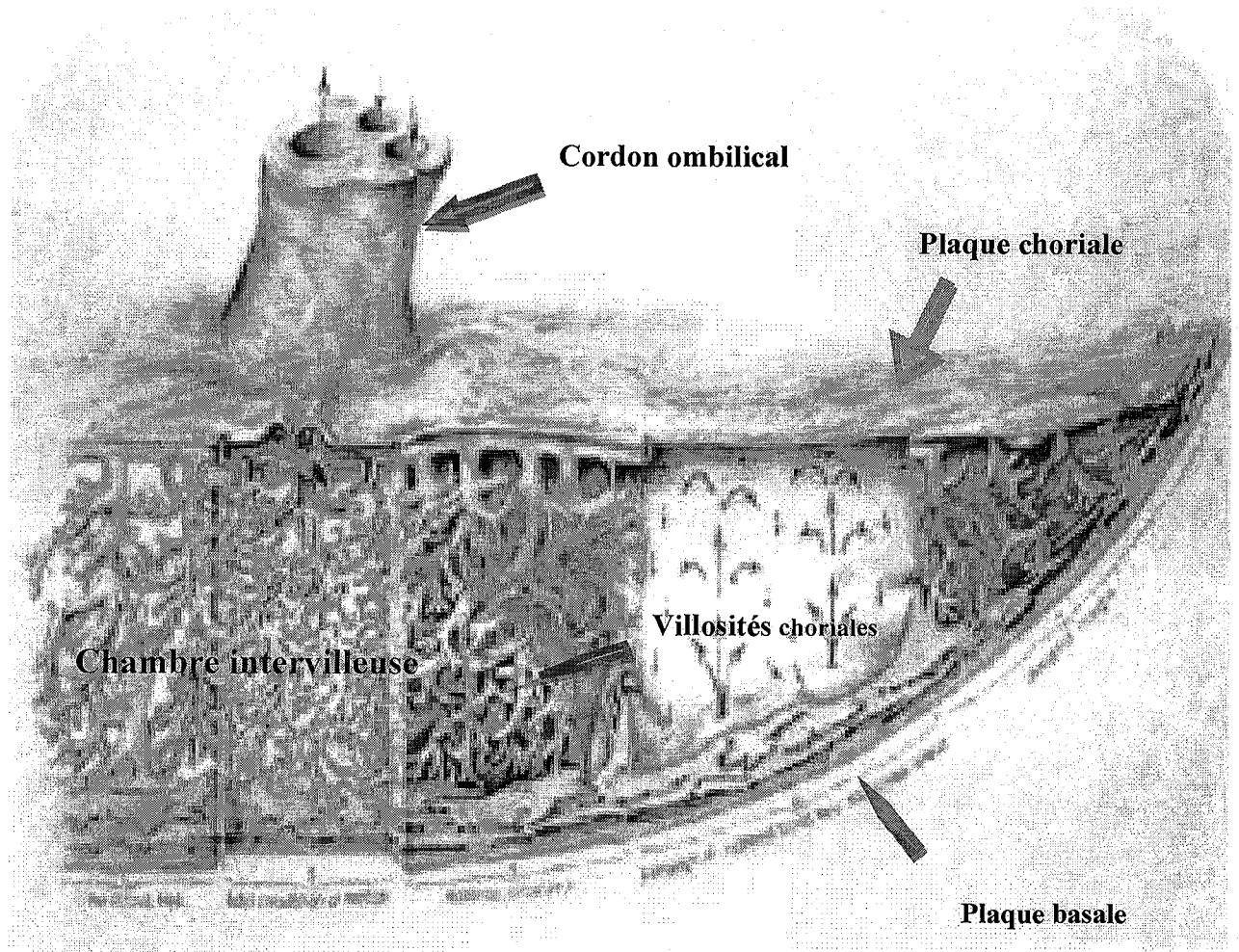


Figure : 5 : Coupe du placenta (FRANQUINET & FOUCRIER, 2003). A terme, le placenta se présente comme un disque ovalaire mesurant 18 à 20 cm de diamètre par 2 à 3 cm d'épaisseur. La face maternelle correspond à la plaque basale et la face fœtale à la plaque chorale.

ditionnent. Ces hormones jouent un rôle dans le maintien de la gestation ainsi que dans la croissance et le développement fœtal et le déclenchement du travail. Les œstrogènes produits par le placenta proviennent des androgènes grâce à l'enzyme aromatasase P450, cependant le placenta ne peut pas synthétiser les androgènes depuis la progestérone. Ils proviennent donc d'abord de la circulation maternelle jusqu'à la 20^e semaine puis des androgènes fœtaux (dehydroépiandrosterone sulfate, DHAES, synthétisée par les glandes surrénales fœtales). Le rôle des œstrogènes, surtout de l'œstradiol, est important dans le maintien de la gestation et le développement fœtal. De plus, l'adaptation cardiovasculaire à la grossesse est sous l'influence des œstrogènes: ils augmentent le volume sanguin, ils ont un effet vasodilatateur en agissant sur la synthèse d'oxyde nitrique, le système rénine-angiotensine et le flux sanguin placentaire (GORDON & SPEROFF, 2002). Certaines corrélations entre le niveau des stéroïdes et la pré-éclampsie ont été découvertes. Une augmentation des androgènes durant le troisième trimestre chez les patientes souffrant de pré-éclampsie a mené à la conclusion de leur implication dans sa pathogenèse (SERIN et al., 2001 ; BAKSOU, 2004).

VII. Etiopathogénie de la maladie placentaire vasculaire

La pré-éclampsie apparaît liée à une insuffisance globale du trophoblaste vasculaire, en relation, notamment, avec un excès d'apoptose (KADYROV et al., 2006). Elle serait plus particulièrement liée à un défaut de la deuxième vague de migration (PIJNENBORG et al., 1991). La vasculopathie déciduale traduit le défaut de transformation des artérioles spiralées en artères utéroplacentaires : elle se manifeste principalement par les lésions d'athérose caractérisées par la présence dans la paroi fibrinoïde des AUP de cellules volumineuses (macrophages ou myofibroblastes dégénératifs) chargées de cholestérol. Cette lésion s'associe volontiers à des thromboses plus ou moins complètes de la lumière vasculaire. Celles-ci conduisent à la nécrose de la paroi artérielle et de la caduque adjacente, point de départ des infarctus placentaires et des hématomes rétroplacentaires.

Le retentissement villositaire de la pré-éclampsie a été également étudié de façon extensive. Les signes d'hypoxie villositaire chronique, comme les infarctus, sont observés dans 1/3 des placentas PE, avec une fréquence d'autant plus élevée que la grossesse est arrêtée plus précocement (MOLDENHAUER et al., 2003 ; KOS et al., 2005). Certaines lésions moins caractéristiques, comme les villites ou les villosités avasculaires (par arrêt de la perfusion fœtale) semblent plus fréquentes dans le contexte de PE maternelle (SALAFIA et al., 1995). Cependant, certains placentas de patientes PE sont normaux, tandis que des placentas très "vasculaires" proviennent de patientes

non PE. Il ressort donc qu'en raison de la faible corrélation, surtout près du terme, entre les données cliniques maternelles et la morphologie placentaire, l'examen standard du placenta n'est pas un outil fiable pour la confirmation du diagnostic de pré-éclampsie, et qu'il évalue plus l'importance du retentissement fœtal de la pathologie que la gravité de la maladie maternelle (KADYROV et al. 2006 ; MOLDENHAUER et al., 2003 ; KOS et al., 2005). Il faut noter que la placentation humaine se fait en différentes étapes bien contrôlées marquées par des phénomènes de migrations et d'invasions.

La dérégulation des mécanismes de contrôle peut engendrer des placentations anormales qui seront à l'origine de maladies placentaires vasculaires comme la pré-éclampsie, caractérisée par une sous invasion des trophoblastes endovasculaires, ou une invasion trophoblastique excessive.

Au cours de la pré-éclampsie, les cellules trophoblastiques sont incapables de mimer l'aspect des cellules endothéliales vasculaires et de migrer au sein des vaisseaux sanguins, créant ainsi un *déficit de l'invasion trophoblastique*. Le déficit d'invasion trophoblastique entraîne une ischémie utéro-placentaire et, secondairement, diverses angiopathies. La pathologie placentaire est donc ici essentiellement de type vasculaire, secondaire à une anomalie des artères utéro-placentaires, entraînant une hypo-perfusion de la chambre intervillieuse avec hypotrophie placentaire, infarctus, hématome décidual basal et signes histologiques d'*hypoxie-ischémie* villositaire. En effet, le déficit d'invasion trophoblastique permet aux artères spiralées de garder une vasoconstriction réactionnelle aux hormones vasopressives et entraîne une insuffisance d'adaptation du débit sanguin avec, comme conséquence, une *ischémie placentaire*. L'insuffisance placentaire débute dès la fin du premier trimestre de la grossesse, les lésions vasculaires placentaires se constituant dès la seizième semaine et précédant largement l'ensemble des expressions cliniques de la maladie qui n'apparaissent le plus souvent qu'au début du troisième trimestre de la gestation. La libération dans la circulation maternelle de toute une série de substances altérant l'endothélium. Il existe différentes théories pour expliquer cette « dysendothéliose » ou dysfonction endothéliale : théories inflammatoire, vasculaire, de stress oxydant, de facteurs angiogéniques,... En réalité, il est plus que probable qu'elles coexistent.

La théorie inflammatoire repose sur la constatation que les femmes pré-éclamptiques présentent des marqueurs d'inflammation similaires à ceux observés chez les patientes présentant un sepsis grave : élévation de l'IL6, de l'IL8, du TNF-alpha (REDMAN & SARGENT, 2003). Une des hypothèses serait que le placenta de ces femmes pré-éclamptiques libère dans la circulation maternelle des débris placentaires qui, une fois libérés dans la circulation maternelle, induiraient des lésions endothéliales, ainsi qu'une production accrue de cytokines inflammatoires par le placenta en

réponse à l'hypoxie qui entraînerait une augmentation de leurs taux plasmatiques et, par là même, une activation des cellules endothéliales et leur altération fonctionnelle.

La théorie vasculaire repose sur la constatation d'une diminution de la production de NO, ou plutôt d'une diminution de la demi-vie de NO et d'une réduction de son activité, secondaire à une faible concentration intratissulaire en L-Arginine. Cette diminution de NO, ainsi que de prostacycline, entraîne une activation plaquettaire qui favorise la libération de thromboxane et d'endothéline d'origine endothéliale (ROBERTS & LAIN, 2002). Ces deux facteurs, en augmentant la sensibilité à l'angiotensine 2, favorisent la vasoconstriction, l'élévation des résistances vasculaires et l'hypertension, symptômes cliniques de la pré-éclampsie.

Une autre théorie vasculaire repose sur les *facteurs de croissance angiogénique*. Le placenta produit bien sûr toute une série de facteurs de croissance et notamment des facteurs de croissance angiogénique tels que le vascular endothelial growth factor (VEGF) (AHMED et al., 2000) et le related factor placenta growth factor (PIGF) (KHALIQ et al. 1996). Ces deux facteurs jouent un rôle important dans le développement vasculaire du placenta. Leur effet est médié via deux récepteurs membranaires, le VEGFR-1 et le VEGFR-2. Plusieurs études ont démontré que VEGF et ses récepteurs étaient les facteurs de croissance angiogénique clefs dans les conditions physiologiques et pathologiques de la placentation (AHMED et al., 2000). Il existe une forme soluble du VEGFR-1 qui semble jouer un rôle important dans la pré-éclampsie. En effet, le placenta des femmes pré-éclamptiques libère, dans la circulation maternelle, du soluble VEGFR-1 en quantités anormalement élevées. Ce récepteur soluble se fixe au VEGF et au PIGF circulant, annulant leurs effets, alors que ces facteurs sont indispensables à la survie des cellules endothéliales. Il en résulte une altération des fonctions endothéliales et une augmentation de la perméabilité vasculaire.

La théorie du stress oxydant repose sur le fait qu'il existe une augmentation de protéines et de lipides oxydés (acides gras oxydés, LDL oxydés), que ce soit au niveau placentaire ou dans la circulation maternelle. De plus, le placenta libère des radicaux libres, des anions superoxydes (LORENTZEN et al., 1994) qui sont particulièrement abondants dans les placenta pré-éclamptiques (MANY et al., 2000). Ces anions superoxydes résultent d'un dysfonctionnement dans la production de NO, en lien avec un taux insuffisant d'Arginine intracellulaire (MANY et al., 2000). Dans la circulation maternelle, ces anions superoxydes toxiques proviennent également d'une augmentation de l'activité de la xanthine oxidase, une enzyme qui intervient dans la formation d'acide urique.

Tous ces éléments agressent l'endothélium vasculaire maternel et influent sur le fonctionnement des neutrophiles et des macrophages. Parallèlement, une diminution des défenses anti-oxydantes est observée chez la patiente pré-éclamptique : diminution de la vitamine E circulante, diminution des enzymes antioxydantes au niveau placentaire (BAYHAN, 2000).

De plus, Le stress oxydatif placentaire semble être responsable d'une augmentation de l'apoptose placentaire et de la libération de débris placentaires apoptotiques dans la circulation maternelle (HUNG et al., 2002). Ces débris (ADN fœtal circulant, microfragments syncytiotrophoblastiques, protéines cytoplasmiques) induisent une réponse inflammatoire systémique croissante mais normale au cours de la grossesse (HUPPERTZ et al., 1998). D'un autre côté, l'hypoxie favorise la libération de fragments de syncytium placentaire dans la circulation maternelle par nécrose plutôt que par apoptose (HUPPERTZ et al., 2003). Le concept « d'apoptose » du syncytium est proposé : en condition hypoxique, la formation du syncytium est bloquée de telle sorte que le syncytium, manquant d'ARN, de protéines et d'organelle « frais », ne peut terminer la cascade apoptotique et entame, par conséquent, une élimination secondaire par nécrose (HUPPERTZ et al., 2003). Ces débris activeraient davantage la réponse inflammatoire et seraient impliqués dans l'activation endothéliale, caractéristique de la pré-éclampsie. En accord avec cette théorie, la déportation de cellules trophoblastiques et de fragments syncytiaux est supérieure dans les veines utérines maternelles pré-éclamptiques (CHUA et al., 1991).

Toutes ces théories convergent en effet vers une activation et une dysfonction endothéliales (Figure 6) ainsi qu'une augmentation globale de la réponse inflammatoire avec pour conséquence une vasoconstriction et une réduction du flux sanguin maternel systémique, y compris au niveau utérin, ce qui accentue la réduction de la perfusion placentaire, et par voie de conséquence, amplifie le phénomène. Cela corrobore notre connaissance naturelle de la maladie, c-à-d une spirale à évolution rapide. « Pre-eclampsia, once manifest, never abates » (ROBERTS, 2007).

En définitive, il existe un très grand nombre d'intervenants dans la pathogénie de cette maladie et par là-même une multitude de formes histopathologiques ne permettant pas une définition unique de signes pathognomiques (PIJNENBORG, 2007). Toutefois, il paraît aussi évident actuellement que la constitution maternelle joue un rôle direct dans la survenue de la maladie. D'une part par l'existence préalable d'éléments rendant les cellules endothéliales plus sensibles à l'agression (diabète, hypertension artérielle, maladie inflammatoire, troubles de la coagulation,...) et d'autre part par la capacité maternelle spécifique d'enclencher des mécanismes protecteurs contre l'agression endothéliale.

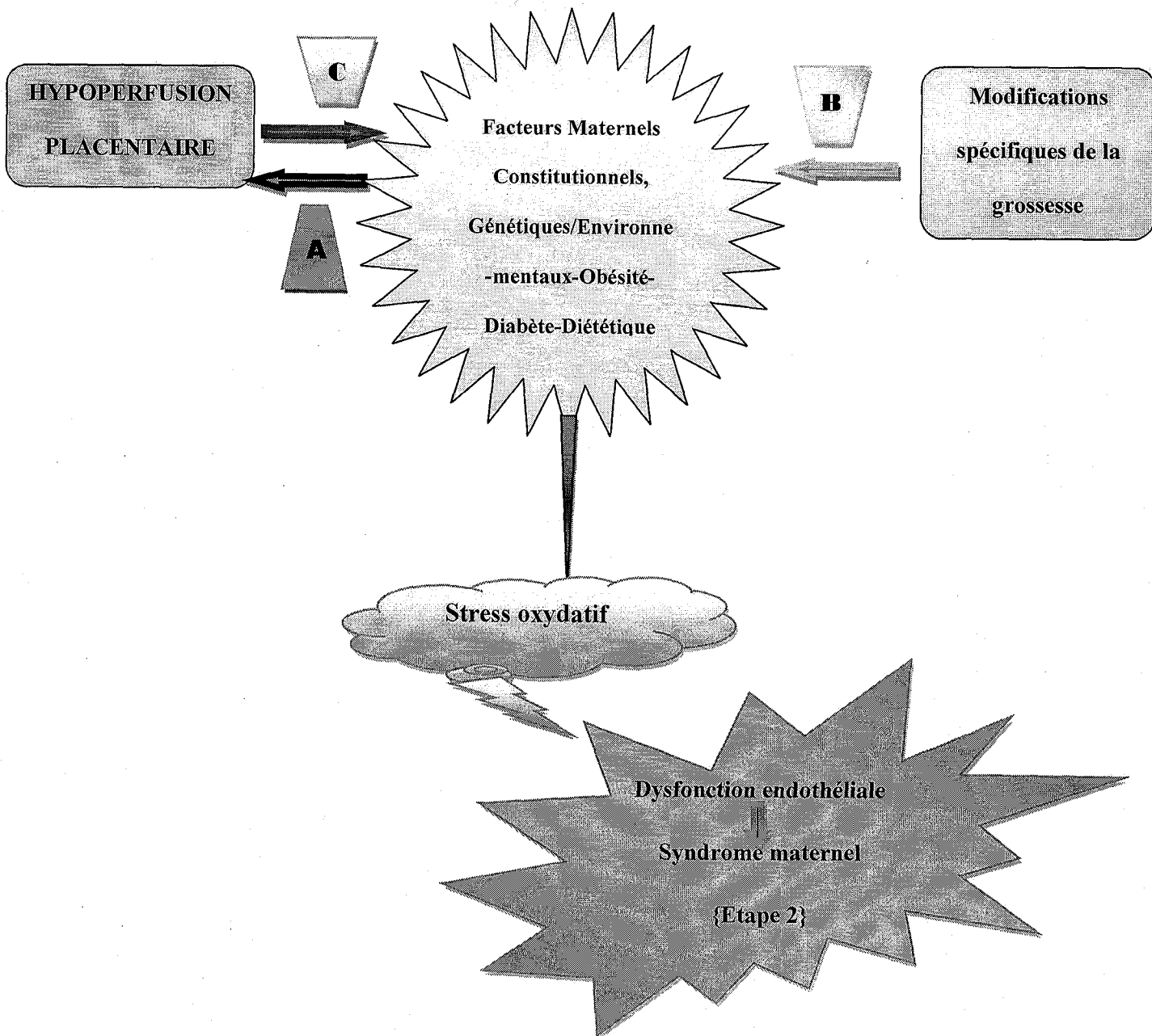


Figure 6 : Interactions materno-foetales dans la pré-éclampsie. La pré-éclampsie est représentée comme une maladie en deux étapes. L'hypoperfusion placentaire constitue la première étape. Cependant elle n'est pas suffisante pour aboutir au syndrome maternel de pré-éclampsie (étape 2) qui requiert une interaction avec des facteurs maternels génétiques ou liés à l'environnement. **A** indique que certains de ces facteurs constitutionnels peuvent eux-mêmes réduire la perfusion placentaire (maladies microvasculaires ou thrombophilies). **B** souligne que les caractéristiques maternelles et leurs réponses à l'hypoperfusion sont influencées par les modifications spécifiques de la grossesse. Celles-ci incluent des variations physiologiques, mais aussi des modifications métaboliques, par exemple les altérations lipidiques, la résistance à l'insuline et l'activation de la réponse inflammatoire typique de la grossesse. **C** suggère que plus que la production placentaire passive de médiateurs en réponse à l'hypoxie et à la reperfusion post-hypoxique, un (ou plusieurs) signal foeto-placentaire orienté modifie la physiologie maternelle et son métabolisme. Il tente d'accroître l'apport nutritionnel pour contourner l'hypoperfusion placentaire. Cette modification ne serait pas tolérée par certaines femmes et contribuerait à la composante maternelle des interactions. Ce modèle propose que le stress oxydatif produit en réponse aux interactions maternofoetales soit le lien entre les deux étapes. L'endothélium est ici la cible, et l'altération de la fonction endothéliale aboutit au syndrome maternel (HUBEL & ROBERTS, 1999).

Ainsi une femme enceinte peut déclencher la maladie devant une réduction très faible de la perfusion placentaire alors qu'une autre conduira sa grossesse à terme sans incident devant une hypoxie placentaire plus sévère.

I. Population étudiée

I.1. Choix de la population

L'étude porte sur toutes les femmes enceintes venant consulter au service de gynécologie obstétrique de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Mère-Enfant du Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen. Ces femmes sont suivies jusqu'à l'accouchement. L'obstétricien, par des méthodes appropriées de diagnostic, permet de préciser les critères d'inclusion: hypertension artérielle gestationnelle (pré-éclampsie) et grossesse normale sans complications. Le diagnostic de l'hypertension (HTA) au cours de la grossesse correspond à la découverte d'une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg à au moins 2 reprises, mesurée au repos en position couchée ou en position assise (NHBPEP, 2000). HTA gravidique est une HTA apparue après 20 semaines d'aménorrhée chez une femme jusque là normotendue. La pré-éclampsie ou Toxémie Gravidique est définie par l'association d'une HTA et une protéinurie (> 300 mg / l ou 500 mg/24h) (NHBPEP, 2000). En même temps que la sélection de la femme hypertendue, une femme en grossesse «témoin» normotendue appariée sur l'âge, est choisie.

Le diagnostic clinique des écarts de la croissance fœtale repose sur la mesure de la hauteur utérine. Le diagnostic échographique est basé sur un certain nombre de mesures (diamètre bipariétal, abdominal transverse et la longueur du fémur). La détermination de l'âge gestationnel du nouveau-né repose, en plus des critères chronologiques, sur des critères morphologiques et neurologiques par inspection du nouveau-né. La détermination du poids de naissance (PN) et du poids du placenta est réalisée.

Un interrogatoire minutieux est mené auprès des femmes enceintes. Dans chaque dossier sont relevés les items suivants : l'âge maternel, la taille, le poids avant et à l'accouchement, la prise de poids, la parité, le terme de la grossesse, l'activité physique, les conditions socio-économiques et une enquête nutritionnelle.

Toutes les personnes participant à ces protocoles sont informées du but de ces recherches, et leur consentement écrit est demandé préalablement. Les populations sélectionnées se composent de :

- 200 parturientes normo tendues, exemptes de toute pathologie métabolique, sont considérées comme témoins.
- 140 parturientes atteintes d'une hypertension artérielle pré-éclamptique (HTA-G).

Toutes les femmes hypertendues sont traitées par des hypotenseurs : Catapressan (clonidine 0,150 mg) qui est un α stimulant central, diminuant ainsi l'activité rénine plasmatique et la sécrétion de l'aldostérone.

Après accouchement, les nouveau-nés à terme (38-40 semaines) des femmes sélectionnées sont aussi étudiés :

- 200 nouveau-nés de mères témoins (NN-T)
- 140 nouveau-nés de mères pré éclamptiques (NN-HTA)

I.2. Caractéristiques de la population étudiée

I.2.1. Enquête socioéconomique

L'objectif de cette enquête est de contribuer à la connaissance des conditions socioéconomiques et les caractéristiques de toutes les familles des femmes pré-éclamptiques et des femmes témoins en examinant le niveau scolaire, l'activité professionnelle des parturientes, et les conditions de logement (typologie de l'habitat, équipement sanitaire.....). Le formulaire concernant l'enquête socioéconomique est donné en annexe.

I.2.2. Enquête nutritionnelle.

Toutes les parturientes complètent un questionnaire qui comporte des notions sur le comportement alimentaire, dans lequel elles ont noté la qualité et la quantité des aliments consommés pendant le jour, avant le prélèvement sanguin. Cette enquête est réalisée par la technique du rappel des 24 heures (ci-joint questionnaire alimentaire en annexe).

L'utilisation d'un logiciel intégrant la composition des aliments consommés (REGAL PLUS) permet de connaître:

- L'apport énergétique quotidien ;
- La consommation journalière globale de protéines, de lipides et de glucides et leur répartition en glucides lents et rapides ;
- La répartition des acides gras saturés, mono insaturés, poly insaturés, et la détermination du rapport des acides gras insaturés / saturés ;
- L'apport en vitamines liposolubles et hydrosolubles, et en minéraux ;
- La consommation de fibres alimentaires.

I.3. Prélèvements et préparation des échantillons.

1.3.1. Prélèvements sanguins.

Les prélèvements sanguins sont effectués sur les femmes avant l'accouchement, par ponction de la veine du pli du coude, après 12 heures de jeûne. Une quantité de sang prélevé est récupérée dans des tubes à EDTA et l'autre partie est recueillie dans des tubes secs.

Les échantillons prélevés (sur tubes EDTA et /ou tubes sec) sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min. Le plasma et le sérum sont conservés à -20°C en vue des différents dosages.

Le plasma est prélevé pour le dosage des marqueurs du statut oxydant/antioxydant. Le culot est récupéré, lavé avec de l'eau physiologique trois fois de suite, puis lysé par addition de 2 volumes d'eau distillée glacée puis incubé pendant 15 min au réfrigérateur (2-8°C). Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 4000 t/min pendant 15 min. Le lysat est ensuite récupéré pour le dosage des marqueurs érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant.

Le sérum est récupéré et est conservé avec une solution NaN₃ à 0,2% et de Na₂ EDTA à 10%, à raison de 10 µl/ml, à -20°C en vue du dosage des différents paramètres du métabolisme lipidique et protéique.

A la naissance, et après coupure du cordon ombilical, le sang est prélevé sur la veine ombilicale. Les échantillons de sang ombilical suivent le même traitement que ceux des mères.

Remarque

Le dosage du glucose et de la vitamine C se fait le jour même du prélèvement. Les échantillons ont été stockés au congélateur pendant un temps très court, ne dépassant pas un mois, afin d'éviter la dégradation des protéines et des lipides.

1.3.2. Placenta

Après la délivrance, le placenta des femmes pré-éclamptiques ainsi que celui des femmes témoins est soigneusement prélevé, rincé à l'eau physiologique et pesé. Une partie aliquote de cotylédon de placenta de femmes témoins est prélevé alors que pour celui des femmes atteintes d'hypertension artérielle, elle est choisie dans la zone ischémique pour la réalisation de coupes histologiques.

10g de placenta sont prélevés. Deux lysats sont préparés selon la méthode de WANG (WANG, 1996).

➤ Homogénat pour la détermination des paramètres lipidiques et des protéines totales.

10 ml d'eau physiologique sont additionnés à 1g de placenta. Après broyage à l'ultraturax et centrifugation à 3000 t/min pendant 10 min, le surnageant est récupéré dans un tube sec. Un volume de SDS 1% (Sodium dodecylsulfate) est additionné à un volume de surnageant récupéré. L'homogénat est incubé 1h dans la glace et conservé à -20°C en vue des différents dosages.

- Homogénat pour la détermination des paramètres du statut oxydant/antioxydant. 1g de placenta est mélangé à 9 ml d'eau distillée glacée, le tout est broyé à l'ultraturax. L'ensemble est centrifugé à 3000 t/min pendant 10 min. Le surnageant est récupéré et conservé à -20°C en vue des différents dosages.

II. ANALYSES BIOCHIMIQUES

II.1. Détermination des protéines totales.

La détermination des teneurs en protéines totales sur le sérum et sur le lysat placentaire est réalisée selon la méthode de LOWRY (LOWRY et al., 1951) utilisant le sérum albumine bovine comme standard (Sigma Chemical Company, St Louis, MO, USA).

II.2. Dosage du glucose

Le dosage du glucose est réalisé par méthode enzymatique colorimétrique (Kit PROCHIMA). En présence de la glucose-oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinoneimine. L'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.

II.3. Dosage de l'urée

L'urée est dosée par une méthode enzymatique utilisant une uréase qui transforme l'urée en ions ammonium et carbonate. Les ions ammoniums forment ensuite avec le chlore et le salicylate un complexe coloré bleu-vert. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'urée entrée en réaction et elle est mesurée à une longueur d'onde égale à 600 nm (Kit SERA PACK, Miles, Milan, Italie).

II.4. Dosage de l'acide urique

Après élimination des protéines par un réactif de déprotéinisation, l'acide urique est dosé sur le surnageant par réduction d'un réactif phosphotungstique en milieu alcalinisé par le carbonate de sodium. L'intensité de la coloration bleue obtenue est mesurée entre 600-650 nm (kit HUMAN).

II.5. Dosage de la créatinine

En milieu alcalin, la créatinine forme avec le picrate un complexe coloré en jaune orange. La vitesse de développement de la coloration est mesurée à une longueur d'onde égale à 500 nm (kit HUMAN).

II.6. Dosage de la bilirubine

Le dosage de la bilirubine se fait par une méthode basée sur la réaction entre la bilirubine et des solutions acides sulfaniliques diazotées. Des deux fractions présentes dans le sérum, la bilirubine conjuguée réagit directement dans la solution aqueuse tandis que la bilirubine libre attachée à l'albumine exige une solubilisation avec le diméthylsulfoxyde (DMSO) pour réagir. Ainsi en présence du solvant DMSO et du réactif, la bilirubine totale est convertie en azobilirubine par l'acide sulfanilique diazotisé dont l'absorbance est proportionnelle à la concentration en bilirubine de l'échantillon. L'intensité de la coloration formée est mesurée à 550 nm (Kit BIOLAB DIAGNOSTICS).

II.7. Détermination des paramètres lipidiques et protéiques au niveau du sérum, des lipoprotéines et du placenta

II.7.1. Séparation des lipoprotéines sériques

Les lipoprotéines totales sont isolées à partir du sérum. La densité de ce dernier est ajustée préalablement à 1,21 g/ml par addition de KBr sec, selon la méthode de HAVEL et al. (1955), par ultracentrifugation de flotation à 122.000 x g pendant 48h (ultracentrifugeuse Beckman de type L8-55, rotor 50 Ti, Beckman instruments, Palo Alto, CA, USA). Chaque fraction de lipoprotéines est séparée à partir des lipoprotéines totales (VLDL : $d < 1,006$ g/ml ; LDL: $1,019 < d < 1,063$ g/ml ; HDL: $1,063 < d < 1,21$ g/ml) par ultracentrifugation en gradient de densité à 172.000 x g pendant 24h (rotor SW41 Ti), selon la méthode de REDGRAVE et al. (1987).

Ces fractions sont ensuite dessalées par passage sur colonne PD 10, remplie de Sephadex G25M (Pharmacia Fine Chemicals AB, Uppsala, Sweden), équilibrée avec un tampon NaCl 150 mmoles/L, 0,04% Na₂ EDTA, pH 7,4.

II.7.2. Détermination des teneurs en cholestérol, triglycérides et phospholipides

Le cholestérol total et les triglycérides sont dosés par des méthodes enzymatiques (Kits SIGMA, USA), sur le sérum total, les différentes fractions lipoprotéiques, et sur le lysat du placenta.

Les phospholipides sont déterminés à partir du dosage de leur contenu en phosphore par le Kit BIOMERIEUX (sa, Lyon, France) dont le principe est basé sur la mesure de l'absorbance du complexe phosphomolybdique (formé à partir des ions phosphates et du molybdate d'ammonium en milieu acide).

Le cholestérol libre est dosé directement par la méthode de GIRARD & ASSOUS, (1962), basé sur la réaction au chlorure ferrique et applicable sans déprotéinisation ni extraction. En opérant sur du serum en présence d'acide acétique, dans une solution de chlorure ferrique et d'acide sulfurique dilué par l'acide acétique, le cholestérol libre développe à 20° C une coloration rouge violacée. A cette température, les esters de cholestérol n'interviennent pas.

II.7.3. Détermination des teneurs sériques en apoprotéine AI

Les apoprotéines AI sont dosées sur le sérum par une méthode turbidimétrique (Kits SIGMA Chemical Company, St Louis, MO, USA), dont le principe est basé sur la combinaison des apoprotéines à des anticorps spécifiques présents dans le réactif et qui forment un complexe insoluble induisant une turbidité dans le milieu réactionnel. L'importance de la turbidité ainsi formée est proportionnelle à la concentration en apoprotéines AI dans l'échantillon.

II.7.4. Extraction des lipides du sérum et du placenta

L'extraction lipidique se fait à partir :

- Du sérum par un mélange méthanol/chloroforme/NaCl 2M (1 /1/0,9 ; v /v/v) pour 0,5 ml d'échantillon, selon la méthode de BLIGH & DYER, (1959).
- Du placenta, par broyage d'une partie aliquote de l'organe (300 mg) dans 20 ml du mélange chloroforme/méthanol (2/1 ; V / V) dans l'ultraturax (Bioblock scientific, III Kirch, France),

selon la méthode de FOLCH et al. (1957). Une quantité déterminée (30 μ l) d'étalon interne (acide heptadécanoïque 17 :0, C₁₇H₃₄O₂ dilué dans du benzène à 2mg/ml) est ajoutée.

II.7.5. Analyse de la composition en acides gras du sérum et du placenta

- ✦ Une partie aliquote de l'extrait lipidique sert à la séparation des différentes classes de lipides par chromatographie sur couches minces (STAHL et al., 1956), sur plaque de gel de silice (KIESELGEL 60 G, Merck, Darmstadt, Allemagne). L'élution est réalisée avec un mélange hexane / éther éthylique / acide acétique (90/30/1 ; V / V / V). Les fractions sont identifiées grâce à des mélanges de référence, en présence de vapeur d'iode.
- ✦ Les zones correspondant aux triglycérides (TG), phospholipides (PL) et esters de cholestérol (EC) sont prélevées par grattage du gel ; celui ci est mis en solution dans du chloroforme / méthanol (1/1 ; V / V) pour les phospholipides et (9/1 ; V / V) pour les TG et EC.
- ✦ Les lipides en solution dans le chloroforme : méthanol sont ensuite filtrés afin de les séparer du gel de silice.
- ✦ Les acides gras sont saponifiés avec 1ml de NaOH méthalonique 0.5N, mélangés au vortex et chauffés à 80°C pendant 15 min. La réaction est arrêtée par un choc thermique en mettant les tubes dans de la glace.
- ✦ Les acides gras sont par la suite méthylés en ajoutant 2 ml de BF₃ méthanol (Bromotrifluorométhanol à 14%) (SLOVER & LANZA, 1979). Après mélange au vortex, les tubes sont fermés sous azote, étuvés à 80°C pendant 20 min. La réaction est par la suite arrêtée par un choc thermique. 2 ml de NaCl saturé (35%) et 2 ml d'hexane sont ensuite ajoutés aux tubes. Après passage au vortex, deux phases se forment. La phase supérieure est prélevée pour l'injection dans le chromatographe.
- ✦ Les acides gras sont alors analysés par la CPG (chromatographie en phase gazeuse ; BECKER instruments, downers grove, IL) ; la colonne capillaire (Applied Sciences Labs, State college, PA) est en pyrex de 50 m de longueur et 0,3 mm de diamètre interne, remplie avec du carbowax 20m (Spiral-RD, Couternon, France). Le chromatographe est équipé d'un injecteur de type ROS et d'un détecteur à ionisation de flamme relié à un intégrateur-calculateur Enica 21 (DELSI instruments, Suresnes, France). L'identification des acides gras est réalisée par comparaison de leur temps de rétention avec ceux des standards d'acides gras (Nucheck-prep, Elysiam, MN, USA). La surface des pics d'acides gras est proportionnelle à leur quantité ; elle est calculée à l'aide d'un intégrateur.

II.8. Dosage des activités enzymatiques

II.8.1. Détermination de l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT, EC 2.3.1.43)

L'activité de la LCAT est déterminée sur du sérum par conversion du 3H cholestérol en 3H cholestérol estérifié, selon la méthode de GLOMSET & WRIGHT, (1964), modifiée par KNIPPING, (1986). Les liposomes, substrats exogènes pour la LCAT, sont une émulsion de cholestérol et de lécithines. La LCAT sérique permet le transfert d'un acide gras de la position 2 de la lécithine sur le 3- β -OH du cholestérol, formant le cholestérol estérifié et la lysolécithine. 2mg de cholestérol et 16 mg de lécithines d'œuf (Merck) sont solubilisés dans un mélange chloroforme/méthanol (Prolabo) (2 / 1 ; V / V). Le mélange est séché sous azote. Après addition de 1ml de solution tampon 10mM tris/HCl, 1 mM EDTA, pH 7,4 (tampon d'incubation), la solution subit une sonication pendant 30 minutes à 25°C. Pour chaque détermination, 88 nM de liposomes-cholestérol, 7,4 KBq 3H cholestérol (Amersham, Les Ulis, France) et 0,6 nM d'albumine fraction V (MERCK Darmstadt, Germany) sont mixés et pré incubés avec le tampon à un volume final de 1 ml pendant 1 heure à 37°C. La réaction d'estérification débute par addition de 100 μ l de sérum (source enzymatique) et 10 μ l de mercaptoéthanol 1M (MERCK). Après 1 heure d'incubation à 37 °C, la réaction est stoppée avec 2 ml de chloroforme/méthanol (2 / 1, V / V). Après extraction et séparation des lipides par chromatographie sur couche mince en utilisant le mélange hexane/ éther éthylique/ acide acétique (90/30/1 ;V /V /V) comme éluant, le comptage de la radioactivité du cholestérol libre et du cholestérol estérifié se fait grâce à un compteur à scintillation (BECKMAN LS 7500). L'activité de la LCAT est exprimée en nmoles de cholestérol estérifié/h/ml de sérum.

II.8.2. Détermination de l'activité de la lipoprotéine lipase placentaire (LPL, EC 3.1.1.34.)

La LPL (enzyme fixée sur la membrane des cellules vasculaires endothéliales) hydrolyse les TG des chylomicrons et des VLDL. L'activité lipase est déterminée à partir du niveau d'hydrolyse des TG marqués d'un substrat synthétique (émulsion de trioléine) et par la mesure de la quantité d'AGL marqués libérés, selon la méthode de NILSSON-EHLE & EKMAN, (1977). Cette activité LPL permet l'hydrolyse du glycérol tri [9-10 (n)-H3] oléate et acide oléique tritié.

Les homogénats (source lipolytique) sont préparés à partir de 400 mg de placenta s de TAVANGAR et al. (1992) avec 4ml de tampon ammoniacque glacé pH

l'héparine, de l'EDTA et 10 % (P / V) de SDS. Après centrifugation à 200 x g pendant 15min à 4°C, la source enzymatique est récupérée.

Le substrat est préparé à partir d'un mélange de 7mg de trioléine froide, de trioléine marquée (5,4 μ Ci) et 0,3 mg de LPC (Lysophosphatidyl choline) solubilisé dans 2,4 mL de tampon Tris/ HCl 0,2M, pH 8. Après sonication à froid (3 fois 45 sec), 300 μ L d'une solution de sérum albumine bovine (à 4% dans du tampon Tris/HCl) et 300 μ L de sérum humain préchauffé (source d'apo C-II) à 56°C pendant 30 min, sont ajoutés à l'émulsion.

100 μ L de la source enzymatique et 100 μ L de substrat sont incubés pendant 1h à 30°C sous agitation. La réaction est stoppée par addition de 3,25 mL de tampon d'extraction (chloroforme/heptane/méthanol, 1,25/1/1,41, V / V / V) et 1mL d'un tampon tétraborate de potassium (30,55 g de tétraborate K et 13,82 g de carbonate K/L H₂O, pH 10,5). L'extraction des acides gras libres se fait à la suite d'une forte agitation. Les échantillons sont par la suite centrifugés pendant 20 min à 600 x g. Après addition du scintillant au surnageant, les acides gras libres (AGL) sont déterminés par comptage de la radioactivité à l'aide d'un compteur à scintillation au moyen d'un programme établi.

La mesure de la radioactivité portée par les AGL permet de déterminer l'activité lipolytique, exprimée en nmoles AG libérés.min⁻¹.g⁻¹ de placenta ou mg⁻¹ de protéines placentaires.

III. Détermination des paramètres du stress oxydatif :

III.1. Dosage des vitamines A et E.

Les vitamines A (rétinol) et E (α tocophérol) sériques, sont analysées sur le plasma des différents groupes de femmes et de nouveau-nés par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inverse selon la méthode de ZAMAN et al. (1993). Cette méthode permet une analyse quantitative basée sur le fait que l'aire des pics chromatographiques est proportionnelle à la concentration des vitamines A ou E présente dans le plasma, par comparaison au pic de l'étalon interne, Tocol (Lara Spiral, Couternon, France), introduit dans l'échantillon avant l'injection dans le chromatographe.

La phase stationnaire inverse est composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 18 atomes de carbones (colonne C18; HP ODS Hypersil C18 ; 200 mm x 4,6 mm; Lara Spiral, maintenance temperature of analytical column, 35° C). La phase mobile est constituée par le mélange méthanol/eau (95/5, V / V), délivrée à un débit constant, 1ml/min grâce à une pompe (Waters 501 HPLC Pomp).

Après précipitation des protéines par l'éthanol et addition de l'étalon interne (5µg de tocol pour 200µl de plasma), les vitamines A et E, sont extraites du plasma par 2ml d'hexane. La phase supérieure est reprise soigneusement et est évaporée sous vide. Le résidu est repris dans 50 µl de diethyl éther, et complété avec 150 µl de la phase mobile méthanol/eau (95/5 ; v/v). Les dosages des vitamines A et E sont réalisés par HPLC équipé d'un détecteur à absorption UV qui permet de détecter le pic correspondant à la vitamine E à 292nm et celui de la vitamine A à 325nm.

III.2. Dosage de la vitamine C

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de JACOTA & DANI, (1982) utilisant le réactif de Folin et une gamme étalon d'acide ascorbique.

Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (TCA) et centrifugation, le surnageant est incubé en présence du réactif de coloration folin ciocalteau dilué. La vitamine C présente dans le plasma réduit le réactif de folin donnant une coloration jaune. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C à une longueur d'onde de 769 nm présente dans l'échantillon. La concentration est déterminée à partir de courbe étalon obtenu grâce à une solution d'acide ascorbique.

III.3. Dosage des minéraux et oligoéléments.

III.3.1. Dosage du sodium et du potassium par photométrie de flamme

Le photomètre de flamme est un appareil qui permet de doser des solutions d'ions alcalins (ions sodium Na⁺ et ions potassium K⁺) en analysant la lumière émise par ces ions lorsqu'ils sont excités par une flamme. En effet, Na⁺ et K⁺ sont susceptibles d'être excités par une flamme. Des électrons sont amenés à un niveau d'énergie supérieur par chauffage dans la flamme d'un brûleur à gaz, et, lors du retour à l'état fondamental, il y a émission d'énergie lumineuse, sous forme de photons. La solution d'ions est pulvérisée avec un mélange d'air et de carburant. La flamme obtenue est colorée par l'ion à doser : jaune pour le sodium, violet pâle pour le potassium. Un filtre isole la longueur d'onde caractéristique de l'ion étudié. Un système de mesure basé sur une cellule photoélectrique, un amplificateur et un milliampèremètre, donne une valeur proportionnelle au flux lumineux reçu. L'intensité de la lumière émise, donc le flux lumineux reçu, est proportionnelle à la concentration de la solution ionique.

III.3.2. Dosage du phosphore

En milieu alcalin, le complexe phospho-molybdate est réduit en complexe phosphomolybdique de couleur bleue dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en phosphore. La lecture se fait à 680 nm (Kit BIOMAGHREB).

III.3.3. Dosage du calcium

La mesure du calcium dans le sérum est basée sur la formation de complexe coloré pourpre entre le calcium et l'ortho crésolphtaléine dans le milieu alcalin grâce à un groupement OH. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de calcium dans l'échantillon. La lecture se fait de 550 nm (Kit SIGMA).

III.3.4. Dosage du cuivre et du zinc

Le dosage plasmatique du cuivre et du zinc est réalisé par voltamétrie à redissolution selon la méthode de WANG (1985). Pour la minéralisation du plasma, un ballon de 50 ml à fond plat et col long est utilisé (pour assurer un reflux convenable des vapeurs d'acide et prolonger ainsi leur action). A 1 ml de plasma sont ajoutés dans le ballon, 3 ml d'acide nitrique et 1 ml d'acide perchlorique. La température est maintenue à 150°C pendant 4h. Cette température est ensuite fixée à 280°C, jusqu'à évaporation quasi totale du contenu.

Après refroidissement, le même mélange d'acides est ajouté au résidu, puis évaporé jusqu'à obtention d'un résidu sec.

Après refroidissement 1 ml de HCl est ajouté puis chauffé jusqu'à évaporation complète. Ce résidu est repris par 5 ml d'acide nitrique à 0,25% (INAM & SOMER, 1998), et conservé dans des tubes en polyéthylène (préalablement nettoyés à l'acide nitrique 10% et à l'eau ultra-pure). Dans le cas présent, les mélanges d'acides forts utilisés permettent, en combinaison avec des températures élevées, de détruire la matière organique et de la transformer en sous-produits de réaction gazeux, qui sont alors éliminés sous la hotte. Il est en fait nécessaire, pour réduire les contaminations, d'utiliser des quantités aussi faibles que possible de réactifs.

Toutes les solutions sont préparées avec de l'eau ultra pure obtenue à l'aide d'un système de purification d'eau MilliQ Gradient A10 (résistivité 18,2 MΩ.cm).

Chaque dosage a été précédé d'un nettoyage poussé des électrodes et de la cellule électrolytique à l'acide nitrique 10% et d'un rinçage par l'eau ultra-pure. L'absence de contamination a été vérifiée systématiquement par passage d'un blanc constitué de 10 ml de l'électrolyte support.

Les mesures de concentrations totales des éléments traces ont été réalisées sur un stand MDE150 : électrode à goutte de mercure tombante (Dropping Mercury Electrode). Il est constitué de l'Analyseur Polarographique POL150, générant les signaux de DPASV : Differential Pulse Anodic Stripping Voltammetry). Cette technique est basée sur des mesures électrochimiques par voltamétrie, et plus précisément par voltamétrie différentielle à impulsion en redissolution anodique et permettant l'acquisition des intensités. Ce dernier est composé d'une électrode de mercure à goutte pendante (HMDE : Hanging Mercury Drop Electrode), d'une électrode de référence (Ag/AgCl/KCl 3M) et d'une électrode auxiliaire en platine. La formation des gouttes de mercure (hexadistillé), et leur maintien au bout du capillaire (diamètre du capillaire 70 μ m), sont assurés par un système entièrement pneumatique (N₂ ultra-pure). La solution est agitée à l'aide d'un agitateur magnétique. La cellule d'électrolyse à double paroi permet la régulation de la température par la circulation du fluide. L'échantillon est purgé par de l'azote préalablement saturé en eau. L'appareillage est installé sous une hotte pour minimiser les contaminations.

Il faut signaler que les actions de marteau, réglage de la taille de goutte (temps de croissance de la goutte), agitation et dégazage sont toutes opérés depuis un ordinateur via TraceMaster 5, développé par Radiometer Analytical. D'autres programmes informatiques ont été employés afin de représenter et traiter statiquement les signaux comme Microcal Origin 6.0 et Excel.

III.4. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)

Le pouvoir antioxydant total du plasma, c'est à dire sa capacité à absorber les radicaux oxygènes libres (ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity) est déterminé par spectrométrie selon la méthode de CAO et al. (1993). L'allophycocyanine (APC), une protéine fluorescente présente dans les cyanobactéries (bactéries photosynthétiques contenant, outre la chlorophylle, différents pigments) et les algues rouges, est utilisée (COURDEROT-MASUYER et al., 2000). Cette protéine perd sa fluorescence lorsqu'elle est agressée par des radicaux libres. Cette sonde est très sensible aux radicaux hydroxyles qui sont générés par le H₂O₂ et le Cu²⁺ dans le milieu d'incubation. L'ORAC est alors la capacité du plasma à neutraliser les radicaux libres, donc à freiner la perte la fluorescence de l'APC.

Le milieu réactionnel (2 ml) contient 37.5 nmol/l d'APC, 9 μ mol/l de CuSO₄ et 0,3% d'H₂O₂, dans du tampon phosphate 75 mmol/l, pH = 7. Ce milieu correspond au blanc de la réaction.

20 µl de plasma ou de Trolox à 1 µmol/l (C₁₄H₁₈O₄ : analogue de la vitamine E, 1 µM) sont ajoutés au milieu réactionnel qui correspond dans ce cas à l'essai ou au standard, respectivement.

La fluorescence de l'APC, à l'émission 651 nm et à l'excitation 598 nm, est mesurée toutes les 5 minutes à 37°C jusqu'à disparition totale de la fluorescence (pratiquement 1 heure après) par un spectrophotomètre (SFM25 Kontran Instrument). On obtient des courbes cinétiques de la perte de fluorescence de chaque échantillon par rapport aux courbes blanc du milieu réactionnel et Trolox du milieu référence.

L'utilisation du Trolox sert à protéger cette sonde. Ainsi, la courbe de dégradation de la sonde (émission de fluorescence) en fonction du temps sera moins rapide donc décalée par rapport à celle du blanc. Ainsi, une unité ORAC correspond au décalage, soit donc à la surface de l'air sous la courbe de la perte de fluorescence en présence du Trolox moins celle du blanc.

La courbe de décroissance en présence du plasma permet de déterminer le pouvoir antioxydant (donc protecteur) total du plasma, et sera mentionné en unité ORAC.

L'ORAC de chaque échantillon de plasma est calculée en mesurant la surface S de protection nette sous les courbes cinétiques de la perte de fluorescence de l'APC.

Ainsi : $ORAC \text{ échantillon} = (S \text{ Echantillon} - S \text{ Blanc}) / (S \text{ trolox} - S \text{ Blanc})$.

Où S = Aire calculé entre la courbe de perte de fluorescence et l'axe des temps.

L'ORAC de chaque échantillon est ainsi calculé par rapport à l'ORAC du Trolox de référence.

NB : les DO sont lues toutes les 5 minutes

III.5. Oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques

L'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques, induite par les métaux (cuivre), est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation des diènes conjugués selon la méthode d'HESTERBAUER et al. (1989). La formation des diènes conjugués résulte du réarrangement des doubles liaisons des acides gras polyinsaturés (AGPI) suite à l'abstraction radicalaire d'un hydrogène malonique.

Les diènes conjugués sont estimés en utilisant le coefficient d'extinction \square .

$\square = 29,5 \text{ mmol.l}^{-1}\text{cm}^{-1}$ à 234 nm. Les variations de l'absorbance des diènes conjugués en fonction du temps permettent de déterminer trois phases consécutives :

- ✦ Phase de latence : phase d'amorçage de la réaction, correspond au début de l'augmentation de la densité optique (DO) par rapport à la valeur initiale (DO t₀). Cette phase détermine le temps Lag (T Lag, min) qui permet d'estimer la résistance des lipoprotéines à l'oxydation in vitro. Plus le T lag est long et plus les lipoprotéines sont résistantes à l'oxydation.

✦ Phase de propagation : la DO augmente régulièrement.

✦ Phase de décomposition : la DO atteint un plateau et commence à chuter.

A partir de la courbe cinétique, plusieurs marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques sont déterminés.

1er Index : l'absorption initiale à 234 nm, permet de calculer le taux initial des diènes conjugués en $\mu\text{mol} / \text{L}$ qui s'exprime par la formule suivante : DO_0 / \square .

2e Index : Temps Lag : (T Lag) est calculé sur la courbe et correspond au début de l'augmentation de la DO. Il est exprimé en minutes.

3e Index : Temps maximum (T max) est le temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale (valeur maximale de DO). Il se calcule sur la courbe à partir de la DO max. il est exprimé en minutes.

4e Index : Taux maximum des diènes conjuguées : $\text{DO}_{\text{max}} / \square$ ($\mu\text{mol}/\text{L}$)

5e Taux d'oxydation : (Taux maximum des diènes conjuguées-Taux initial des diènes conjuguées) / (Tmax – TLag) exprimé en $\mu\text{mol}/\text{L}/\text{min}$.

III.6. Dosage de l'activité de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)

Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (AEBI, 1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H_2O_2 en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient 1ml d'échantillon (lysate érythrocytaire dilué au 1/500 ou homogénat placentaire), 1 ml d' H_2O_2 , et 1ml de tampon phosphate (50mmol/l, pH 7,0). Après incubation de 5 min, 1 ml de réactif TiOSO_4 (1,7 g dans 500 ml d' H_2SO_4 2N) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H_2O_2 restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H_2O_2 avec le tampon phosphate et le réactif TiOSO_4 de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l.

Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est :

$$A = \log A_1 - \log A_2.$$

A_1 est la concentration de H_2O_2 de départ

A2 est la concentration de H₂O₂ après incubation (au bout de 5 min)

L'activité spécifique est exprimée en U/g Hb.

III.7. Dosage de l'activité de la Glutathion peroxydase (GSH-Px ; EC 1.11.1.9)

L'activité enzymatique est estimée par la méthode de PAGLIA & VALENTINE (1967) modifiée par LAWRENCE & BURK (1976). Le principe de cette méthode est de mesurer la capacité d'une solution à catalyser l'oxydation du glutathion réduit par l'H₂O₂. Pour cela, on utilise le recyclage du glutathion par la glutathion réductase. L'oxydation du NADPH qui lui est couplé, est utilisée pour suivre la réaction. La vitesse de formation du GSH est donc mesurée en suivant la diminution de l'absorbance à 340 nm liée à la conversion du NADPH en NADP⁺.

Le milieu réactionnel contient 10 µl de lysat, 150 µl de réactif contenant dans 1 ml de tampon phosphate à 50 mM, pH 7,0 (0,3 mg de glutathion réduit, 1 µl de glutathion réductase à 1 U/l et 0,26 mg de NADPH) et 10 µl de cumène à 1,5 mM. La lecture se fait à 340 nm toutes les 30 sec pendant 10 min.

Une gamme d'activité est nécessaire avec une enzyme d'activité connue. Pour la Glutathion réductase (100U/ 0,22 ml), 6,6 µl de la solution mère sont prélevés et mis dans 3 ml d'eau distillée, soit une solution de 1U/ml. Des dilutions de 1/2 = 500 U/l à 1/64 = 15,63 U/l sont effectuées.

Une unité de glutathion peroxydase est égale à 1mM de NADPH oxydé par min.

III.8. Dosage de l'activité de la Glutathion réductase (GSSG-Red ; EC 1.6.4.2)

Cette activité enzymatique est déterminée par la mesure du taux de l'oxydation du NADPH en présence du glutathion oxydé (GOLDBERG & SPOONER, 1992).

Le milieu réactionnel contient 13,5 ml de tampon phosphate (0,12 mol/l, pH 7,2 + EDTA 1 mol/l), 0,5 ml de FAD (155 µmol/l), 0,5 ml de glutathion oxydé (40 mg/ml), 0,5 ml de DTNB (colorant), 10 µl d'échantillon (lysate), et au bout de 5 min d'incubation, 10 µl de NADPH (9,6 mmol/l de Na₂HCO₃ à 1%) sont ajoutés au mélange.

L'activité de la glutathion réductase est déterminée en suivant l'oxydation du NADPH et donc par conséquent la disparition du NADPH du milieu réactionnel. Par action de la glutathion réductase et en présence du NADPH, le glutathion oxydé GSSG est réduit en GSH.

La gamme d'activité est celle de la Glutathion réductase (100U/ 0,22 ml), à partir des dilutions de $1/2 = 500 \text{ U/l}$ à $1/64 = 15,63 \text{ U/l}$.

La lecture de la densité optique (qui régresse) se fait à 340 nm, toutes les 30 sec. L'activité enzymatique est exprimée en unité. Une unité de l'activité de la glutathion réductase est définie comme le taux d'enzyme capable d'oxyder 1mM de NADPH oxydé par min.

III.9. Dosage de l'activité de la Superoxyde dismutase (SOD ; EC 1.15.1.1)

L'activité de cette enzyme est mesurée selon la méthode de ELSTNER et al. (1983). Le principe est basé sur la réaction chimique qui génère l'ion superoxyde (O_2^-) à partir de l'oxygène moléculaire en présence d'EDTA, de MnCl_2 et du mercaptoéthanol.

L'oxydation du NADPH est liée à la disponibilité des ions superoxyde dans le milieu. Dès que la SOD est ajoutée dans le milieu réactionnel, elle entraîne l'inhibition de l'oxydation du NADPH.

400 μl de réactif (éthanol/ chloroforme ; 62,5/ 37,5 ; v/v) sont ajoutés à 250 μl de lysat afin de précipiter les protéines. Après centrifugation à 4000 t/min pendant 5 min, le surnageant est récupéré.

Le milieu réactionnel contient 5 μl de lysat ou d'homogénat placentaire, 10 μl de tampon et 100 μl de réactif 1 (contenant 5 ml de tampon phosphate (0,2 mol/l, pH 7,8), 1 ml d'hydroxylamine chlorure (0,69 mg/ml), 1 ml d'antraquinone (0,132 mg/ml) et 1 ml de diaphorase (1mg/ml d'une solution de 15 U/ml)). Le mélange est ensuite incubé avec 10 μl de NADPH pendant 15 min à température ambiante. Puis 100 μl de réactif 2 (contenant 6 ml de sulfanilamide à 10 mg/ml d'HCl à 25% et 6 ml de naphthylethylène diamine à 0,2 mg/ml) sont ajoutés. La lecture se fait à 540 nm, après incubation de 20 min.

La gamme d'activité est réalisée avec la SOD étalon.

III.10. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

Le dosage du malondialdéhyde plasmatique, érythrocytaire et placentaire est réalisé selon la méthode biochimique de NOUROOZ- ZADEH et al. (1996). La réaction du malondialdéhyde (MDA) avec l'acide thiobarbiturique (TBA) a été largement adoptée, et est considérée comme étant une méthode simple, rapide et sensible permettant l'évaluation de la peroxydation de lipides des tissus animaux.

Après traitement acide, les aldéhydes réagissent avec le TBA pour former un produit de condensation chromogénique consistant en deux molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorbance intense de ce chromogène se fait à 532 nm. La concentration en MDA plasmatique ou érythrocytaire ou placentaire, est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$).

III.11. Détermination du taux d'hydroperoxydes (HP)

Les hydroperoxydes plasmatiques, érythrocytaires et placentaires sont mesurés par l'oxydation d'ions ferriques utilisant le xylénol orange (Fox2 ; Rockford, IL, USA) en conjugaison avec le ROOH réducteur spécifique de la triphenylphosphine (TPP), selon la méthode de NOUROOZ-ZADEH et al. (1996). Cette méthode est basée sur une peroxydation rapide transformant le Fe^{2+} en Fe^{3+} en milieu acide. Les ions Fe^{3+} en présence du xylénol orange [(O-cresolsulfonphtaléin-3',3''-bis (methyliminodiacetic acid sodium)], forment un complexe Fe^{3+} -xylénol orange.

90 μl de plasma sont incubés à température ambiante pendant 30 min avec 10 μl de méthanol (pour l'essai), ou 10 μl de triphenylphosphine (TPP) (pour le blanc). A ce mélange sont ajoutés 900 μl de réactif Fox (contenant 250 mmol/l de sulfate d'ammonium ferrique, 25 mmol/l de H_2SO_4 , 4 mmol/l de BHT et 100 μmol de xylénol orange). Après incubation pendant 30 min et centrifugation à 6000 t/min pendant 10 min, la lecture se fait à 560 nm.

Le taux d'hydroperoxydes dans l'échantillon correspond à la différence entre l'absorbance de l'échantillon et l'absorbance du blanc.

III.12. Détermination des protéines carbonylées (PC)

Les protéines carbonylées plasmatiques, érythrocytaires et placentaires (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4- dinitrophénylhydrazine selon la méthode de LEVINE et al. (1990). 50 μl de plasma ou de lysat érythrocytaire ou placentaire sont incubés 1h à température ambiante avec 1 ml de dinitrophénylhydrazine (DNPH) à 2 g/l dans 2 mol/l de HCl ou avec seulement 1 ml de HCl à 2 mol/l pour le blanc. Ensuite, les protéines sont précipitées avec 200 μl d'acide trichloroacétique à 500 g/l (TCA) et lavées 3 fois par l'éthanol: éthylacétate (1/1 ; V/V) et 3 fois par le TCA à 100g/l.

Le culot est solubilisé dans 6 mol/l de guanidine.

Les lectures se font à 350, 360 et 375nm. Les concentrations des groupements carbonylés plasmatiques ou érythrocytaires ou placentaires, exprimées en $\mu\text{mol} / \text{L}$, sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction des PC ($\epsilon = 21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$).

IV. Coupes histologiques du placenta

VI.1. Examen macroscopique

En salle de naissance, et après la délivrance, le placenta des femmes pré-éclamptiques et celui des femmes témoins est soigneusement prélevé, rincé avec du NaCl à 9‰ puis pesé (Tableau L'intégrité des cotylédons maternels est vérifiée. La présence éventuelle d'un hématome décidual basal récent (hémorragie ou caillot frais), un infarctus et des calcifications est notée pour chaque cas.

L'examen histologique comporte systématiquement une zone centrale saine intéressant toute l'épaisseur du placenta. Toute anomalie, toute lésion non identifiée est également prélevée. Tous les échantillons sont fixés dans du formol à 10%.

NB : L'étude macroscopique du placenta est réalisée à l'état frais

VI.2. Préparation des coupes histologiques du placenta

Cette technique est réalisée au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique du Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen.

La préparation des coupes histologiques passent par plusieurs étapes :

✦ Prélèvement de la pièce et fixation

Le prélèvement d'échantillon de placenta est effectué aussi délicatement que possible en évitant de meurtrir les tissus, puis fixé dans du formol. Des tranches parallèles de 1 à 2cm de large sont découpées puis sont immédiatement misent en cassettes marquées et remisent dans le formol.

La durée de la fixation varie selon le volume de la pièce : le temps de fixation est de 24h à 36h.

✦ Déshydratation :

C'est une opération qui consiste à éliminer l'eau contenue dans les pièces afin de permettre leur inclusion dans un milieu non miscible à l'eau. Elle se fait par passage des pièces à étudier dans

différents bains d'alcool à différentes concentrations d'éthanol (50%, 70% et 95%) et trois fois à 100%, puis dans trois bains de toluène de 10 min.

✦ Inclusion :

Le but de l'inclusion est de faire pénétrer dans les pièces une substance semi-dure de façon à maintenir en place les diverses parties lors de la coupe. Le milieu d'inclusion est la paraffine hydrocarbure insoluble dans l'eau mais soluble dans le xylène. Les cassettes sont placées dans un bain de paraffine pendant 4h dans une étuve à 60°C.

Après solidification, les cassettes sont récupérées. Ces dernières sont placées dans un congélateur toute une nuit.

✦ Confection des coupes

La réalisation des coupes histologiques nécessite un appareil appelé microtome « MINOT ». Il permet d'obtenir des coupes de 5 à 7 micron d'épaisseur.

✦ Déparaffinage

Cette étape sert à enlever la paraffine du tissu pour que les colorants puissent le pénétrer. Le déparaffinage permet aussi de réhydrater le tissu.

✦ Réhydratation

Qui a pour but de retirer le xylène du tissu et le remplacer par l'eau. Cette étape est l'inverse de la déshydratation et s'effectue par passage successifs des pièces dans des bains d'alcool à concentration décroissante.

✦ Coloration

la coloration consiste à passer les lames dans une série de cuves de "BOREL" qui contiennent des colorants comme l'hématoxyline-eosine.

- Hématoxyline → 1 bain pendant 5 min
- Eau courante → rinçage pendant 2 min
- Carbonate de lithium → 1 bain pendant 10 sec
- Eosine → 1 bain pendant 30min
- Rinçage à l'eau → 1 min

- Alcool ethylique 70C° → pendant 5 min
- Alcool ethylique 95C° → pendant 5 min
- Alcool absolu 100C° → pendant 5 min
- Alcool absolu 100C° → pendant 5 min
- Xylène → 1 bain pendant 15 min
- Xylène → 1 bain pendant 15 min

NB ! hématoxyline –eosine : est la plus largement utilisée ;

L'hématoxyline : colore le noyau cellulaire et les autres structures acides telles que les parties du cytoplasme riche en ARN en bleu ;

L'eosine : colore le cytoplasme en rouge et le collagène en rose

- Montage : sur lame et lamelle et observation sous microscope ZEISS- primo star 415500-1800-000.

V. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes pré-éclamptiques est effectuée par le test « t » de Student pour les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives à * $p < 0,05$, très significatives à ** $p < 0,01$ et hautement significatives à *** $p < 0,001$.

Cette analyse est réalisée grâce à un logiciel STATISTICA, version 4.1 (STATSOFT, TULSA, OK)

I. Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le **Tableau IV**.

Les résultats obtenus montrent qu'il n'existe aucune différence significative concernant l'âge, la taille, l'indice de masse corporelle, l'âge gestationnel et la parité entre les femmes enceintes pré-éclamptiques et les femmes témoins. Par contre, la pression artérielle aussi bien diastolique que systolique est significativement augmentée chez les femmes enceintes pré-éclamptiques. Le poids de naissance et le poids du placenta sont significativement diminués chez les nouveau-nés des mères pré-éclamptiques comparés aux nouveau-nés des femmes témoins.

Les variables socioéconomiques de la population étudiée sont déterminées à partir des enquêtes et les résultats sont donnés dans le **Tableau V**.

Le niveau scolaire des femmes témoins et pré-éclamptiques est primaire, moyen ou secondaire. De plus, 18,48% des femmes témoins et 20,34% de pré-éclamptiques sont analphabètes. Chez les témoins, 31% habitent des villas, 36,50% des immeubles et 32,50% des maisons semi-collectives. En ce qui concerne les pré-éclamptiques, 20,50% habitent des villas, 39,50% des immeubles et 40% des maisons semi-collectives. L'équipement sanitaire reste adéquat pour les deux populations étudiées. La taille des ménages est dans la majorité des cas supérieure à 4 personnes par famille. La majorité des femmes des deux populations étudiées sont sans emploi. Le revenu global des deux populations est moyen dans l'ensemble, cependant 51,23% des femmes pré-éclamptiques contre 39,76% des femmes témoins ont un revenu global faible. Aussi 18,70% des femmes témoins ont un revenu global élevé contre 10,10% des femmes pré-éclamptiques.

II. Etude nutritionnelle

II.1. Consommation journalière moyenne en nutriments chez les femmes enceintes pré-éclamptiques et les femmes témoins (Tableau VI)

L'estimation de la ration alimentaire chez les femmes enceintes pré-éclamptiques et les femmes témoins est réalisée grâce aux enquêtes nutritionnelles basées sur la technique du rappel des 24 heures.

L'apport calorique total (exprimé en Kcal/jour) est diminué significativement chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins ($p < 0,01$). Ce résultat est la conséquence de la diminution des apports protéique, glucidique et lipidique chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins. En effet, une diminution très significative des apports protidiqes et glucidiques (exprimés en g) est notée chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins ($p < 0,01$).

Par ailleurs, la diminution très significative de l'apport journalier glucidique (exprimé en g) est dûe essentiellement à la diminution hautement significative des glucides complexes ($p < 0,001$) chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins.

D'autre part, la diminution de l'apport journalier en lipides (exprimé en g) est marquée par la diminution de la consommation des acides gras polyinsaturés chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins.

De plus, on note une diminution très significative de l'apport journalier en cholestérol (exprimé en mg) chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins ($p < 0,01$).

L'apport journalier en fibres (exprimé en g) est aussi significativement diminué chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$).

II.2. Apports journaliers en micronutriments des femmes enceintes pré-éclamptiques et des femmes témoins (Tableau VII)

Une diminution très significative de la consommation alimentaire en magnésium (Mg^{2+}), Phosphore (P), Potassium (K^+) et Calcium (Ca^{2+}) exprimés en (mg) est observée chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins ($p < 0,01$). L'apport en fer est aussi significativement diminué chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$).

De plus, on note une diminution hautement significative ($p < 0,001$) dans l'apport journalier en vitamine C, très significative ($p < 0,01$) pour la vitamine E et significative ($p < 0,05$) pour la vitamine A chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins. La consommation alimentaire en sodium et vitamine D ne varie pas entre les deux populations étudiées.

Tableau IV : Caractéristiques de la population étudiée

	Population Témoin	Population Pré-éclamptique
<u>Mères</u>		
Nombre	200	140
Age (ans)	27 ± 1	29 ± 2
Poids (kg)	61 ± 2	58 ± 3
Taille (cm)	159 ± 5	157 ± 6
IMC (kg/m ²)	24,30 ± 1,30	24,93 ± 1,40
Parité	3	3
PAS (mm Hg)	110 ± 2	180 ± 5*
PAD (mm Hg)	80 ± 3	110 ± 5*
Age gestationnel (semaines)	38,4 ± 0,60	37,20 ± 0,50
<u>Nouveau – nés</u>		
Nombre	200	140
Poids (g)	3860 ± 150	2750 ± 350*
Poids du placenta (g)	640 ± 25	504 ± 37*
APGAR score	9,60 ± 0,20	7,8 ± 0,60
Poids placenta/poids nouveau-né	0,16 ± 0,01	0,18 ± 0,02

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. IMC= indice de masse corporelle ; PAS = pression artérielle systolique ; PAD = pression artérielle diastolique. La comparaison des moyennes entre la population témoin et pré-éclamptique est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05

Tableau V : Conditions socio-économiques

Variables socio-économiques	Population Témoin	Population Pré-éclamptique
1- Niveau d'instruction (%)		
Analphabète	18,43	20,34
Primaire	20,75	17,56
Moyen	18,67	24,56*
Secondaire	31,54	29,78
Supérieur	10,61	7,76*
2- Habitat (%)		
Immeuble	36,50	39,50
Maison semi collective	32,50	40,00*
Villa	31,00	20,50*
Maison en ruine	0,00	0,00
Baraque	0,00	0,00
3- Equipement sanitaire (%)		
Cuisine	100,00	100,00
Salle de bain	95,00	100,00
Eau courante	85,00	75,00
4- Taille du ménage (%)		
≤ 3	20,00	27,50
≥ 4	80,00	72,50
5- Emplois de la mère (%)		
Enseignante	20,00	12,50*
Ouvrière	7,50	25,00*
Cadre moyen	12,50	17,50
Sans emploi	30,00	27,50
Etudiante	12,5	7,50*
Secrétaire	12,5	7,50*
autres	5,00	2,50*
6- Revenu global de la famille		
Faible	39,76	51,23*
Moyen	41,54	38,67
Elevé	18,7	10,1*

Chaque valeur représente le pourcentage des variables socio-économiques au sein de la population témoin et de la population pré-éclamptique étudiées.

Tableau VI : Consommation journalière moyenne des nutriments chez les femmes enceintes témoins et pré-éclamptiques.

Nutriment	Femmes Témoins	Femmes Pré éclamptiques
Apport calorique total (kcal/j)	2035 ± 127,09	1474,12 ± 47,09**
Protéines totales (g)	64,23 ± 10,71	50,23 ± 4,71**
Glucides totaux (g)	316,75 ± 60,05	210,75 ± 52,05**
Glucides simples (g)	66,80 ± 10,52	51,49 ± 14,82*
Glucides complexes (g)	222,23 ± 33,27	153,86 ± 13,27***
Lipides totaux (g)	56,8 ± 3,50	47,8 ± 2,10*
Acides gras saturés (g)	23,42 ± 6,21	21,79 ± 3,11
Acides gras mono insaturés (g)	23,40 ± 3,01	19,05 ± 3,51
Acides gras poly insaturés (g)	9,98 ± 1,19	6,98 ± 1,09*
Cholestérol (mg)	234,50 ± 30,05	172,90 ± 33,05**
Fibres (g)	27,71 ± 2,81	20,08 ± 2,24*

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes pré-éclamptiques est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01 ; ***P< 0,001.

Tableau VII : Apports en micronutriments chez les femmes enceintes témoins et pré-éclampsiques.

Micronutriments	Femmes Témoins	Femmes Pré-éclampsiques
Sodium, Na ⁺ (mg)	3496,11 ± 139,40	3501,80 ± 89,40
Magnesium, Mg ²⁺ (mg)	207,35 ± 22,09	166,51 ± 12,09**
Phosphore, P (mg)	773,01 ± 31,74	529,84 ± 31,74**
Potassium, K ⁺ (mg)	1965,62 ± 45,56	1473,32 ± 45,56**
Calcium, Ca ²⁺ (mg)	643,50 ± 58,01	381,50 ± 28,01**
Fer, fe (mg)	9,94 ± 1,07	7,01 ± 0,85*
Vitamine A (µg)	408,54 ± 52,50	343,42 ± 32,50*
Vitamine C (mg)	82,27 ± 11,22	33,07 ± 4,58***
Vitamine E (mg)	15,40 ± 0,74	10,38 ± 0,94**
Vitamine D (µg)	1,12 ± 0,47	1,17 ± 0,33

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes pré-éclampsiques est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01 ; ***P< 0,001.

II.3. Répartition énergétique des nutriments consommés chez les femmes enceintes pré-éclamptiques et les femmes témoins (Figure 7 et Tableau A1 en annexe)

La répartition de l'apport calorique journalier selon les différents nutriments montre que les calories glucidiques sont diminuées de manière hautement significative ($p < 0,001$), et que les calories lipidiques et protéiques sont diminuées très significativement ($p < 0,01$) chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins.

II.4. Proportion des nutriments consommés chez les femmes enceintes pré-éclamptiques et les femmes témoins (Figure 8 et Tableau A2 en annexe)

La consommation journalière relative (%) des principaux nutriments montre que le pourcentage des lipides ingérés est significativement augmenté alors que celui des glucides est significativement diminué ($p < 0,05$) chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins. Cependant, le pourcentage en protéines ingérées ne varie entre les deux populations étudiées.

II.5. Proportion des acides gras consommés et rapport acides gras polyinsaturés / acides gras saturés chez les femmes enceintes témoins et les pré-éclamptiques. (Figure 9 et Tableau A3 en annexe)

Le pourcentage des acides gras saturés est significativement augmenté ($p < 0,05$) dans la ration lipidique consommé chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins. Cependant, le pourcentage des acides gras polyinsaturés est diminué de manière significative ($p < 0,05$) chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins. Aucune différence significative n'est observée dans le pourcentage des acides gras monoinsaturés chez les deux populations étudiées.

Le rapport acides gras polyinsaturés / acides gras saturés est diminué significativement chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins ($0,31 \pm 0,09$ chez les pré-éclamptiques versus $0,43 \pm 0,11$ chez les témoins ; $p < 0,05$).

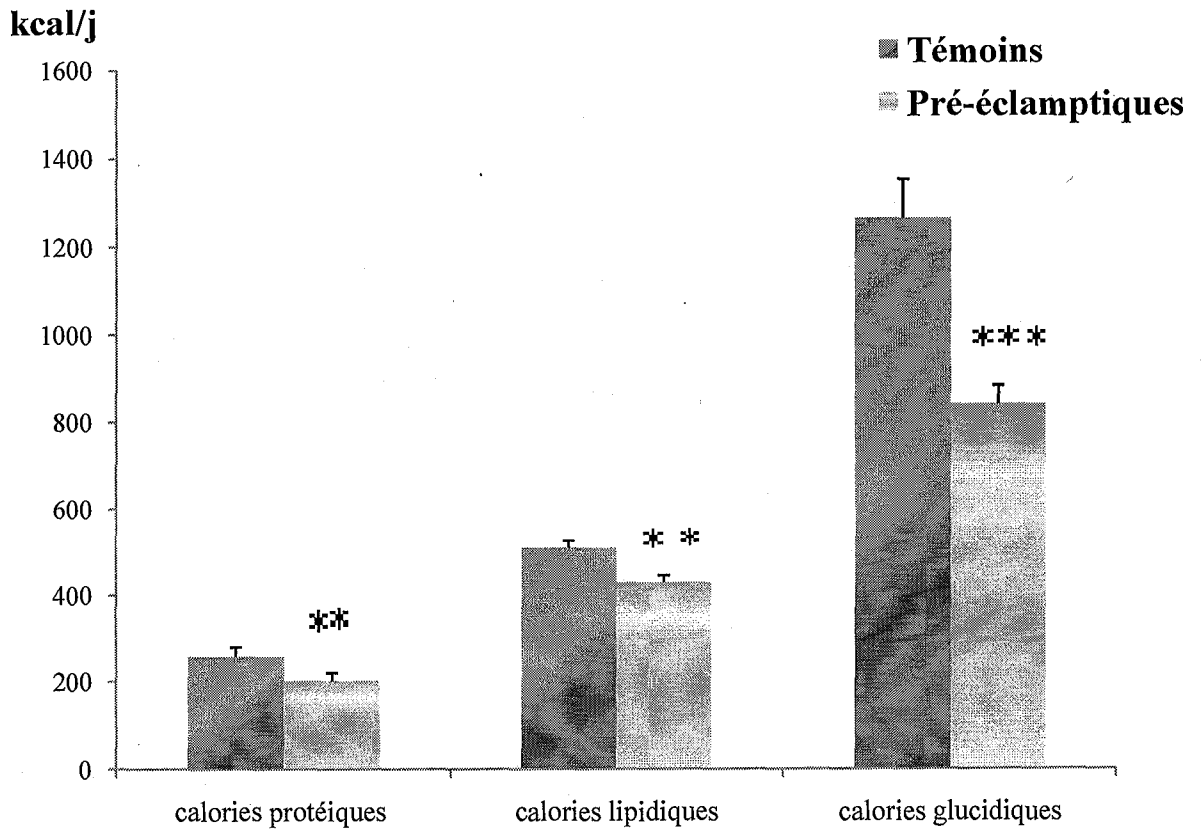
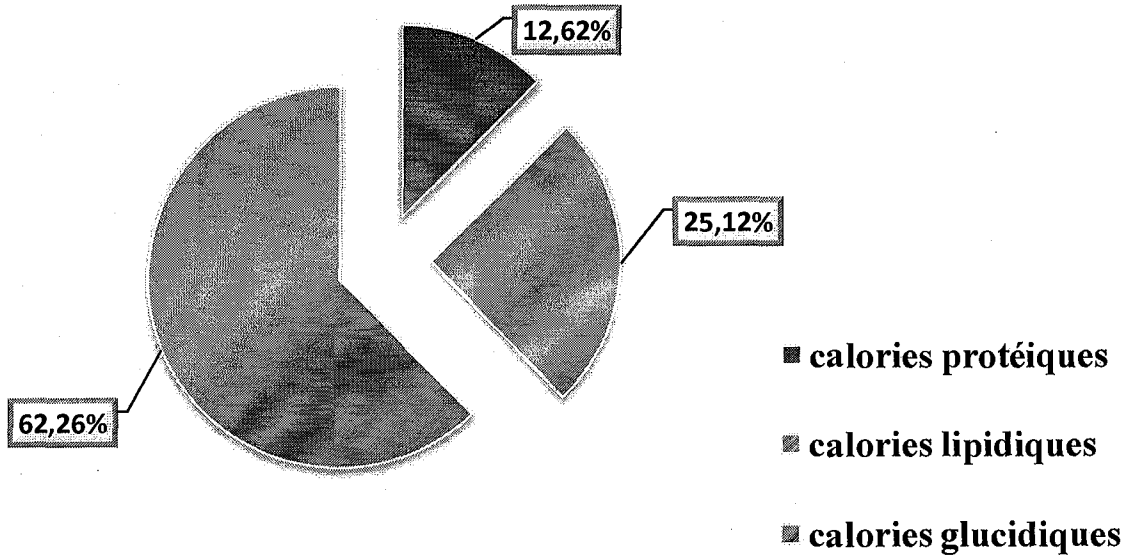


Figure 7. Répartition énergétique des nutriments consommés chez les femmes enceintes témoins et pré-éclamptiques.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques est effectuée par le test « t » de Student.

P<0,01 ; * P<0,001.

Femmes témoins



Femmes pré-éclamptiques

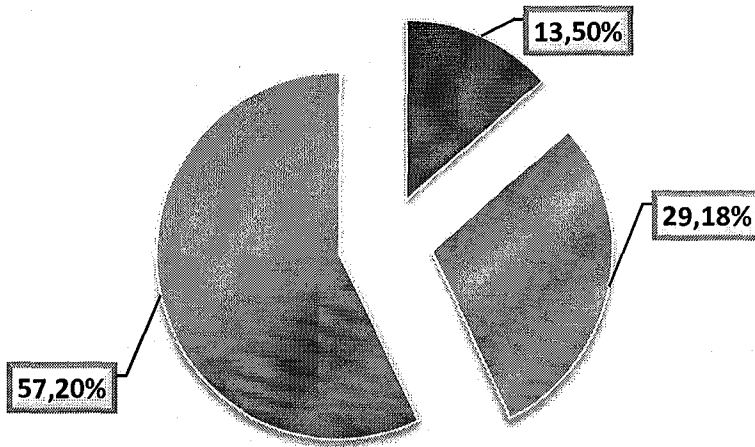
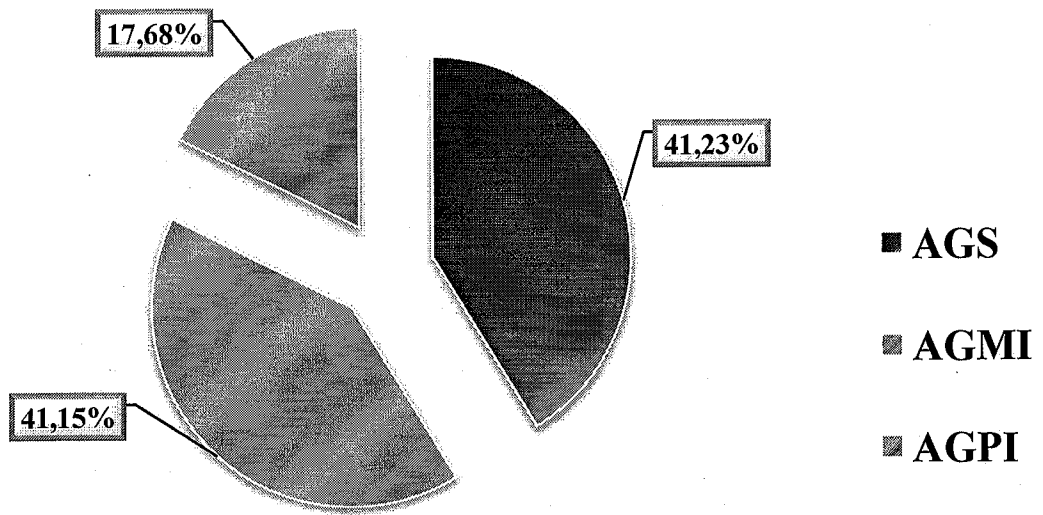


Figure 8. Proportion des nutriments consommés chez les femmes enceintes témoins et pré-éclamptiques.

Chaque valeur représente le pourcentage.

Femmes témoins



Femmes pré-éclamptiques

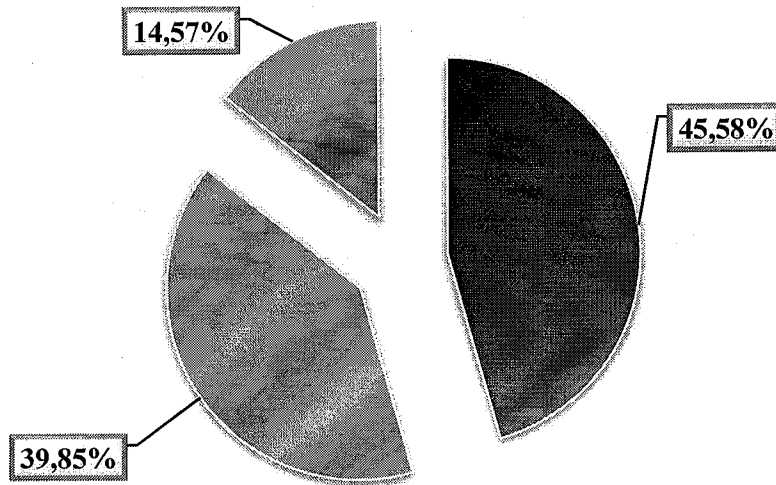


Figure 9. Proportion des acides gras consommés chez les femmes enceintes témoins et pré-éclamptiques.

Chaque valeur représente le pourcentage.

III. Etude biochimique

III.1. Teneurs sériques en protéines totales, glucose et bilirubine chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés (Figure 10 et Tableau A4 en annexe).

Les teneurs sériques en protéines totales, glucose et bilirubine ne montrent aucune différence significative entre les mères témoins et pré-éclamptiques ainsi que entre leurs nouveau-nés.

III.2. Teneurs sériques en acide urique, créatinine et urée chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés (Figure 11 et Tableau A4 en annexe).

Les teneurs sériques en acide urique (exprimé en mg/L) sont augmentées de manière très significative ($p < 0,01$) chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux témoins. Il est de même pour les teneurs en créatinine (exprimée en mg/L) et urée (exprimée en g/L) qui sont significativement augmentées ($p < 0,05$) chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux témoins.

Cependant, les teneurs sériques en acide urique, créatinine et urée ne varient pas entre les deux populations de nouveau-nés.

III.3. Teneurs en lipides et lipoprotéines des mères et des nouveau-nés.

III.3.1. Teneurs sériques en lipides chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés (Figure 12 et Tableau A5 en annexe).

Une augmentation significative des concentrations en triglycérides est notée aussi bien chez les femmes pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés, comparés à leurs témoins respectifs.

Par contre, on note une diminution des teneurs sériques en phospholipides chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins. Le même résultat est observé chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques comparés aux nouveau-nés témoins. Les concentrations sériques en cholestérol total ne varient pas entre les deux types de populations étudiées.

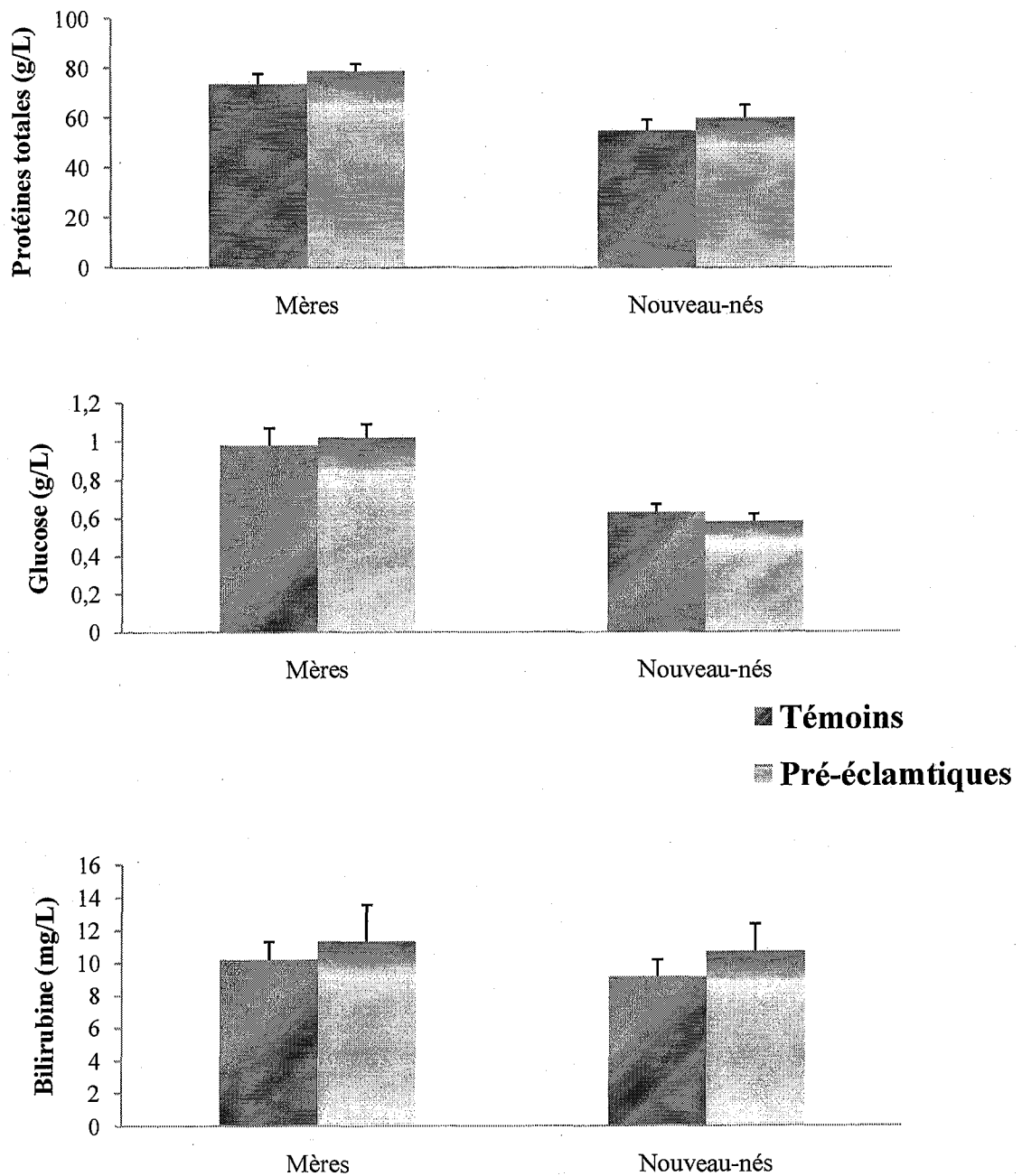


Figure 10. Teneurs sériques en protéines totales, glucose et bilirubine chez les mères témoins et pré-éclantiques et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclantiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

Aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes.

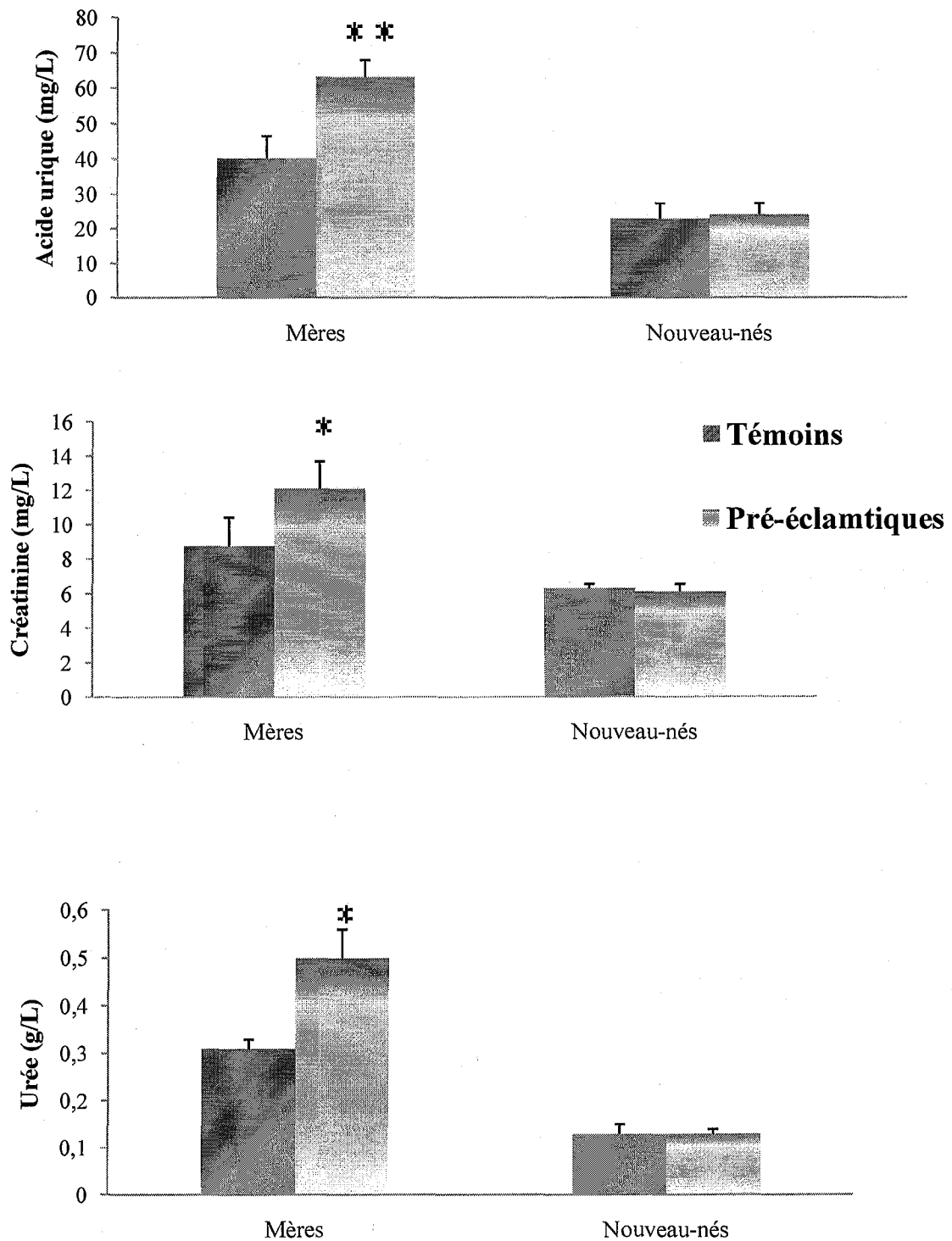


Figure 11. Teneurs sériques en acide urique, créatinine et urée chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

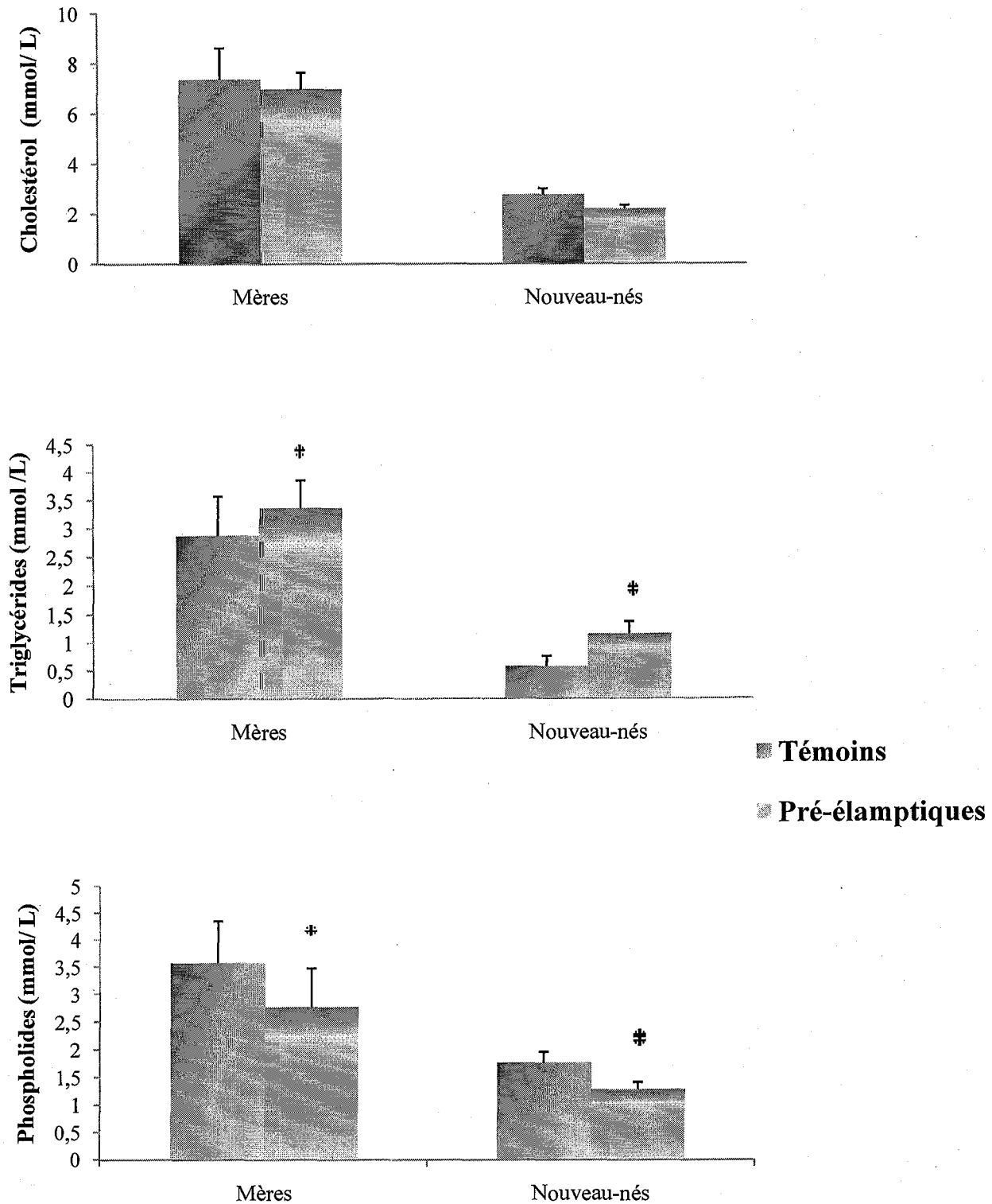


Figure 12. Teneurs sériques en lipides chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

* $P < 0,05$.

III.3.2. Teneurs en lipides des VLDL sériques chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés (Figure 13 et Tableau A5 en annexe).

Les teneurs en VLDL-triglycérides sont augmentées très significativement chez les mères pré-éclamptiques et significativement chez leurs nouveau-nées comparées à leurs témoins respectifs.

Les concentrations en VLDL-cholestérol et VLDL-phospholipides ne présentent aucune différence significative entre les deux types de population étudiés.

III.3.3. Teneurs en lipides des LDL sériques chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés (Figure 14 et Tableau A5 en annexe).

Les teneurs en lipides des LDL sériques chez les mères pré-éclamptiques ne présentent aucune différence significative comparées aux mères témoins.

Chez les nouveau-nés, les LDL-triglycérides sont augmentés significativement ($p < 0,05$) chez ceux de mères pré-éclamptiques comparés aux nouveau-nés témoins. Par contre, les concentrations en LDL-cholestérol et LDL-phospholipides ne varient pas entre les deux populations de nouveau-nés.

III.3.4. Teneurs en lipides des HDL sériques chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés (Figure 15 et Tableau A5 en annexe)

Une diminution significative des valeurs en HDL-cholestérol et HDL-phospholipides est observée chez les femmes pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés, comparés aux témoins. Cependant, les valeurs des HDL-triglycérides ne varient pas chez les populations étudiées.

III.3.5. Rapports d'athérogénécité chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés (Figure 16 et Tableau A5 en annexe).

La détermination des rapports LDL-C/HDL-C et CT/HDL-C renseigne sur le risque d'athérogénécité. En effet, les valeurs du rapport LDL-C/HDL-C sont augmentées de manière significative chez les mères pré-éclamptiques comparés aux témoins ($p < 0,05$) ; ce rapport ne varie pas chez les nouveau-nés.

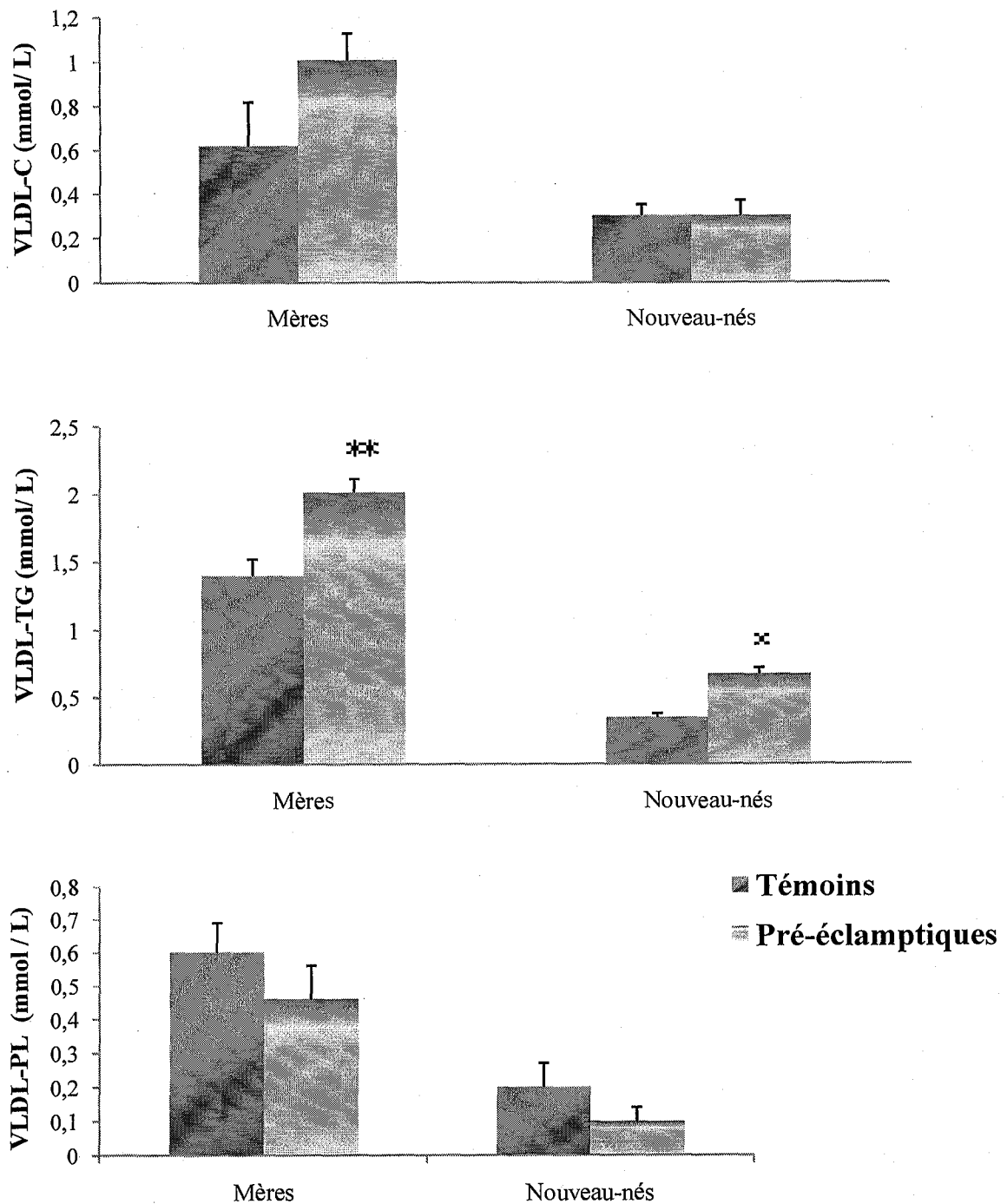


Figure 13. Teneurs en lipides des VLDL sériques chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

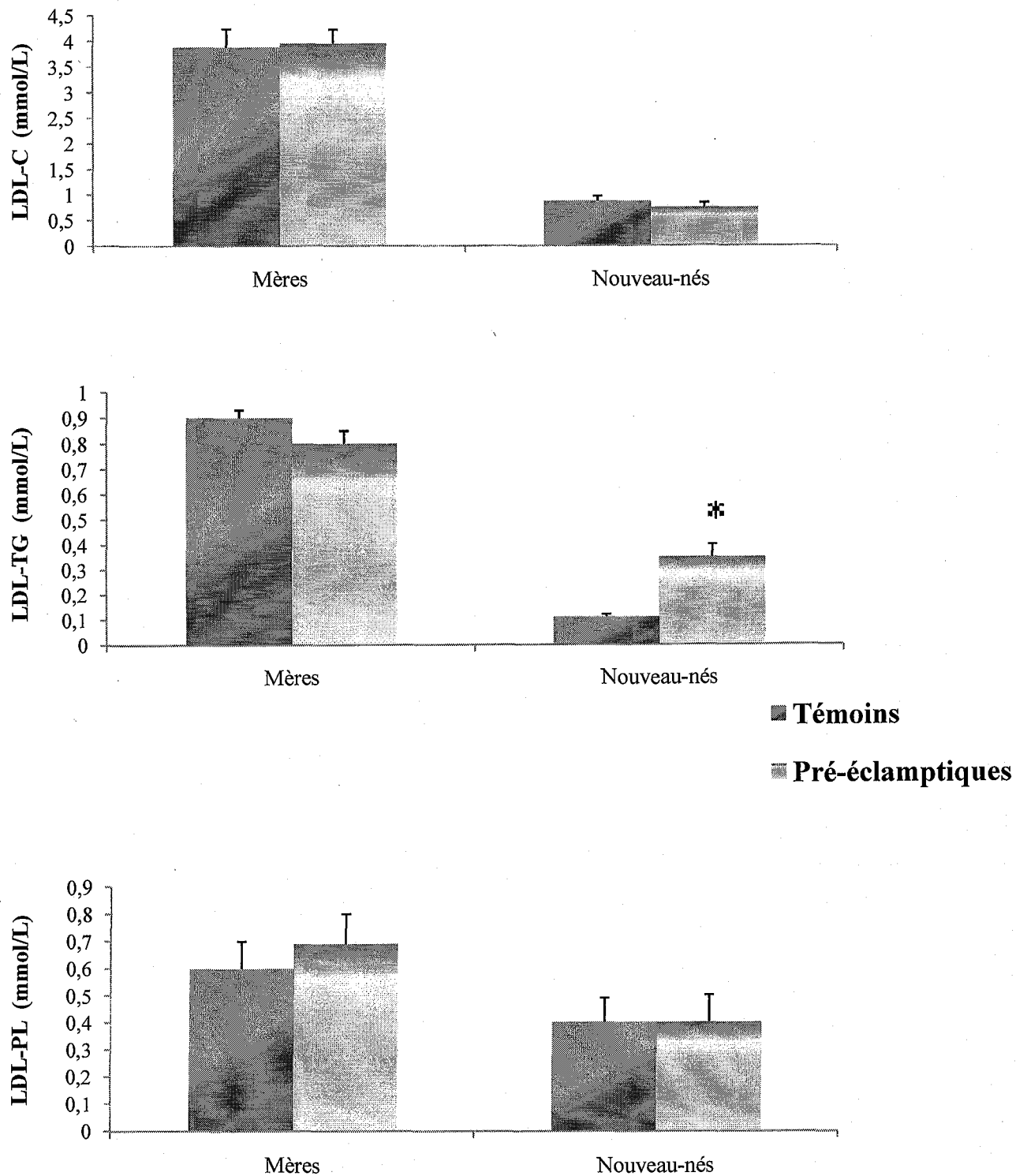


Figure 14. Teneurs en lipides des LDL sériques chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05.

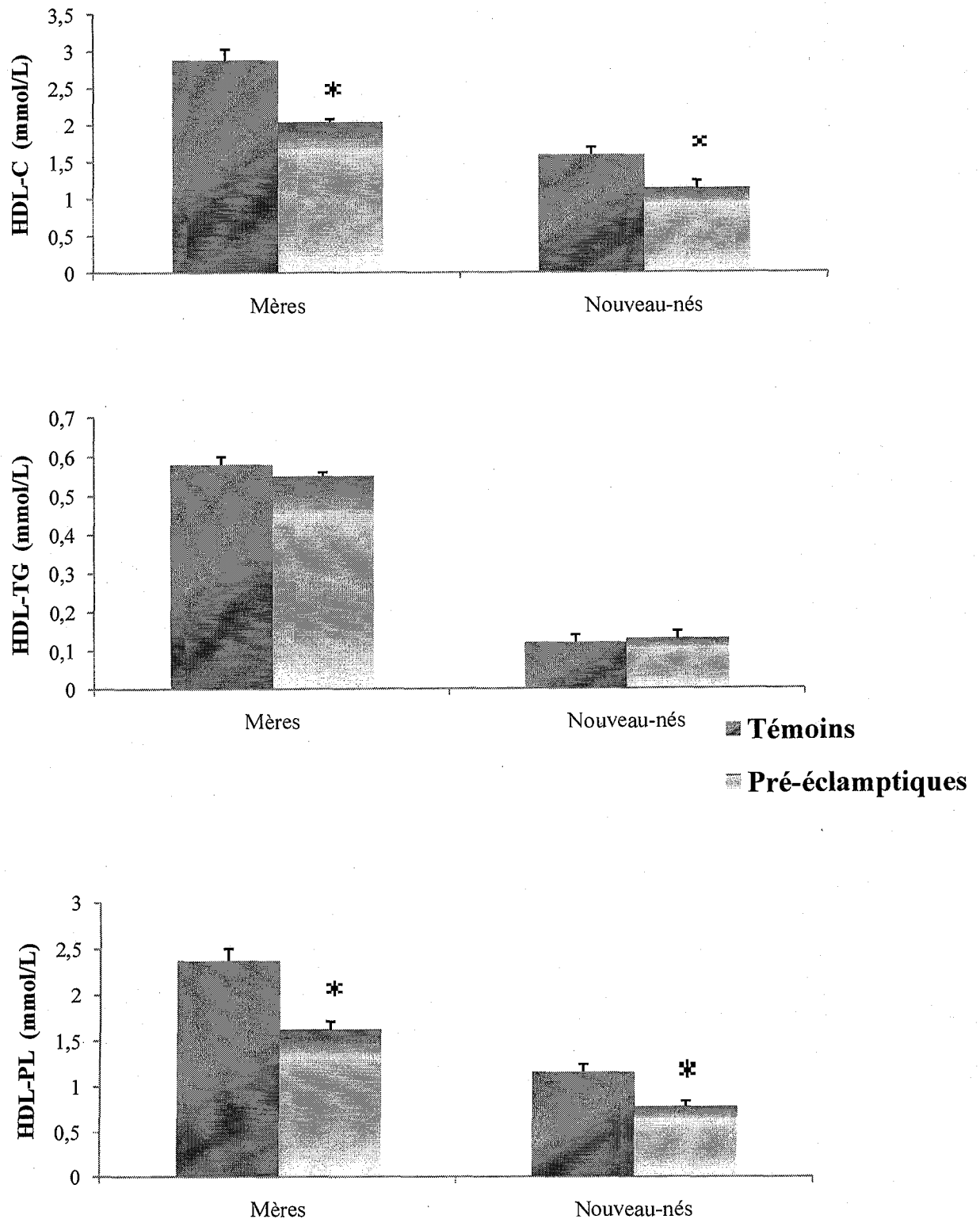


Figure 15. Teneurs en lipides des HDL sériques chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05.

Par ailleurs, les valeurs du rapport CT/HDL-C sont augmentées très significativement ($p < 0,01$) chez les mères pré-éclamptiques comparées aux mères témoins et significativement ($p < 0,05$) chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques comparés aux nouveau-nés de mères témoins.

III.4. Analyse de la composition en acides gras des triglycérides, esters de cholestérol et phospholipides sériques.

III.4.1. Composition en acide gras (% pondéral) des triglycérides sériques chez les mères et leurs nouveau-nés (Tableau VIII)

Le contenu en acides gras saturés des triglycérides sériques est significativement augmenté chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux mères témoins. Les taux des acides gras monoinsaturés ne varient pas chez les deux populations étudiées.

Les taux des acides gras polyinsaturés sont significativement diminués chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins. Cette diminution est marquée par une diminution significative de l'acide α -linoléique (18 :3n-3), arachidonique (20 :4n-6) et l'acide docosahéaénoïque (22 :6n-3), chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins. Par contre, l'acide linoléique (18 :2n-6) est significativement augmenté ($p < 0,05$) chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins.

Les rapports P/S, AGMI/AGS, C20 :4n-6/ C18 :2n-6, C22.6n-3/ C18 :3n-3 sont significativement diminués chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins.

Le contenu en acides gras saturés des triglycérides est significativement élevé chez les nouveau-nés de femmes pré-éclamptiques comparées aux nouveau-nés témoins. Les taux des acides gras monoinsaturés ne varient pas chez les deux populations de nouveau-nés étudiées.

Les taux des acides gras polyinsaturés sont significativement réduits chez les nouveau-nés de femmes pré-éclamptiques comparées aux nouveau-nés témoins. Cette diminution est due à celle de l'acide linoléique (18 :2n-6), l'acide α -linoléique (18 :3n-3), l'acide arachidonique (20 :4n-6) et l'acide docosahéaénoïque (22 :6n-3).

Les rapports P/S, AGMI/AGS, C20 :4n-6/ C18 :2n-6, C22.6n-3/ C18 :3n-3 sont significativement diminués chez les nouveau-nés de femmes pré-éclamptiques comparées aux nouveau-nés témoins.

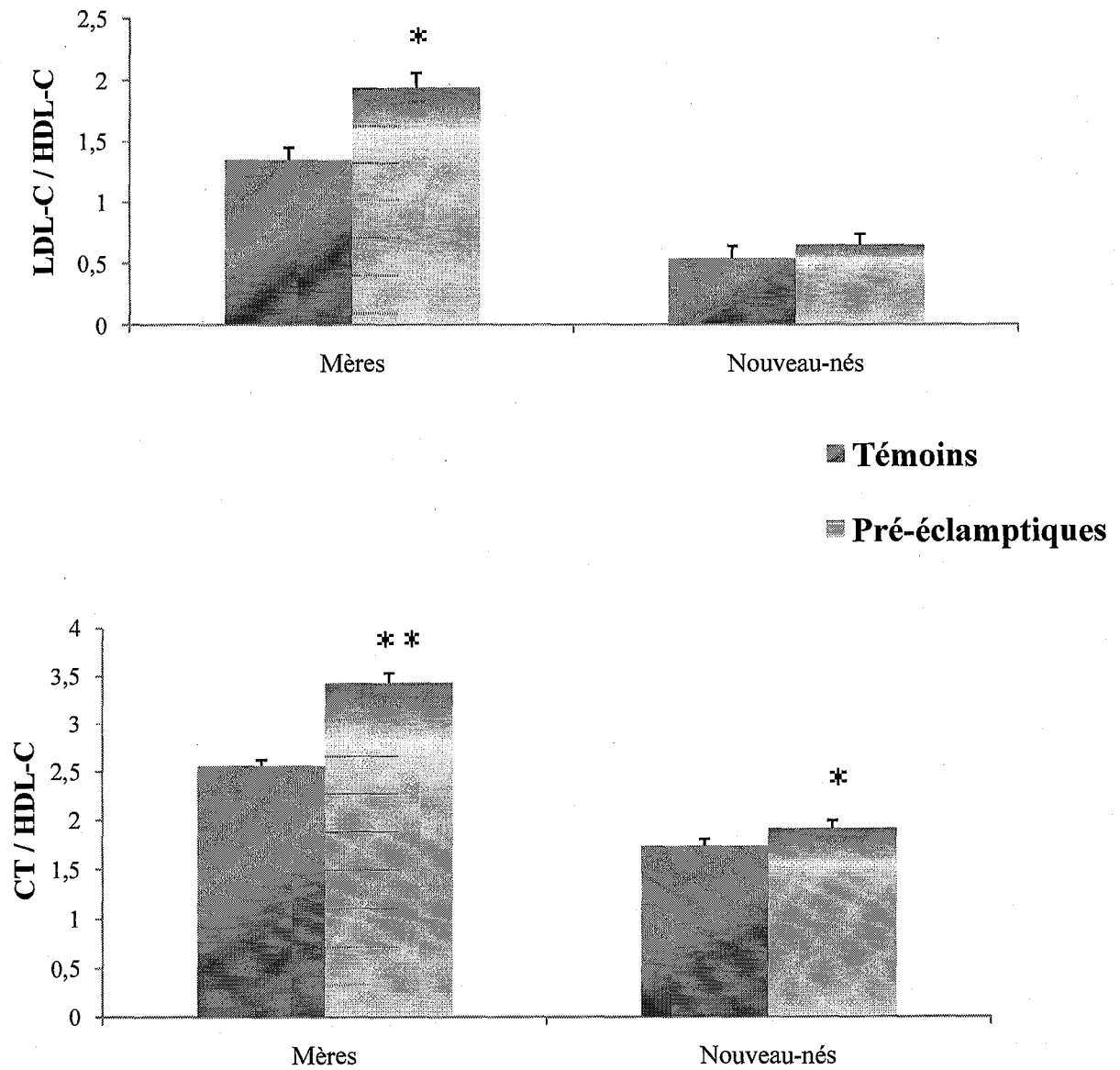


Figure 16. Rapport d'athérogénéité chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

Tableau VIII : Composition en acides gras (% pondéral) des triglycérides sériques chez les mères et leurs nouveau-nés.

TG	Population Témoin	Population Pré éclamptique
<u>Mères</u>		
Acides gras saturés	41,45 ± 1,54	47,44 ± 1,36*
Acides gras mono insaturés	23,27 ± 1,10	22,87 ± 0,74
Acides gras poly insaturés	35,28 ± 1,17	29,69 ± 0,62*
C18 :2n-6	15,13 ± 1,41	18,64 ± 0,55*
C18 :3n-3	3,18 ± 0,49	1,57 ± 0,10*
C20 :4n-6	9,89 ± 1,32	6,59 ± 0,45*
C22 :6n-3	4,50 ± 0,60	1,82 ± 0,16*
P /S	0,85 ± 0,07	0,62 ± 0,06*
AGMI/AGS	0,56 ± 0,02	0,48 ± 0,03*
C20 :4n-6/ C18 :2n-6	0,65 ± 0,02	0,35 ± 0,02*
C22 :6n-3/ C18 :3n-3	1,41 ± 0,08	1,15 ± 0,08*
<u>Nouveau-nés</u>		
Acides gras saturés	34,42 ± 0,94	40,39 ± 1,14*
Acides gras mono insaturés	25,02 ± 1,90	27,12 ± ,65
Acides gras poly insaturés	40,56 ± 0,50	32,49 ± 1,25*
C18 :2n-6	19,13 ± 0,08	16,58 ± 2,82*
C18 :3n-3	4,21 ± 0,13	2,78 ± 0,02*
C20 :4n-6	11,77 ± 0,56	8,73 ± 0,69*
C22 :6n-3	5,23 ± 0,44	3,15 ± 0,52*
P /S	0,72 ± 0,05	0,80 ± 0,04*
AGMI/AGS	0,77 ± 0,02	0,67 ± 0,02*
C20 :4n-6/ C18 :2n-6	0,61 ± 0,03	0,52 ± 0,03*
C22 :6n-3/ C18 :3n-3	1,24 ± 0,04	1,13 ± 0,05*

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05

III.4.2. Composition en acides gras (% pondéral) des esters de cholestérol sériques chez les mères et leurs nouveau-nés (Tableau IX)

Le contenu en acides gras saturés des esters de cholestérol est significativement augmenté chez les femmes pré-éclamptiques et chez leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs. Les taux des acides gras monoinsaturés ne varient pas chez les deux populations étudiées.

Les taux des acides gras polyinsaturés sont significativement diminués chez les femmes pré-éclamptiques et chez leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs. Cette diminution est marquée par une différence significative de l'acide linoléique (18 :2n-6) et de l'acide arachidonique (20 :4n-6).

Les rapports P/S, AGMI/AGS, et C20 :4n-6/ C18 :2n-6 sont significativement diminués chez les femmes pré-éclamptiques et chez leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs.

III.4.3. Composition en acides gras (% pondéral) des phospholipides sériques chez les mères et leurs nouveau-nés (Tableau X).

Le contenu en acides gras saturés des phospholipides est significativement élevé ($p < 0,05$) chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins. Les taux des acides gras monoinsaturés ne varient pas chez les deux populations étudiées.

Le pourcentage en acides gras polyinsaturés est significativement réduit chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins. Cette diminution est due à celle de l'acide linoléique (18 :2n-6) et l'acide arachidonique (20 :4n-6).

Les rapports P/S et C20 :4n-6/ C18 :2n-6 sont significativement diminués chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins.

Le profile en acides gras des phospholipides chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques est semblable à celui des nouveau-nés témoins.

Tableau IX : Composition en acides gras (% pondéral) des esters de cholestérol sériques chez les mères et leurs nouveau-nés.

EC	Population Témoin	Population Pré-éclampsique
Mères		
Acides gras saturés	32,11 ± 1,3	38,13 ± 3,14*
Acides gras mono insaturés	19,79 ± 2,45	21,68 ± 3,62
Acides gras poly insaturés	48,20 ± 2,70	40,19 ± 1,10*
C18 :2n-6	23,81 ± 1,51	20,37 ± 1,66*
C18 :3n-3	4,83 ± 1,03	5,15 ± 1,87
C20 :4n-6	12,49 ± 0,31	9,76 ± 0,88*
C22 :6n-3	3,66 ± 0,50	3,88 ± 0,63
P /S	1,50 ± 0,06	1,05 ± 0,07*
AGMI/AGS	0,61 ± 0,03	0,56 ± 0,01*
C20 :4n-6/ C18 :2n-6	0,52 ± 0,01	0,49 ± 0,02*
C22 :6n-3/ C18 :3n-3	0,75 ± 0,03	0,75 ± 0,03
Nouveau-nés		
Acides gras saturés	31,64 ± 0,82	35,69 ± 1,16*
Acides gras mono insaturés	21,48 ± 0,92	20,63 ± 1,43
Acides gras poly insaturés	46,88 ± 0,54	43,68 ± 0,95*
C18 :2n-6	25,17 ± 2,56	22,17 ± 1,19*
C18 :3n-3	7,56 ± 0,32	8,48 ± 1,14
C20 :4n-6	10,44 ± 0,17	6,24 ± 0,34*
C22 :6n-3	3,18 ± 0,33	3,55 ± 0,64
P /S	1,48 ± 0,11	1,22 ± 0,12*
AGMI/AGS	0,67 ± 0,03	0,57 ± 0,01*
C20 :4n-6/ C18 :2n-6	0,43 ± 0,02	0,28 ± 0,03*
C22 :6n-3/ C18 :3n-3	0,41 ± 0,02	0,41 ± 0,02

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclampsiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05.

Tableau X : Composition en acides gras (% pondéral) des phospholipides sériques chez les mères et leurs nouveau-nés.

PL	Population Témoin	Population Pré éclamptique
Mères		
Acides gras saturés	54,48 ± 1,02	60,01 ± 1,76*
Acides gras mono insaturés	12,18 ± 1,33	12,28 ± 0,58
Acides gras poly insaturés	33,34 ± 1,62	27,71 ± 1,36*
C18 :2n-6	16,72 ± 3,39	12,40 ± 3,93*
C18 :3n-3	2,46 ± 0,19	2,19 ± 0,21
C20 :4n-6	10,40 ± 0,32	6,94 ± 0,10*
C22 :6n-3	3,81 ± 0,46	3,45 ± 0,50
P /S	0,61 ± 0,07	0,46 ± 0,03*
AGMI/AGS	0,22 ± 0,01	0,20 ± 0,02
C20 :4n-6/ C18 :2n-6	0,62 ± 0,03	0,55 ± 0,02*
C22 :6n-3/ C18 :3n-3	1,54 ± 0,09	1,57 ± 0,11
Nouveau-nés		
Acides gras saturés	49,60 ± 1,82	50,06 ± 1,02
Acides gras mono insaturés	12,14 ± 1,91	12,61 ± 1,43
Acides gras poly insaturés	38,28 ± 1,92	37,69 ± 1,95
C18 :2n-6	18,67 ± 3,56	19,33 ± 3,19
C18 :3n-3	4,12 ± 0,62	3,84 ± 0,80
C20 :4n-6	7,74 ± 1,17	7,44 ± 1,34
C22 :6n-3	5,68 ± 0,66	5,99 ± 0,36
P /S	0,77 ± 0,03	0,75 ± 0,03
AGMI/AGS	0,24 ± 0,01	0,25 ± 0,01
C20 :4n-6/ C18 :2n-6	0,41 ± 0,06	0,38 ± 0,08
C22 :6n-3/ C18 :3n-3	1,37 ± 0,31	1,55 ± 0,22

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05.

IV. Activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT, EC 2.3.1.43), teneurs sériques en apo AI et rapport cholestérol estérifié / cholestérol libre (EC/CL) chez les mères et leurs nouveau-nés (Figure 17 et Tableau A6 en annexe).

L'activité LCAT (exprimé en $\text{nmol.ml}^{-1}.\text{h}^{-1}$ de sérum) est diminuée de manière très significative chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins. Les teneurs en apo A-1 sérique, cofacteur activateur de la LCAT, sont significativement diminuées chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux témoins. Le rapport EC/CL est significativement diminué chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins.

Les mêmes variations sont observées chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques comparés aux nouveau-nés témoins.

V. Marqueurs du statut oxydant /antioxydant chez les mères et leurs nouveau-nés.

V.1. Teneurs plasmatiques en vitamine A, E et C chez les mères et leurs nouveau-nés (Figure 18 et Tableau A7 en annexe)

Les teneurs plasmatiques en vitamine A, E et C sont significativement diminuées chez les femmes pré-éclamptiques et chez leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs.

V.2. Pouvoir antioxydant total (ORAC) chez les mères et leurs nouveau-nés (Figure 18 et Tableau A7 en annexe)

L'ORAC (oxygène radical absorbance capacité) traduit le pouvoir antioxydant total du plasma. L'ORAC est significativement diminué chez les femmes pré-éclamptiques et chez leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs

V.3. Activité enzymatique antioxydante de la catalase CAT, de la Superoxyde dismutase SOD, de la glutathion réductase GLUTR et de glutathion peroxydase GLUTpx des mères et leurs nouveau-nés (Figure 19 et Tableau A7 en annexe)

Les activités de la catalase et de la superoxyde dismutase sont significativement faibles chez les femmes pré-éclamptiques et chez leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs.

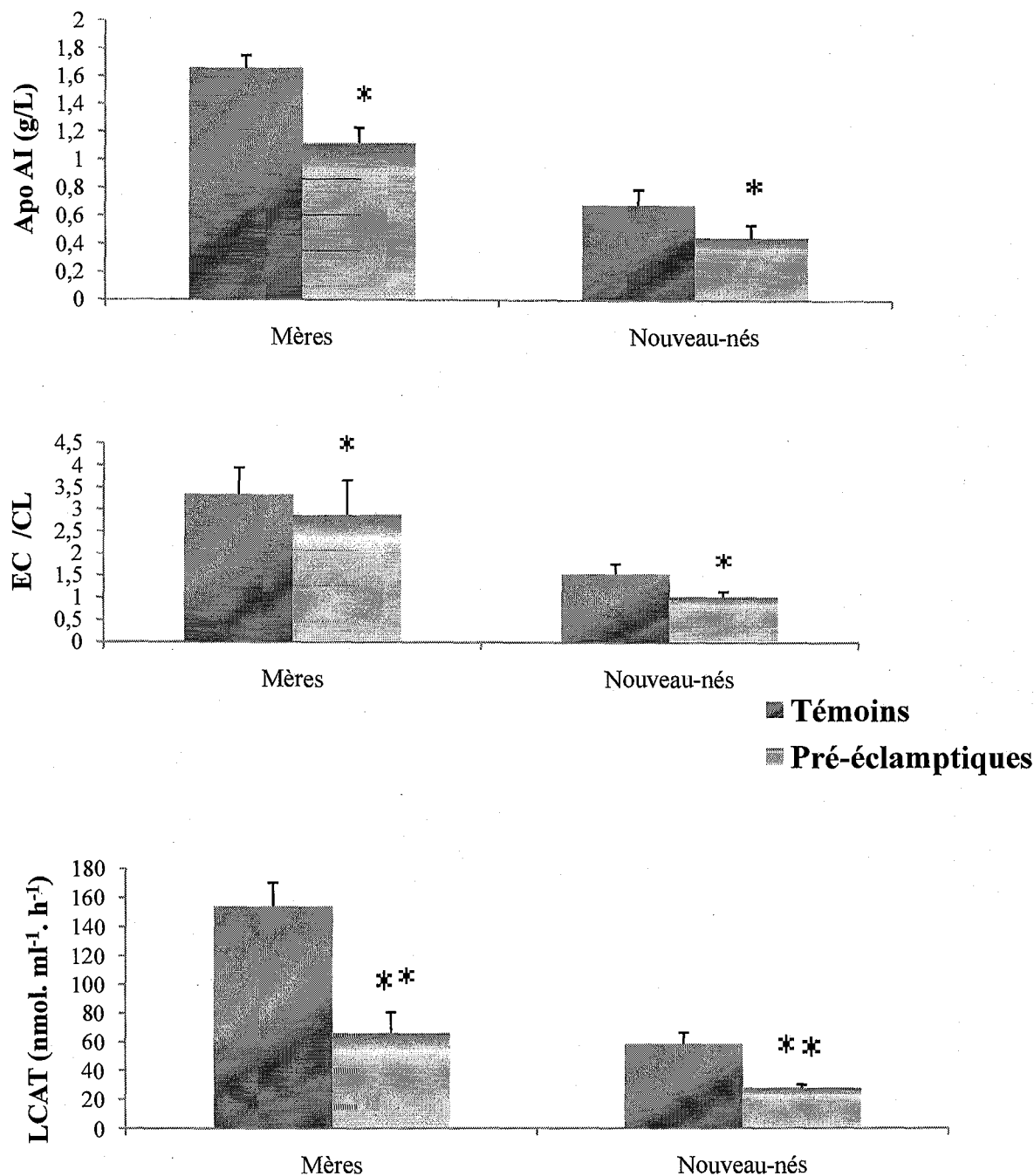


Figure 17. Activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT, EC 2.3.1.43), teneurs sériques en apo AI et rapport cholestérol estérifié / cholestérol libre (EC/CL) chez les mères et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01

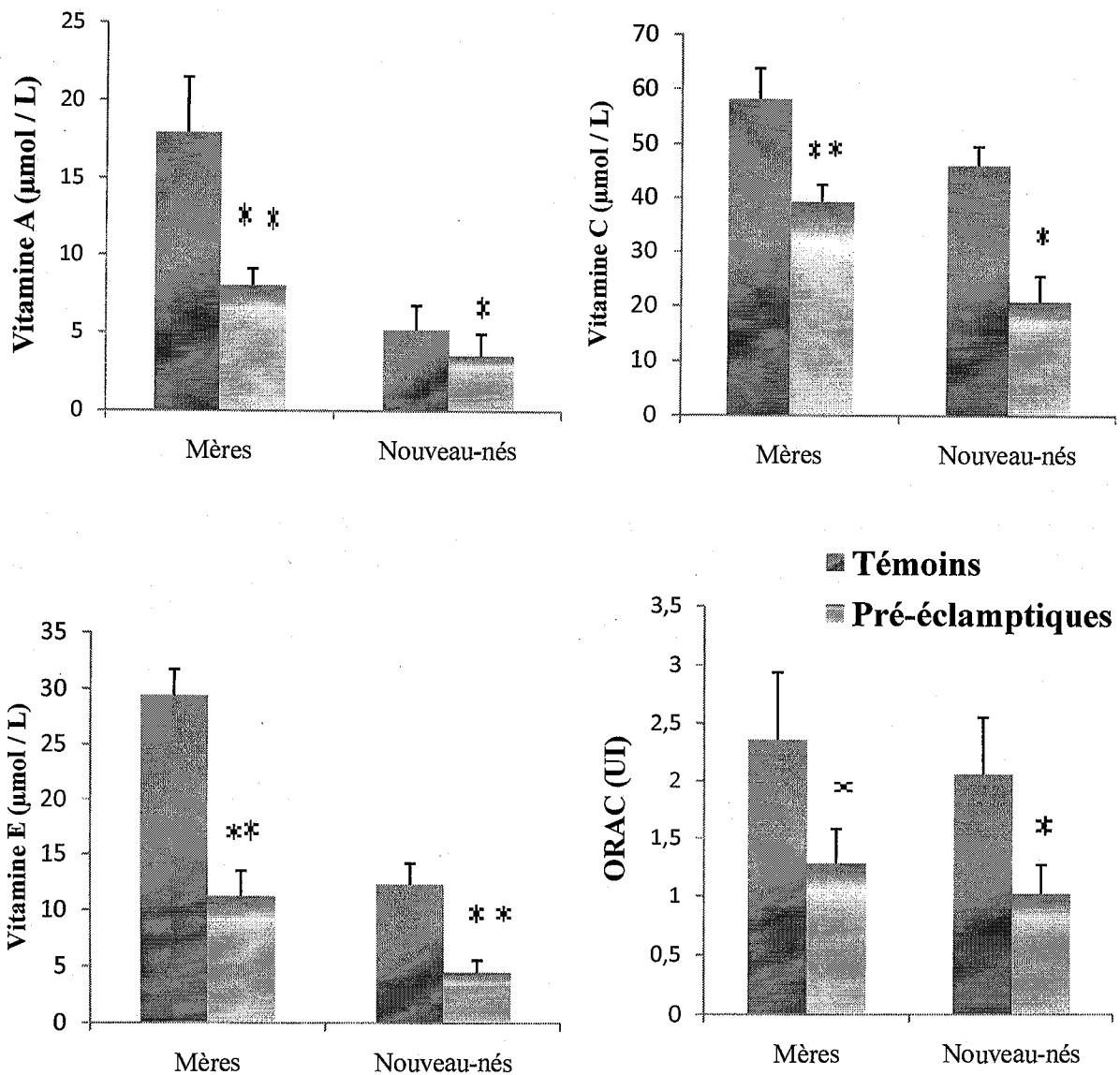


Figure 18. Teneurs plasmatiques en vitamines A, C, E et pouvoir antioxydant total (ORAC) chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. UI = unité internationale. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

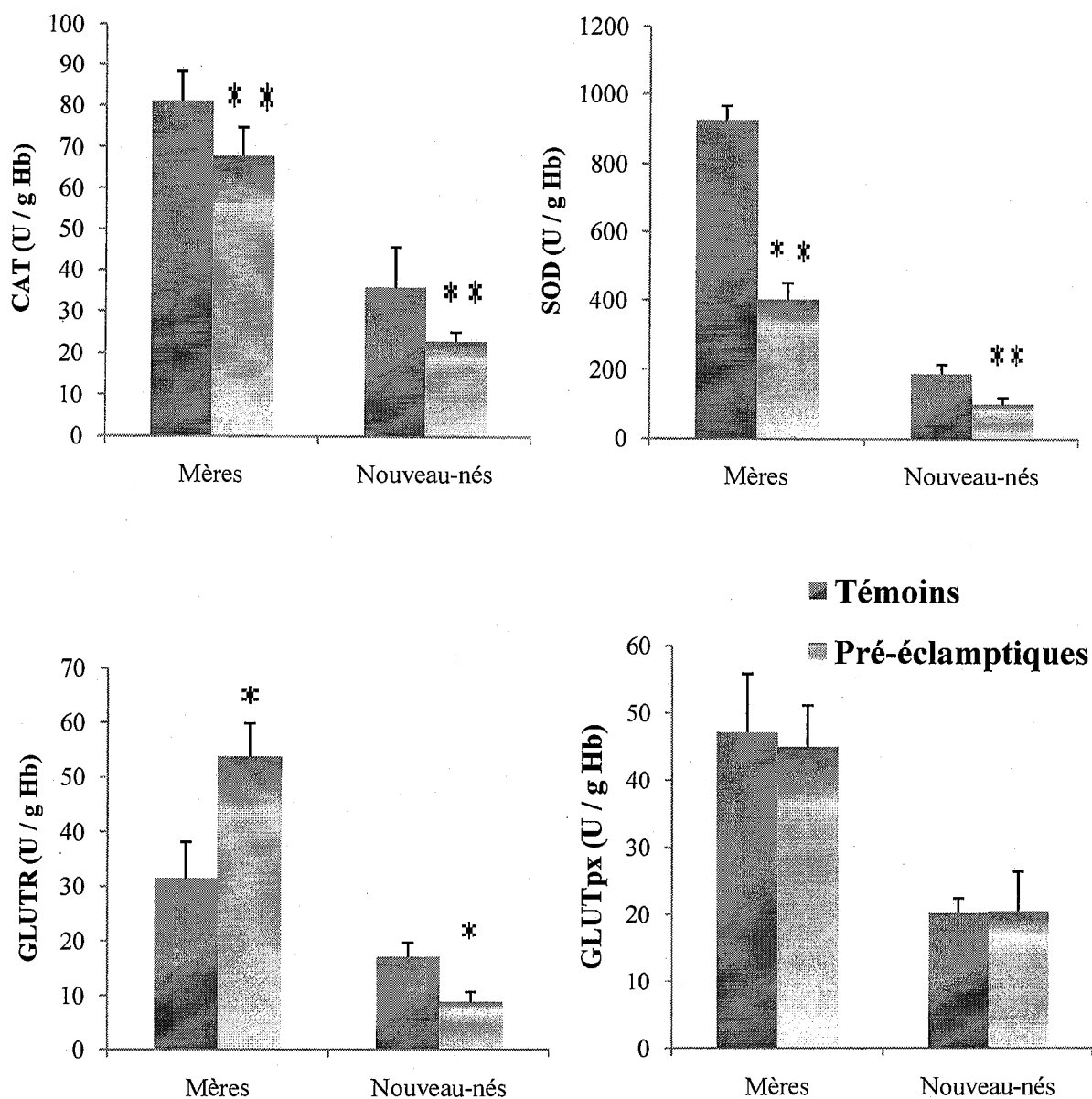


Figure 19. Activités enzymatiques érythrocytaire antioxydantes chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. CAT = catalase ; SOD = superoxyde dismutase ; GLUTR = glutathion réductase ; GLUTpx = glutathion peroxydase. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

L'activité de la glutathion réductase montre une augmentation significative chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins, et une diminution significative chez leurs nouveau-nés comparés aux nouveau-nés témoins.

L'activité de la glutathion peroxydase est similaire dans les deux groupes étudiés (mères et nouveau-nés).

V.4. Teneurs plasmatiques en minéraux et oligoéléments chez les mères et leurs nouveau-nés.

V.4.1. Teneurs plasmatiques en minéraux (Na^+ , K^+ , P et Ca^{2+}) chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés (Figure 20 et Tableau A8 en annexe).

Les teneurs plasmatiques en sodium sont augmentées de manière très significative chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins, par contre, chez leurs nouveau-nés, elles sont très diminuées ($p < 0,01$) comparées aux nouveau-nés témoins.

Les teneurs en potassium sont significativement diminuées aussi bien chez les mères pré-éclamptiques que chez leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs.

Les teneurs plasmatiques en calcium et en phosphore sont similaires chez les deux types de populations étudiées.

V.4.2. Teneurs plasmatiques en oligominéraux (Cu et Zn) chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés (Figure 21 et Tableau A8 en annexe).

Les teneurs plasmatiques en zinc sont significativement diminuées chez les mères pré-éclamptiques et chez leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs. Cependant, les teneurs plasmatiques en cuivre ne varient pas entre les populations étudiées.

V.5. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde, en hydroperoxydes et en protéines carbonylées chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés (Figure 22 et Tableau A9 en annexe).

Les teneurs plasmatiques en malondialdéhyde (MDA) ne montrent aucune différence significative entre les femmes pré-éclamptiques et leurs témoins. Cependant, les nouveau-nés de

mères pré-éclamptiques présentent des valeurs élevées en MDA plasmatique ($p < 0,001$) comparés aux nouveau-nés témoins.

Les teneurs érythrocytaires en MDA sont augmentées significativement chez les mères pré-éclamptiques et chez leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs.

De plus, les teneurs plasmatiques et érythrocytaires en hydroperoxydes et en protéines carbonylées présentent une augmentation significative chez les femmes pré-éclamptiques et chez leurs nouveau-nés par rapport à leurs témoins respectifs.

V.6. Oxydation *in vitro* des lipoprotéines totales chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés (Figure 23 et Tableau A10 en annexe).

Aucune différence significative n'est observée au niveau des taux plasmatiques initiaux des diènes conjugués chez les femmes pré-éclamptiques et chez leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs.

Après oxydation *in vitro* des lipoprotéines plasmatiques par le CuSO_4 et H_2O_2 (générateur des radicaux libres), leurs teneurs en diènes conjugués augmentent de manière très significative dans le milieu d'incubation chez tous les groupes étudiés. Les teneurs maximales en diènes conjugués sont très augmentées ($p < 0,01$) chez les femmes pré-éclamptiques et chez leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs.

Le temps Lag représente le début de l'oxydation des lipoprotéines *in vitro*, et donc reflète la protection que possède le plasma pour résister aux attaques radicalaires. Ce temps Lag est significativement diminué chez les femmes pré-éclamptiques et très significativement diminué chez leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs. Cependant, le temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale des lipoprotéines *in vitro* (T max) est similaire entre les populations étudiées.

En revanche, le taux d'oxydation (exprimé en $\mu\text{mol/L/min}$) est significativement augmenté chez les femmes pré-éclamptiques et chez leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs.

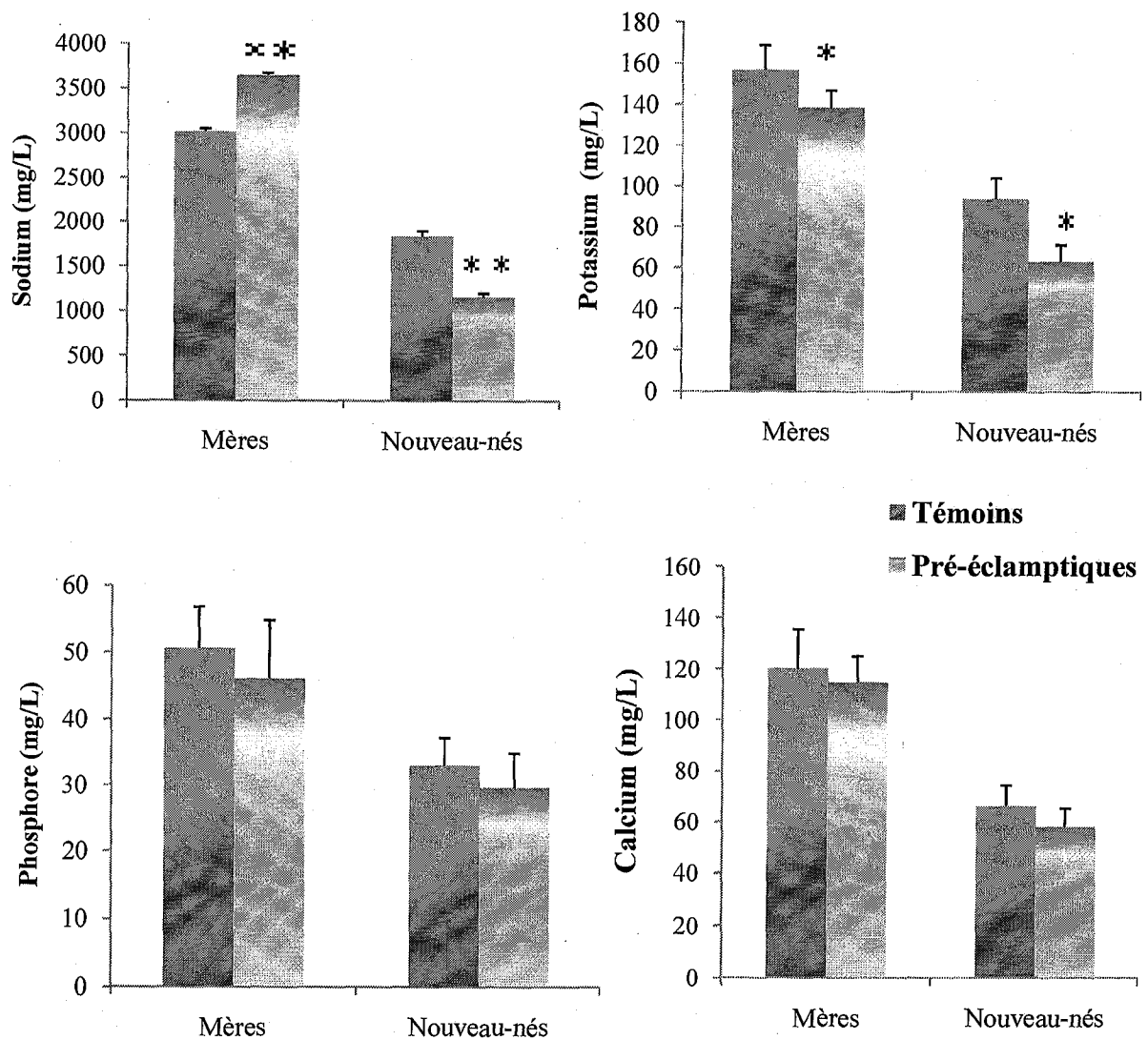


Figure 20. Teneurs plasmatiques en minéraux (Na^+ , K^+ , P et Ca^{2+}) chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

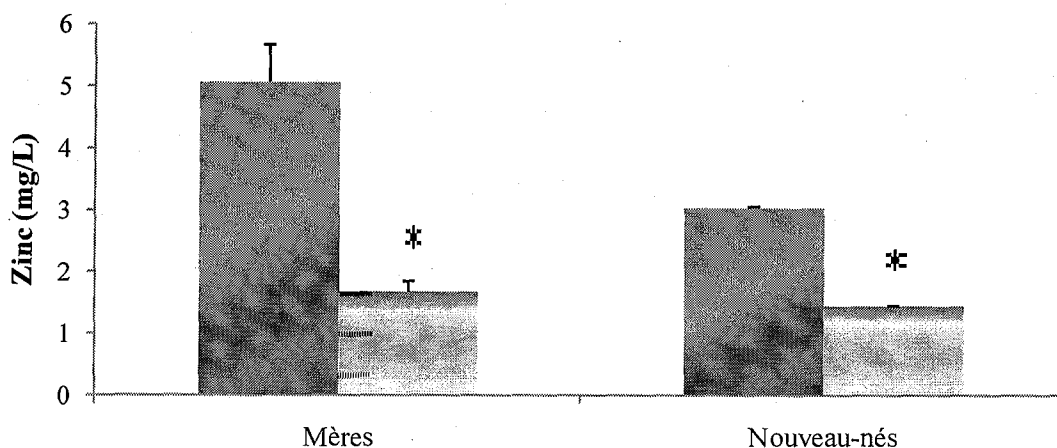
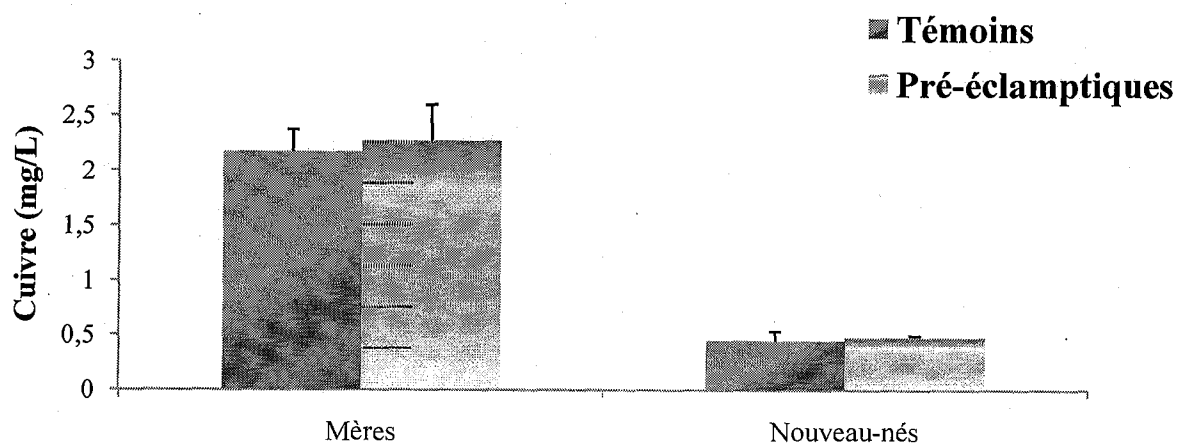
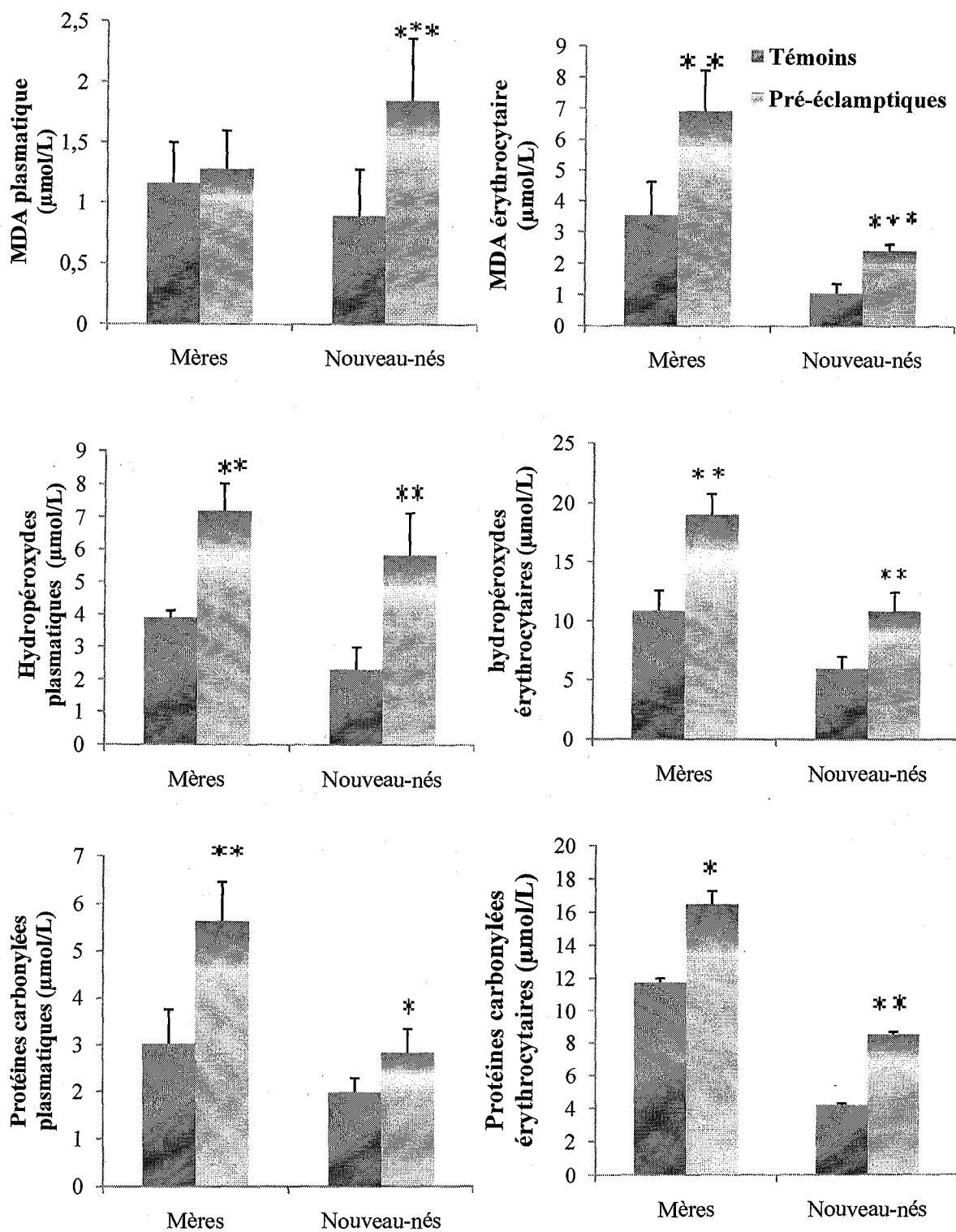


Figure 21. Teneurs plasmatiques en oligominéraux (Cu et Zn) chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05.



Figure

22. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde, en hydroperoxydes et en protéines carbonylées chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. MDA= malondialdéhyde. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques est effectuée par le test « t » de Student.

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

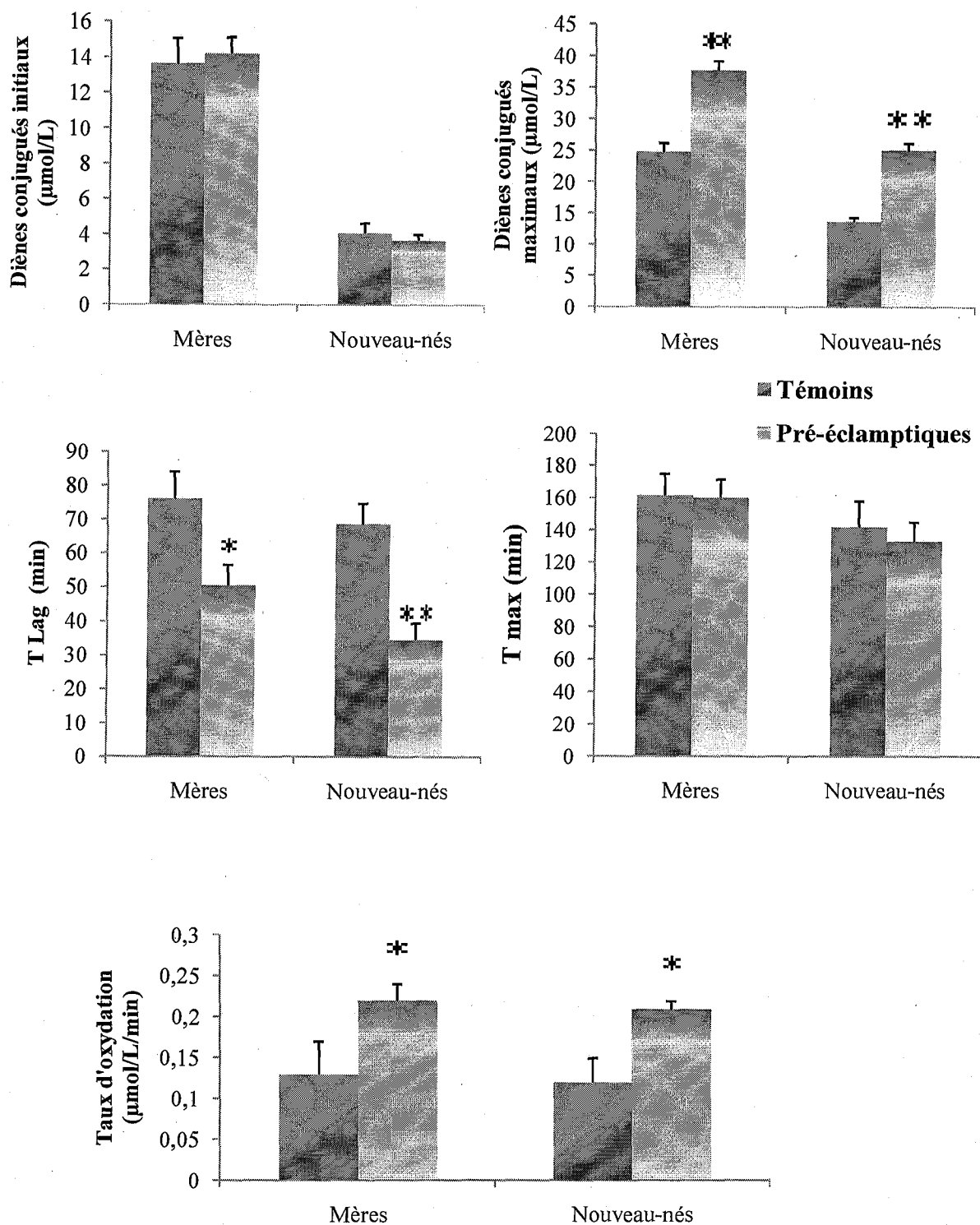


Figure 23. Oxydation *in vitro* des lipoprotéines totales chez les mères témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. T lag= temps en minutes correspondant au début de l'oxydation des lipoprotéines ; T max= temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale des lipoprotéines *in vitro* ; taux d'oxydation= (diènes conjugués max - diènes conjugués initiaux)/(T max - T Lag). La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

VI. Teneurs en protéines totales, en lipides et activité de la lipoprotéine lipase (LPL) du placenta des mères témoins et pré éclamptiques (Figure 24 et 25 et Tableau A11 en annexe).

VI.1. Teneurs en lipides du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques (Figure 24 et Tableau A11 en annexe).

Une diminution des teneurs en triglycérides, cholestérol et phospholipides placentaires est notée chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux témoins

VI.2. Teneurs en protéines totales et activité de la lipoprotéine lipase (LPL) du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques (Figure 25 et Tableau A11 en annexe).

Les teneurs en protéines placentaires sont significativement diminuées chez les mères pré-éclamptiques comparées aux mères témoins. De plus, l'activité de la lipoprotéine lipase placentaire (exprimée en nmol/min/mg protéine) est significativement augmentée chez les mères pré-éclamptiques comparées aux témoins.

VII. Composition en acides gras des triglycérides, phospholipides et esters de cholestérol du placenta (exprimé en % pondéral).

VII.1. Composition en acides gras (% pondéral) des triglycérides placentaires chez les mères témoins et pré-éclamptiques (Tableau XI).

Le contenu en acides gras saturés des triglycérides placentaires est augmenté significativement chez les mères pré-éclamptiques comparées aux mères témoins. Par contre, les taux des acides gras monoinsaturés et des acides gras polyinsaturés sont significativement diminués chez les mères pré-éclamptiques comparées aux mères témoins. La diminution de ces derniers est marquée par une différence significative de l'acide linoléique 18 :2n-6, l'acide arachidonique 20 :4n-6 et l'acide docosahéxaénoïque 22 :6n-3.

Les rapports P/S, AGMI/AGS et C22 :6n-3/ C18 :3n-3 sont significativement diminuées au niveau des triglycérides placentaires chez les mères pré-éclamptiques comparées aux mères témoins.

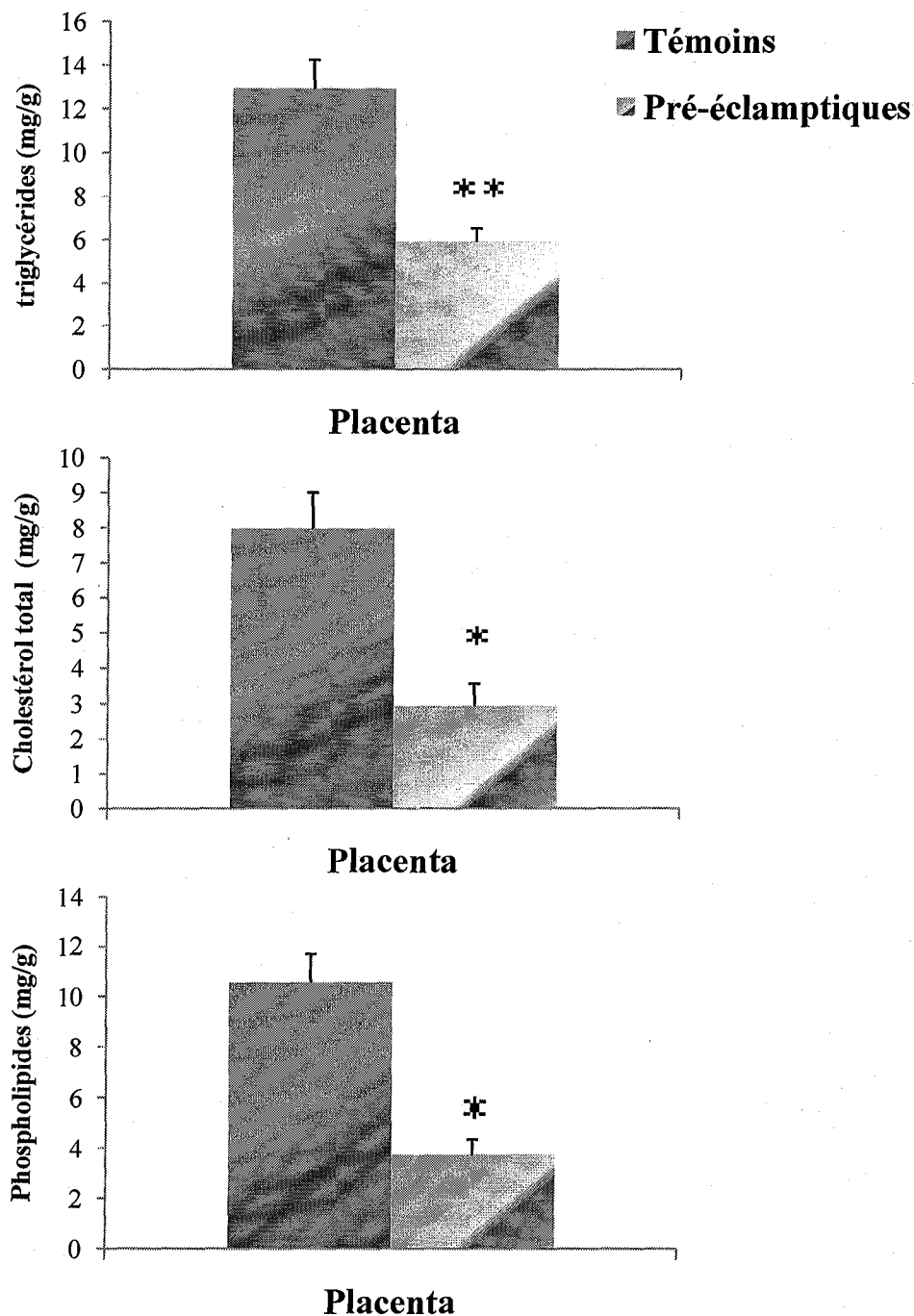


Figure 24. Teneurs en lipides du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques est effectuée par le test « t » de Student.

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

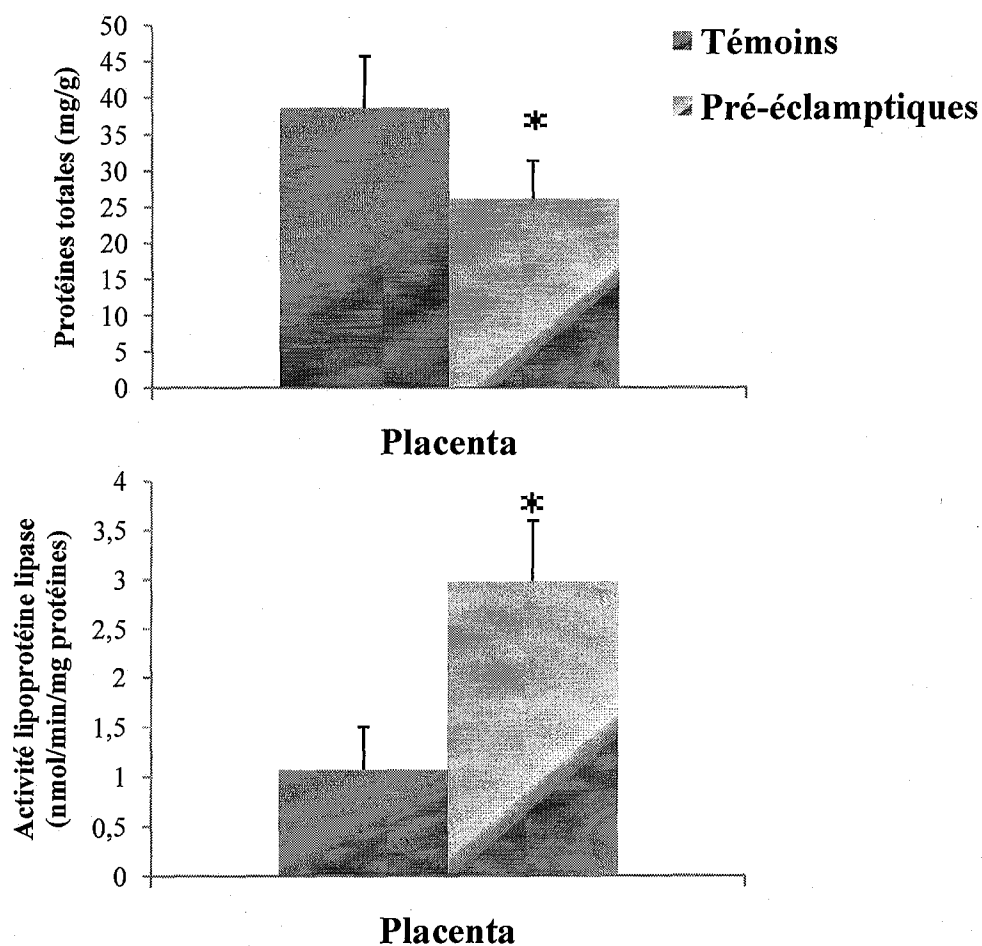


Figure 25. Teneurs en protéines totales et activité de la lipoprotéine lipase (LPL) du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques est effectuée par le test « t » de Student.

* $P < 0,05$.

VII.2. Composition en acides gras (% pondéral) des phospholipides placentaires chez les mères et leurs nouveau-nés (Tableau XII).

Le contenu en acides gras saturés, monoinsaturés et polyinsaturés est similaire au niveau des phospholipides placentaires des deux populations étudiées.

La détermination des rapports P/S, AGMI/AGS, C20 :4n-6/ C18 :2n-6 et C22 :6n-3/ C18 :3n-3 montre des valeurs similaires chez des deux populations étudiées.

VII.3. Composition en acides gras (% pondéral) des esters de cholestérol placentaires chez les mères témoins et pré-éclamptiques (Tableau XIII).

Les contenus en acides gras saturés et monoinsaturés des esters de cholestérol sont similaires chez les mères pré-éclamptiques et les mères témoins. Cependant, le contenu en acides gras polyinsaturés est significativement diminué. Cette diminution est marquée par une baisse significative des taux en acide gras linoléique (18 :2n-6) et l'acide gras arachidonique (20 :4n-6) chez les mères pré-éclamptiques comparées aux mères témoins.

Seul le rapport P/S est significativement diminué chez les mères pré-éclamptiques comparées aux mères témoins.

VIII. Marqueurs du statut oxydant / antioxydant du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques (Figure 26 et 27 et Tableau A12 en annexe).

VIII.1. Marqueurs du statut antioxydant (vitamine C, catalase et superoxyde dismutase) du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques (Figure 26 et Tableau A12 en annexe).

Au niveau du placenta des mères pré-éclamptiques, les teneurs en vitamine C sont significativement diminuées comparées aux valeurs des témoins ($p < 0,01$).

Tableau XI : Composition en acides gras (% pondéral) des triglycérides placentaires chez les mères témoins et pré-éclampsiques.

	Femmes Témoins	Femmes Pré-éclampsiques
Acides gras saturés	46,34 ± 3,59	54,54 ± 2,62*
Acides gras mono insaturés	21,12 ± 3,13	17,57 ± 3,54*
Acides gras poly insaturés	32,54 ± 2,14	27,89 ± 2,54*
C18 :2n-6	14,83 ± 1,31	10,74 ± 0,80**
C18 :3n-3	4,93 ± 0,62	5,21 ± 0,10
C20 :4n-6	8,21 ± 0,86	6,62 ± 0,39*
C22: 6n-3	4,21 ± 0,12	3,87 ± 0,08*
P /S	0,70 ± 0,03	0,51 ± 0,03*
AGMI/AGS	0,45 ± 0,02	0,32 ± 0,04*
C20 :4n-6/ C18 :2n-6	0,55 ± 0,06	0,61 ± 0,06
C22.6n-3/ C18 :3n-3	0,85 ± 0,02	0,74 ± 0,01*

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclampsiques est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

Tableau XII : Composition en acides gras (% pondéral) des phospholipides placentaires chez les mères témoins et pré-éclamptiques.

	Femmes Témoins	Femmes Pré-éclamptiques
Acides gras saturés	43,37 ± 5,59	44,41 ± 2,26
Acides gras mono insaturés	22,72 ± 1,13	21,50 ± 2,21
Acides gras poly insaturés	33,90 ± 2,14	33,19 ± 2,54
C18 :2n-6	10,58 ± 1,66	10,54 ± 1,80
C18 :3n-3	3,68 ± 0,94	4,41 ± 1,10
C20 :4n-6	15,87 ± 2,76	16,33 ± 3,32
C22: 6n-3	1,98 ± 0,11	1,92 ± 0,16
P /S	0,78 ± 0,11	0,74 ± 0,12
AGMI/AGS	0,52 ± 0,02	0,48 ± 0,02
C20 :4n-6/ C18 :2n-6	1,50 ± 0,09	1,54 ± 0,11
C22.6n-3/ C18 :3n-3	0,53 ± 0,08	0,43 ± 0,07

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05.

Tableau XIII : Composition en acides gras (% pondéral) des esters de cholestérol placentaires chez les mères témoins et pré-éclamptiques.

	Femmes Témoins	Femmes Pré-éclamptiques
Acides gras saturés	42,04 ± 3,59	41,95 ± 4,12
Acides gras mono insaturés	26,78 ± 2,38	28,89 ± 4,64
Acides gras poly insaturés	31,18 ± 2,14	28,17 ± 2,34*
C18 :2n-6	10,45 ± 0,82	8,64 ± 0,98*
C18 :3n-3	4,24 ± 0,81	4,32 ± 1,17
C20 :4n-6	11,70 ± 1,86	9,62 ± 0,60*
C22: 6n-3	3,92 ± 0,84	4,56 ± 0,92
P /S	0,74 ± 0,04	0,67 ± 0,05*
AGMI/AGS	0,63 ± 0,06	0,68 ± 0,08
C20 :4n-6/ C18 :2n-6	1,12 ± 0,32	1,11 ± 0,22
C22.6n-3/ C18 :3n-3	1,18 ± 0,05	1,05 ± 0,06

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05.

L'activité de la catalase placentaire ne varie pas entre les deux populations étudiées, alors que celle de la superoxyde dismutase est significativement augmentée chez les mères pré-éclamptiques comparées aux mères témoins ($p < 0,05$).

VIII.2. Marqueurs du statut oxydant (hydropéroxydes, malondialdéhyde et protéines carbonylées) du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques (Figure 27 et Tableau A12 en annexe).

Les teneurs en hydropéroxydes du placenta sont significativement diminuées alors que celles en malondialdéhyde placentaire sont augmentées chez les mères pré-éclamptiques comparées aux mères témoins.

Aucune différence n'est notée concernant les teneurs en protéines carbonylées du placenta entre les deux groupes.

IX. Etude macroscopique et histologique du placenta

IX.1. Etude macroscopique

L'examen macroscopique du placenta montre certaines anomalies :

- La face dirigée vers la mère (face maternelle) directement liée à la paroi de l'utérus : 15 à 20cm, de légers renflements, les cotylédons (Figure 28) sont constitués d'une mince couche de caduque basilaire recouvrant la coque cytotrophoblastique. Les sillons séparant les cotylédons correspondent aux septa inter cotylédonaires. Cette zone comprend la plaque basale qui est le résultat d'une transformation de la muqueuse de l'utérus (couche de cellules recouvrant l'intérieur de cet organe) qui est devenue la caduque.
- La face dirigée vers le fœtus (face fœtale) (Figure 29) où s'insère le **cordon ombilical** reliant directement le placenta au fœtus : Cette face lisse est recouverte par l'amnios qui est lui-même transparent et luisant. Le cordon ombilical se présente comme un cordon torsadé d'une longueur d'environ 50 à 60 cm et d'un diamètre de 1 à 2 cm environ. Il contient une sorte de gélatine (gelée de Wharton) dans laquelle baignent la veine ombilicale (elle apporte le sang oxygéné) et les deux artères ombilicales.

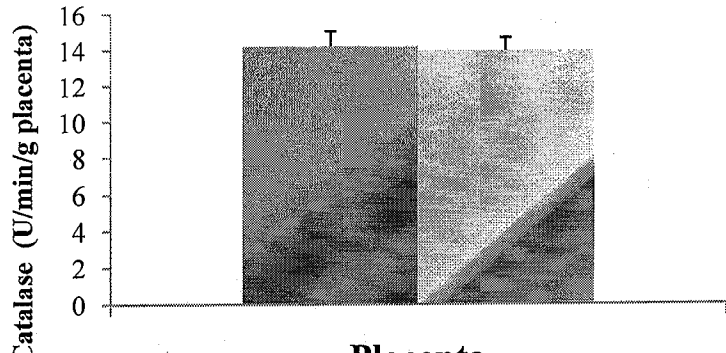
Les placentas des mères hypertendues (Figure 30-31-32) montrent leurs hétérogénéités : certains sont morphologiquement normaux mais de petit poids, d'autre présentent une

hypotrophie velleitaire. Le poids du placenta des femmes pré-éclamptiques est significativement diminué comparés à celui des femmes témoins. Par ailleurs, le placenta des femmes pré-éclamptiques présente des zones ischémiques évoluant vers un état de nécrose.

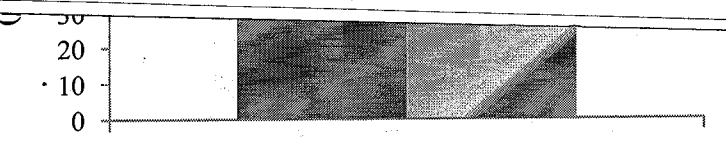
IX.2. Etude microscopique

- La Figure 33 représente une coupe histologique d'un placenta de femme témoins à terme. Il illustre la nature ramifiée des villosités. La vascularisation des axes villositaire est marquée et la surface villositaire exposée aux lacunes L remplies de sang maternelle a beaucoup augmenté. Dans le placenta à terme, on observe de façon caractéristique des nœuds syncyntiaux NS formés par des agrégations de noyaux du syncytiotrophoblaste.

- La Figure 34 représente la coupe histologique du placenta d'une femme pré-éclamptique à 37 semaines de grossesse au niveau d'une zone ischémique. On constate que les variations morphologiques sont la prolifération cytotrophoblastique et l'épaississement de la membrane basale trophoblastique, hypo vascularisation –villositaire, sexées de dépôts de fibrine perivillositaire, par rapport à celui des témoins.



Placenta



The following table shows the results of the catalase activity assay performed on placental tissue. The activity was measured in U/min/g placenta. The results are presented in the table below.

Sample	Catalase (U/min/g placenta)
1	~20
2	~20

The results show that the catalase activity in placental tissue is approximately 20 U/min/g. This indicates that the placenta contains a significant amount of catalase, which is consistent with its role in protecting the fetus from oxidative stress.

The following table shows the results of the catalase activity assay performed on placental tissue. The activity was measured in U/min/g placenta. The results are presented in the table below.

Sample	Catalase (U/min/g placenta)
1	~14
2	~14

The results show that the catalase activity in placental tissue is approximately 14 U/min/g. This indicates that the placenta contains a significant amount of catalase, which is consistent with its role in protecting the fetus from oxidative stress.

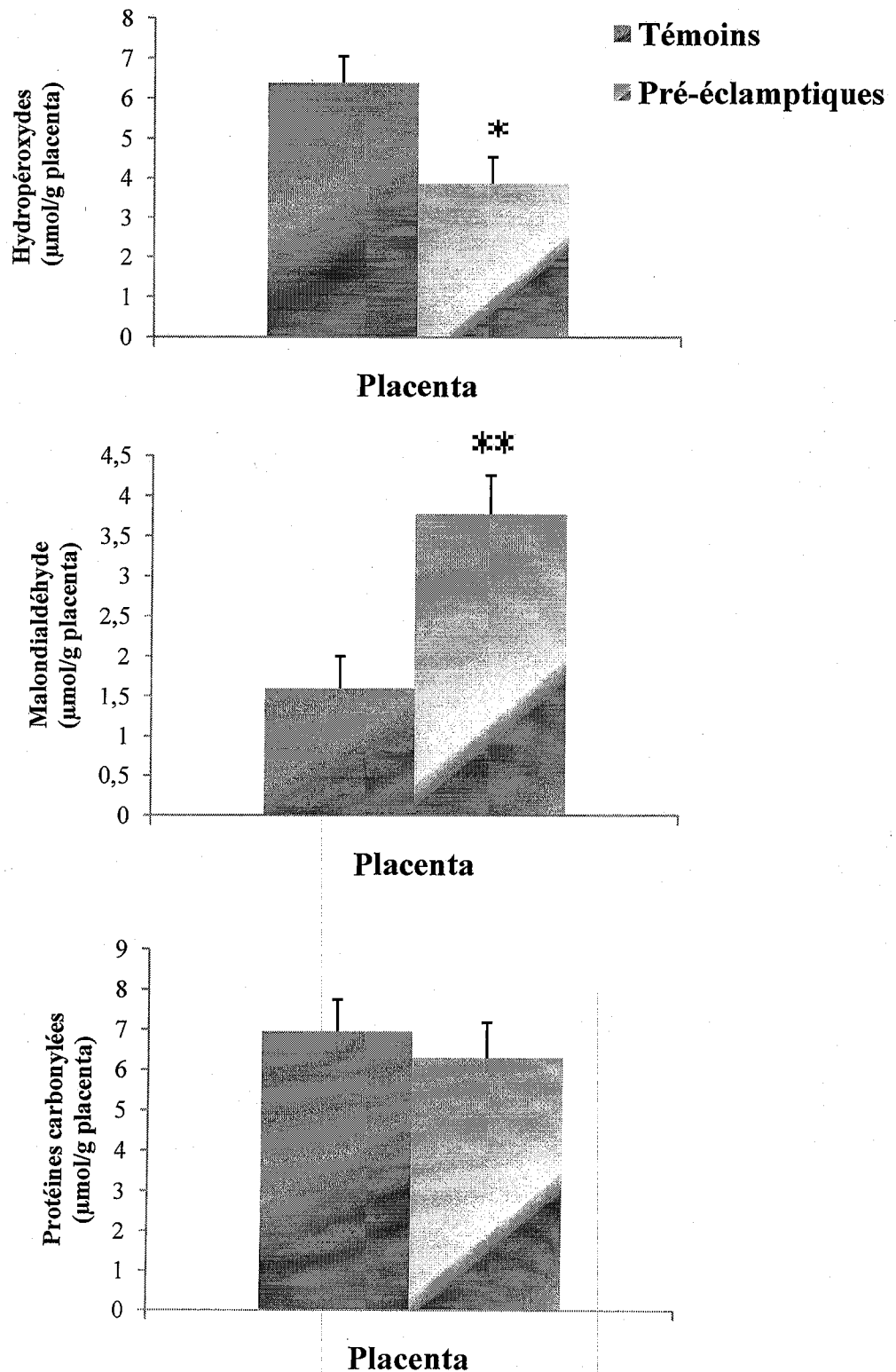


Figure 27. Marqueurs du statut oxydant (hydropéroxydes, malondialdéhyde et protéines carbonylées) du placenta des mères témoins et pré-éclamptiques.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

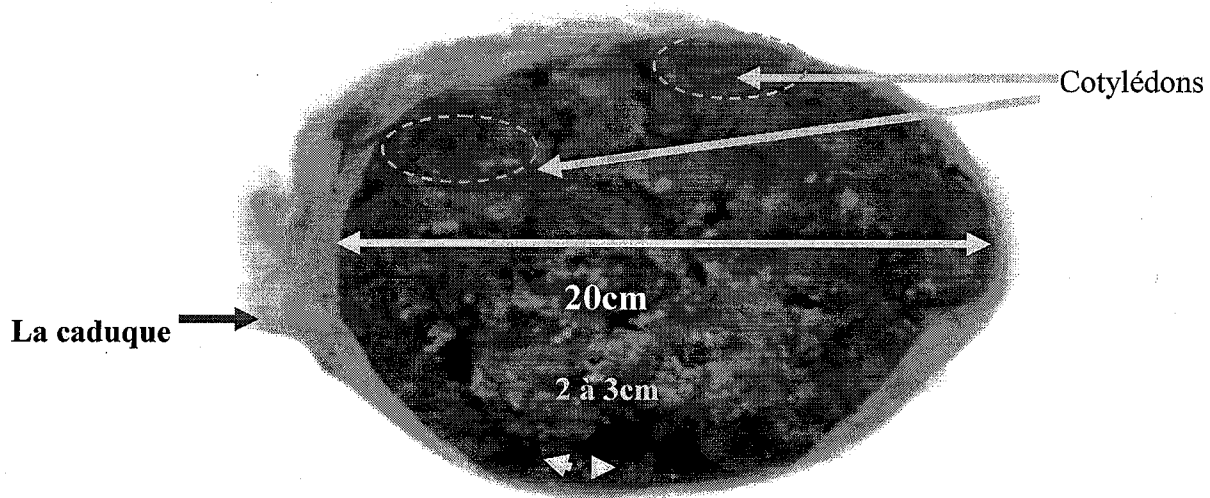


Figure 28. Placenta de Femmes Témoins, Face Maternelle.

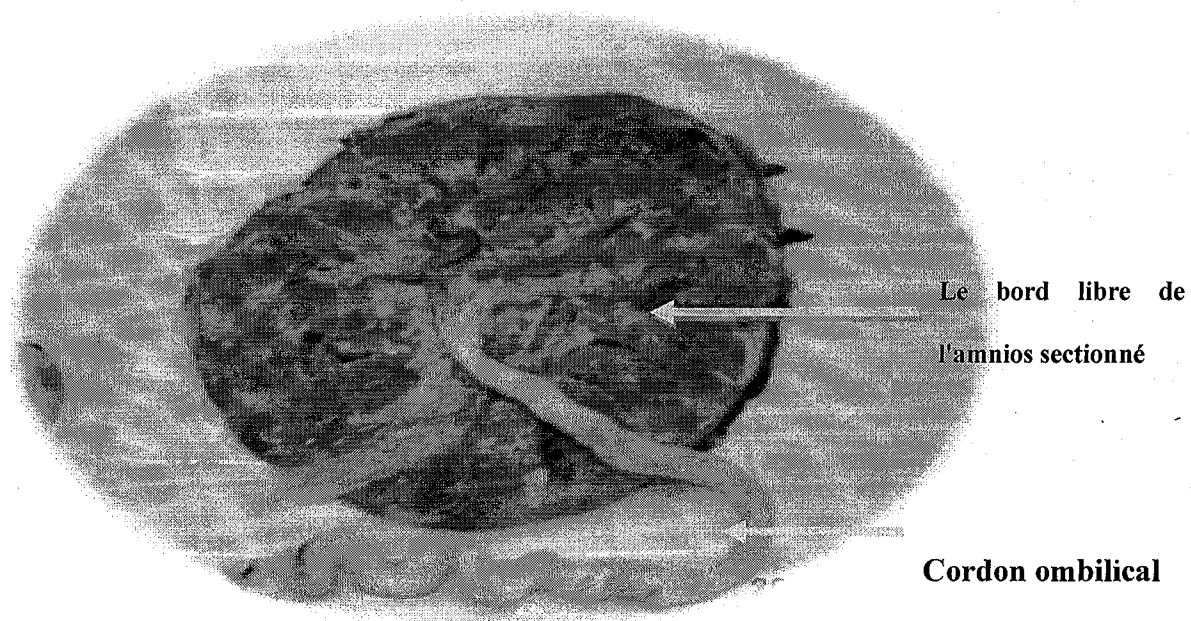


Figure 29. Placenta de Femmes Témoins, Face Fœtale

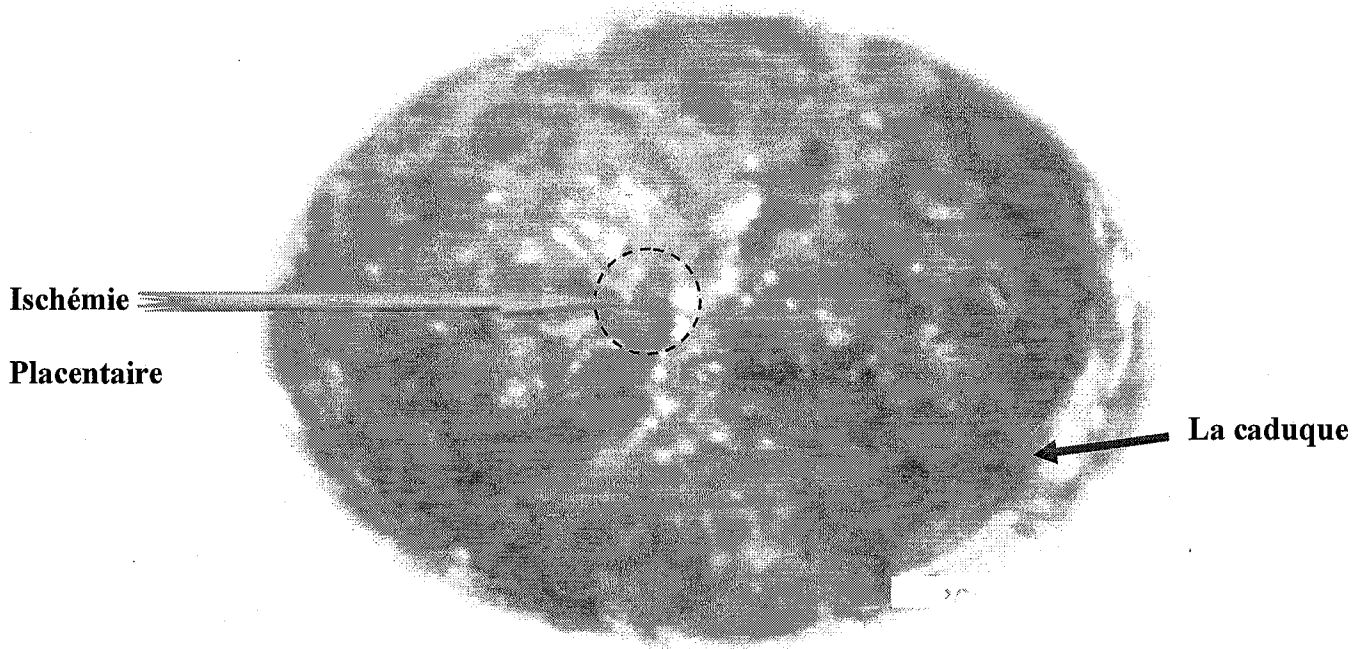


Figure 30. Placenta de Femmes Pré-éclamptiques, Face maternelle.

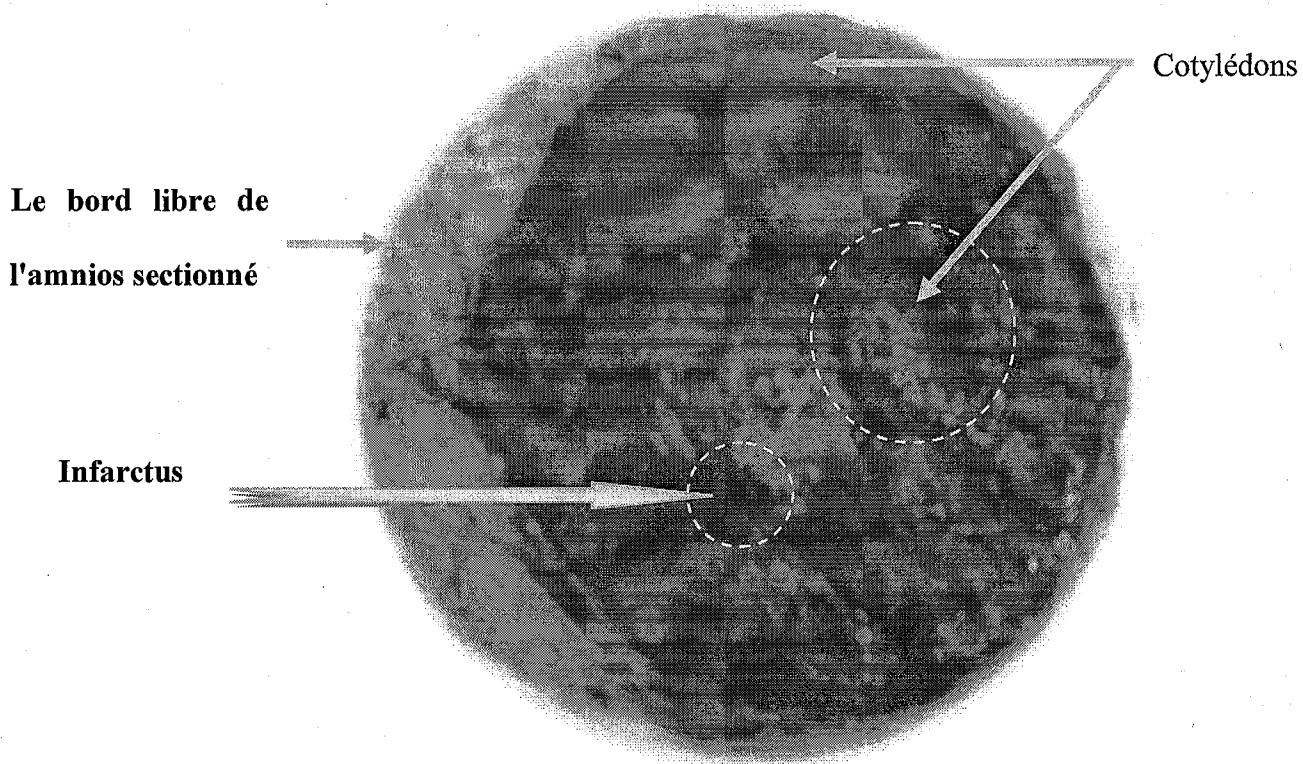


Figure 31. Placenta de Femmes Pré-éclamptiques, Face Maternelle.

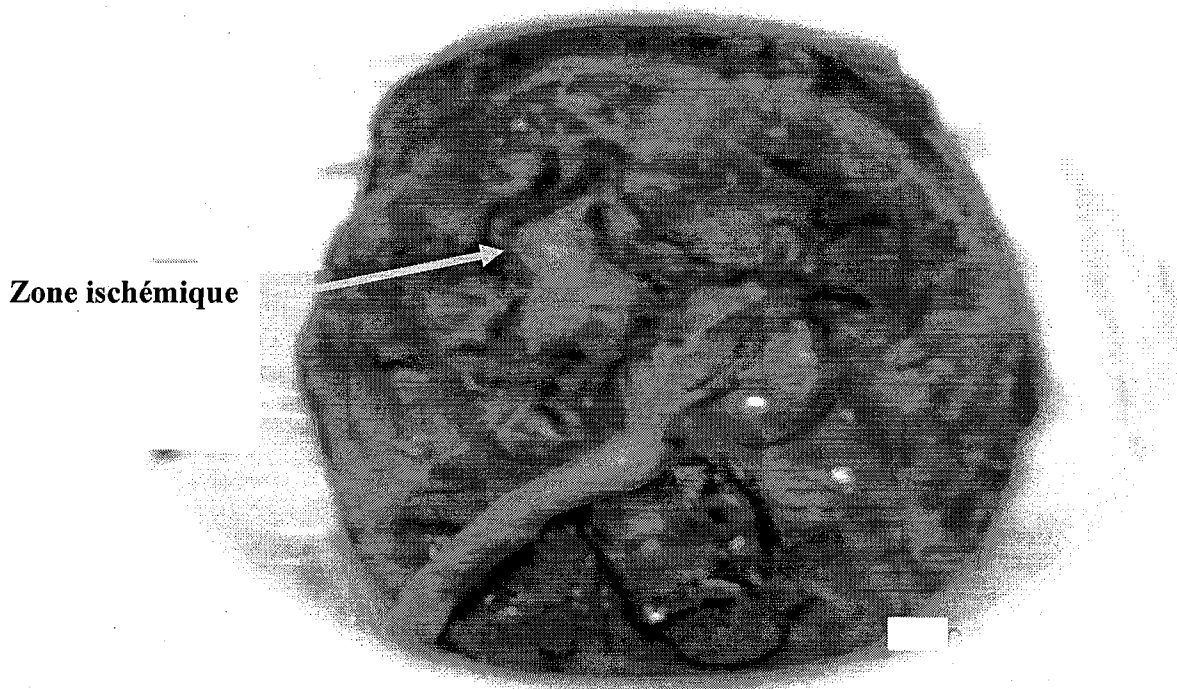


Figure 32. Placenta de Femmes Pré-éclamptiques, Face Fœtale.

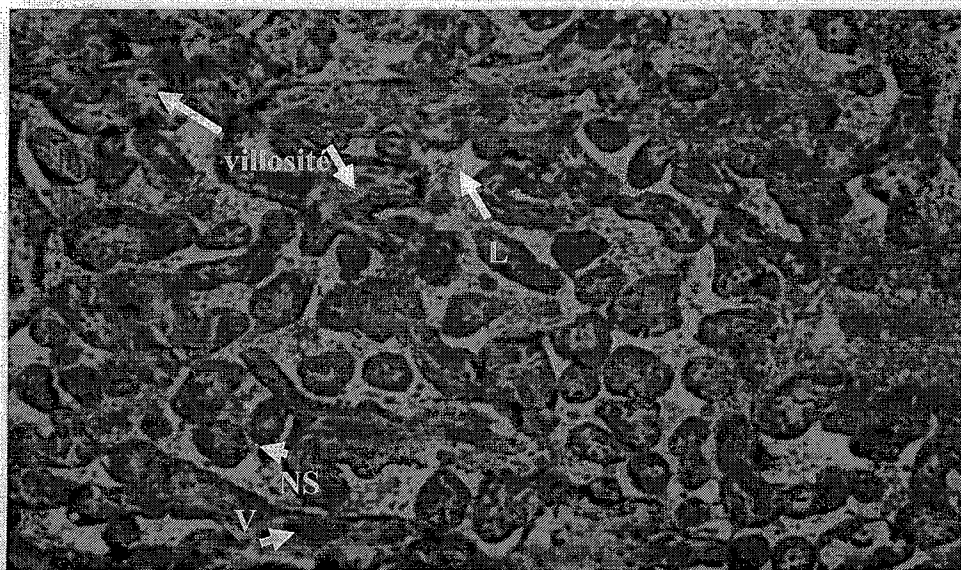


Figure 33. Placenta de Femmes Témoins (GX60)

Villosités flottantes matures sous forme d'îlots entourés par les lacs sanguins (L)

Nœuds syncytiaux (NS). Gros vaisseaux (V)

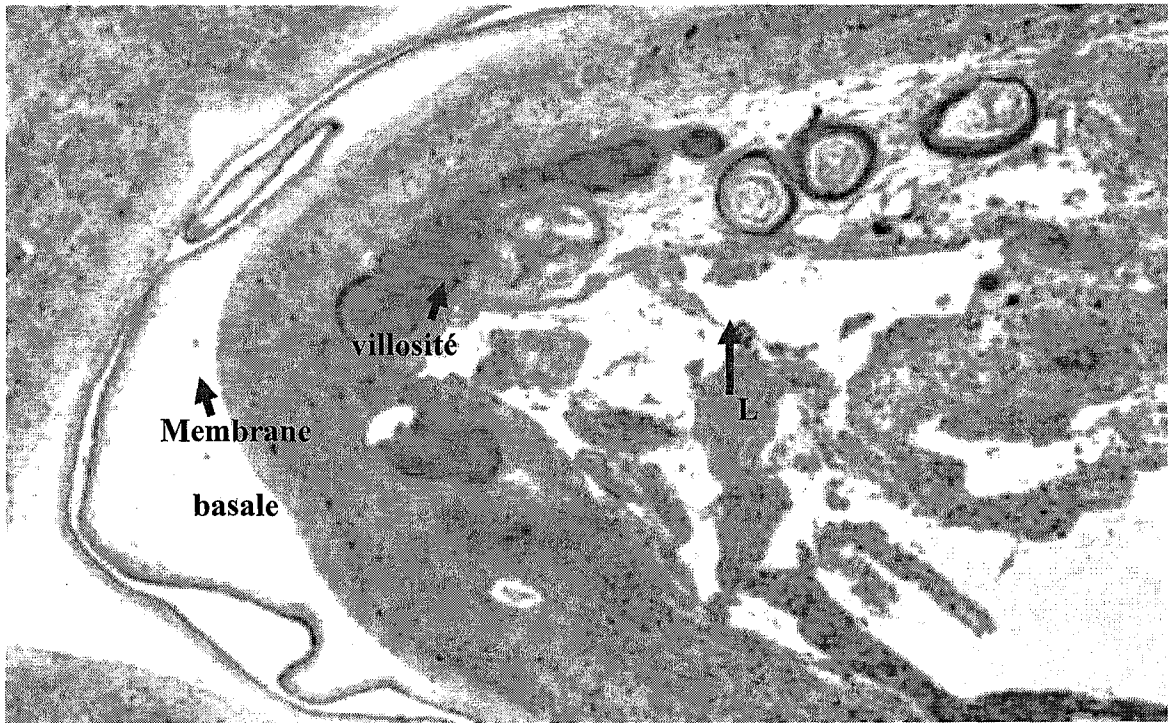


Figure 34. Coupe de placenta de Femmes pré-éclamtiques (GX40)

Lacs sanguin « L »

**L'EXPÉRIENCE EST UNE LANTERNE QUE
L'ON
A ACCROCHÉE DANS LE DOS ET QUI
N'ÉCLAIRE
QUE LE CHEMIN PARCOURU
(CONFUCIUS)**

Le sujet de cette thèse de doctorat traite l'une des complications de la grossesse : la pré-éclampsie et ceci sous différents aspects, allant des facteurs étiologiques aux modifications du métabolisme des lipides, protéines et du statut oxydant/ antioxydant. L'ensemble de ces caractéristiques n'a pas été réuni dans la littérature sur le sujet, notamment en Algérie, ce qui confère à ce travail une certaine originalité. Notre travail repose sur une étude « cas-contrôle ». Le recrutement des cas de pré-éclampsie est un problème important relié à la nature même de la condition étudiée qui n'est susceptible d'être rencontrée que chez moins de 10 % des femmes enceintes. Le nombre de cas étant faible de par la nature de la condition à l'étude, il est nécessaire d'avoir accès à tous les cas possibles. L'étude d'association cas/témoins présente donc certains avantages. En ajoutant des témoins, il est possible d'augmenter la puissance de l'étude. De cette façon, le temps requis pour recruter suffisamment d'individus pour atteindre la puissance voulue peut être réduit.

Notre étude est réalisée dans un centre de référence (service de gynécologie obstétrique de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Mère-Enfant du Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen) pour les grossesses à risque. Dans un cas comme la pré-éclampsie, où le nombre de témoins disponibles est beaucoup plus important que le nombre de cas possibles, il est facile de recruter les témoins supplémentaires pour augmenter la puissance sans alourdir le processus. Le recrutement s'est fait selon une méthodologie correcte puisque le lieu de recrutement, la période dans le temps et le lieu des différents examens ont été rigoureusement les mêmes pour les patientes pré-éclamptiques et les témoins. L'effectif de l'échantillon est de 140 femmes pathologiques au troisième trimestre de gestation (37-40 semaines) comparées à 200 femmes témoins exemptes de toute pathologie métabolique. Les deux groupes de femmes enceintes, appartiennent à la même tranche d'âge, et ont un indice de masse corporelle (IMC) similaire. A la délivrance, le sang de cordon et le placenta des deux populations de femmes étudiées sont récupérés. L'âge des parturientes compris entre 20 et 30 ans constitue pour certains auteurs un facteur de mauvais pronostic fœtal. Cette tranche d'âge est prépondérante dans notre population et 50% des complications sont relevées chez les nouveau-nés de mères appartenant à ce groupe (DUCKITT & HARRINGTON, 2005 ; REDDY et al., 2007).

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

environnementaux, nous avons interrogé les patientes sur leur consommation alimentaire, et sur le niveau socio-économique qui a une influence sur l'apparition de cette maladie.

La pré-éclampsie est bien plus que de l'hypertension rencontrée durant la grossesse, c'est un amalgame de symptômes variés touchant pratiquement tous les organes. Ce serait donc un syndrome plus qu'une condition clinique bien caractérisée. La pré-éclampsie est une complication obstétricale fréquente survenant dans le monde entier, l'environnement seul n'est donc pas le déterminant principal de cette condition (ESPLIN et al., 2001). C'est une maladie multisystémique unique au genre humain qui ne survient que lors d'une grossesse (SIBAI, 2004). Comme il s'agit d'une pathologie observée lors de la grossesse, un impact est attendu chez la mère et l'enfant.

L'hypertension artérielle pendant la grossesse est caractérisée selon NHBPEP (2000) par des chiffres tensionnels supérieurs ou égaux à 140 mm Hg pour la systolique et/ou 90 mm Hg pour la diastolique, à deux reprises à 2 heures d'intervalle. Elle complique 10 à 15 % des grossesses et s'associe à une protéinurie significative (supérieure à 0,3 g/24 h) dans 1 à 3 % des grossesses, définissant ainsi la pré-éclampsie (SIBAI, 2004) ; le tout disparaissant à l'intérieur de six semaines post-partum (LIPSTEIN et al., 2003). On définit comme pré-éclampsies sévères, celles s'accompagnant de chiffres tensionnels très élevés (> 180 mmHg pour la systolique et/ou > 120 mmHg pour la diastolique), associés à une protéinurie supérieure ou égale à 3 à 5 g/24 h (ou supérieure à+++ ou ++++ à l'évaluation semi-quantitative par les bandelettes urinaires à deux reprises à 2 heures d'intervalle) (UZAN, 1991), et associant des signes de gravité cliniques ou biologiques (ABALOS et al., 2007 ; BEAUFILS, 2007).

Les nouveau-nés des femmes pré-éclamptiques de notre population étudiée souffrent de retard de croissance intra-utérin (RCIU) avec un poids de naissance atteignant les 2750 g en moyenne versus 3860 g dans le groupe témoin à 37-40 semaines d'aménorrhée. Le poids à la naissance des nouveau-nés issus de grossesses pré-éclamptiques est significativement inférieur à celui des nouveau-nés provenant de grossesses sans problème ($p < 0,05$). Un poids inférieur au troisième percentile défini selon les chartes canadiennes (ARBUCKLE et al., 1993), est aussi associé à la pré-éclampsie. HNAT & SIBAI (2002) montrent que les pré-éclampsies précoces sont associées à une hypotrophie néo-natale alors que les pré-éclampsies plus tardives sont en réalité associées à de gros bébés (poids supérieur au 90^{ème} centile). Les tentatives pour comparer le phénotype selon cette classification, c'est-à-dire les pré-éclampsies avec ou sans retard de croissance, dans d'autres classifications pourraient fournir des données utiles. Du point de vue physiopathologique, le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est associé à une diminution de nutriments délivrés au fœtus et à une diminution du flux sanguin utéroplacentaire qui n'est pas toujours associée au syndrome maternel de pré-éclampsie. L'implantation anormale et les défauts de remodelage des vaisseaux irrigant le

placenta chez les femmes pré-éclampsiques sont également observés dans le RCIU, mais seulement dans un tiers des naissances prématurées (KLONOFF-COHEN et al., 1989). La contribution relative des différents facteurs de risque varie en fonction de l'âge gestationnel.

Les conditions socio-économiques défavorables constituent un facteur de risque de prématurité (ERSCH et al., 2008), de même que les conditions de vie familiale (ANCEL, 2002 ; ZEITLIN, 2002). À partir d'une enquête cas-témoin européenne, ANCEL (2002) ont observé un excès de risque de grande prématurité lorsque les femmes vivaient en couple non marié, comparé à des femmes vivant en couple marié ; le risque était supérieur lorsque les femmes ne vivaient pas avec le père de l'enfant (DAWSON et al., 2002).

BADAWI et al. (1998) et BAH et al. (2000) retrouvent une augmentation du risque lorsque la mère est sans emploi, fait un travail manuel ou est femme de ménage comparé aux enfants dont la mère est commerçante ou employée. De même, on retrouve comme facteur de risque l'absence de couverture sociale, le milieu socio-économique, notamment le niveau d'études et les conditions de vie maternelles (difficultés matérielles, statut marital) (DAWSON et al., 2002 ; VOHR et al., 2003). L'impact de ces facteurs apparaît très important pour les prématurés indemnes de lésions cérébrales et pour les extrêmes prématurés.

Dans notre population, la durée de la grossesse chez les femmes pré-éclampsiques était diminuée comparée à la durée moyenne de la grossesse des témoins de l'étude, mais ne présente pas statistiquement une signification. Ainsi, les cas ont tendance à accoucher plus précocement que les témoins. L'accouchement étant le traitement principal de la pré-éclampsie, ces patientes, qui, lors du diagnostic de cette maladie, n'étaient pas forcément en travail spontané, ont bénéficié, en fonction de l'âge gestationnel et de la gravité de la pré-éclampsie, d'un accouchement par voie basse provoqué par prostaglandine PGE₂ ou par ocytocine ou par césarienne en fonction de l'évolution de la maladie et de l'accouchement. Les accouchements, provoqués ou non, ont lieux deux semaines plus tôt. Cette observation n'est cependant pas surprenante, puisqu'il s'agit d'une caractéristique généralement attribuée aux grossesses pré-éclampsiques. Environ 15 % des prématurés relèvent de grossesses pré-éclampsiques dans les pays occidentaux (ROBERTS & LAIN, 2002). Cette prématurité peut être une cause de complications ou de décès périnataux. La morbidité néonatale est élevée chez les enfants prématurés. Environ la moitié des paralysies cérébrales concernent des enfants nés avant terme (HAGBERG et al., 2001 ; TOPP et al., 2001). Une étude américaine sur les prématurés reliés à la pré-éclampsie a évalué l'état du nouveau-né suite à des accouchements induits à moins de 25 semaines pour résoudre des grossesses pré-éclampsiques (JENKINS et al., 2002). Dans leur étude, la moitié des enfants résultants de ces accouchements sont nés vivants et seulement quatre ont survécu, cependant avec des lésions

permanentes. Pour ce qui est des séquelles à long terme, une pré-éclampsie sévère, ou une éclampsie, peuvent engendrer des lésions irréversibles chez la mère, notamment une nécrose corticale rénale aiguë ou une hémorragie cérébrale. En l'absence de ces complications, une pré-éclampsie nécessite une surveillance de la pression artérielle en raison de l'incidence plus élevée de survenue d'une hypertension dite essentielle par la suite (risque multiplié par 3 dans les 10 premières années de suivi), d'accident vasculaire cérébral (AVC) (WILSON et al., 2003) mais aussi de maladies coronariennes (MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009). Si les patientes ont une pré-éclampsie avec la naissance d'un nouveau-né prématuré ou souffrent de retard de croissance intra-utérin, le risque de maladie coronarienne ou de complications ischémiques cérébrales est encore plus élevé chez la mère mais aussi chez le nouveau-né (HAGBERG et al., 2001 ; TOPP et al., 2001). Les études sur les risques cardio-vasculaires que courent les patientes qui ont eu une pré-éclampsie et leurs nouveau-nés nous poussent aussi à identifier la pathogénèse de cette maladie et à en trouver la prévention primaire (AUST, 2010. POTTECHER et al., 2009).

Le poids placentaire est lui aussi en moyenne inférieur chez les patientes souffrant de pré-éclampsie: 504 g dans le groupe pré-éclampsie, contre 640 g dans le groupe témoin et la différence est significative ($P < 0,05$). De nombreuses études suggèrent que l'hypertension artérielle peut être initiée in utero et qu'elle s'amplifie avec l'âge (BARKER et al., 1990 ; LAW et al., 1993). Donc le faible poids de naissance, la petite taille et l'augmentation du rapport poids placenta / poids fœtus à la naissance, paraissent favoriser la prévalence de l'hypertension à l'âge adulte (BARKER, 1995).

En ce qui concerne le niveau socioéconomique, nos résultats montrent que le niveau scolaire, l'équipement sanitaire et la taille des ménages ne sont pas significativement différents entre les femmes pré-éclamptiques et les femmes témoins. Cependant, le pourcentage des femmes pré-éclamptiques vivants dans des immeubles et/ou maison semi collective est plus important que celui des femmes témoins. De plus, le pourcentage des femmes pré-éclamptiques ayant une activité professionnelle pénible est nettement supérieur à celui des femmes témoins. A ce sujet, MARCOUX et al. (1999) montrent que les femmes pré-éclamptiques font une activité stressante. Notre étude montre également que le revenu global des ménages des femmes pré-éclamptiques est en majorité faible comparé à celui des femmes témoins. Certaines études montrent qu'un environnement social défavorable (MOUTQUIN, 2003), et la sous-utilisation des consultations prénatales (CERON-MIRELES et al., 2001) sont des facteurs de risque de pré-éclampsie sévère et de décès (MOUTQUIN, 2003). La mortalité maternelle est très élevée dans certains milieux défavorisés, et les troubles hypertensifs au cours de la grossesse en sont l'une des causes majeures (SIBAI et al., 2005). Même dans les hôpitaux bien équipés, les troubles hypertensifs sont à l'origine d'une grande partie de la mortalité et de la morbidité maternelles.

Cependant les travaux de SIBAI et al. (1997) sur les facteurs de risque de pré-éclampsie, démontrent que les caractéristiques sociales de la femme telles que le niveau d'éducation, le statut marital et le statut professionnel, ne contribuent pas à la survenue de ce syndrome. L'association entre le milieu social défavorisé et l'apparition de la pré-éclampsie sévère dans notre étude peut avoir diverses origines. Des facteurs nutritionnels, des conditions de travail lourdes et stressantes (BAH et al., 2000 ; MARCOUX et al., 1999), et des conditions de vie stressantes pourraient être impliqués, quoiqu'il soit peu probable que cela explique la totalité de l'association. WATERSTONE et al. (2001) trouvent une association entre l'exclusion sociale et la survenue de la pré-éclampsie sévère en Angleterre. Dans cette étude, une femme était considérée comme étant en situation d'exclusion sociale en présence d'éléments très variés notés dans son dossier. Les indicateurs étaient les suivants : grossesse cachée, âge inférieur à 16 ans, habitation insalubre, aide sociale pour subsister, démêlés avec la justice, vivant seule ou sous tutelle, grossesse non suivie, grossesse non planifiée, suivi d'une assistante sociale, dépendance à l'alcool ou aux drogues (WATERSTONE et al., 2001).

La précarité sociale et le manque d'accès/d'utilisation des soins jouent un rôle majeur dans le développement de la morbidité maternelle sévère dans le cadre des troubles hypertensifs pendant la grossesse, probablement en entraînant des délais dans la prise en charge (HAELTERMAN et al., 2007).

La grossesse est un événement naturel qui se déroule normalement pour la majorité des femmes enceintes. Afin d'identifier d'éventuelles complications et d'améliorer le confort et le vécu de chaque femme enceinte, le suivi de la grossesse est nécessaire. Une alimentation saine, variée et équilibrée est recommandée durant la grossesse. L'alimentation à recommander diffère peu de celle qui est conseillée de manière générale à tout adulte. En effet, un ensemble de mécanismes se met en place au cours de la grossesse pour couvrir les besoins en énergie, protéines, vitamines, minéraux et oligoéléments liés à la croissance du fœtus et aux modifications de l'organisme maternel (augmentation du nombre des globules rouges, croissance de l'utérus...). Ces mécanismes sont les suivants :

- ▶ Un accroissement progressif de l'appétit, donc de la consommation alimentaire spontanée ; il en résulte, si l'alimentation est variée, une augmentation des apports en vitamines, minéraux, etc., qui contribuent directement à la couverture des besoins ;

- ▶ Les réserves de l'organisme maternel participent aux besoins du fœtus et limitent les effets des fluctuations de la consommation alimentaire maternelle ; leur rôle au cours de la grossesse souligne l'importance d'un bon état nutritionnel préalable pour les futures mères ;

► Une adaptation très précoce du métabolisme de nombreux nutriments à la grossesse ; par exemple, les bilans d'azote et de calcium deviennent positifs dès le deuxième trimestre de la gestation ; de la même façon, l'absorption intestinale du fer augmente pour atteindre au cours des derniers mois des valeurs cinq à neuf fois plus élevées qu'en début de grossesse. La plupart de ces modifications sont acquises au cours du deuxième trimestre, voire dès le premier, c'est-à-dire à un moment où les besoins du fœtus sont encore modestes ou négligeables ; une part importante des besoins est donc couverte grâce à une adaptation anticipée du métabolisme maternel qui permet la constitution de réserves mobilisables au cours du dernier trimestre, lorsque la croissance fœtale est la plus rapide ;

► Le rôle du placenta et l'efficacité avec laquelle il tire parti des réserves maternelles ; par exemple, le «statut» en fer, calcium ou vitamine A du nouveau-né est, dans de larges limites, indépendant de celui de sa mère. Ces mécanismes d'adaptation permettent aux femmes en bonne santé, qui ont une alimentation variée et suffisante, de mener une grossesse normale à son terme. Ils se reflètent dans l'augmentation progressive du poids. Une prise de poids maîtrisée favorise une grossesse et un accouchement sans complication et un retour plus facile au poids antérieur au cours du post-partum, tout en constituant des réserves suffisantes pour assurer l'allaitement et prévenir l'apparition à long terme de certaines affections (obésité, diabète, complications cardiovasculaires) (BEAUFILS, 2007).

BRANTSAETER et al. (2009) ont démontré que les femmes dont l'alimentation est riche en légumes, produits végétaux, et huiles végétales voyaient leur risque de développer une pré-éclampsie baisser significativement de 28%. Les femmes qui à l'inverse ont une alimentation riche en viande transformée, en snacks, et en sodas voient ce risque augmenter significativement de 21%. Cette nouvelle étude plaide une fois de plus en faveur de l'instauration d'un régime de type méditerranéen pendant la grossesse pour diminuer le risque de pré-éclampsie.

Pour l'évaluation de la consommation alimentaire de notre population, nous avons utilisé le rappel des 24 heures. Le rappel alimentaire de 24 heures est une méthode reconnue qui permet de recueillir des informations précises et complètes sur les aliments et breuvages consommés la veille de l'entrevue.

Un seul rappel alimentaire de 24 heures ne peut cependant pas mesurer la consommation habituelle d'un individu (GIBSON, 2005). Il mesure plutôt la consommation d'une journée à un moment donné pendant l'année, soit celle de la journée précédant l'entrevue avec le participant. Conséquemment, la journée enquêtée est rarement représentative de l'alimentation habituelle d'un individu, et cela, à cause des variations journalières de sa consommation alimentaire car l'alimentation d'une personne varie généralement d'une journée à l'autre. Pour obtenir une

représentativité de l'alimentation habituelle, il est nécessaire d'utiliser plus d'un rappel alimentaire de 24 heures. Un second rappel alimentaire permet de corriger la variation intra-individuelle et d'obtenir des informations sur la consommation habituelle. Les résultats obtenus suite à notre enquête, montrent un apport calorique total (exprimé en Kcal/jour) diminué significativement chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins ($p < 0,01$). Ce résultat est la conséquence de la diminution des apports protéique, glucidique et lipidique chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins (OKEN et al., 2007). En effet, une diminution très significative des apports lipidiques, protidiques et glucidiques (exprimés en g) est notée chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins et aux apports nutritionnels conseillés (ANC) qui sont 80g, 70g et 300g respectivement (MARTIN, 2001). Chez notre population de femmes pré-éclamptique, la diminution des apports lipidiques est due essentiellement à une diminution de la consommation des acides gras polyinsaturés. Les lipides sont source d'énergie et les apports quotidiens doivent être d'environ 80 grammes pour une femme enceinte. Les lipides fournissent des acides gras essentiels qui jouent un rôle irremplaçable dans la constitution des membranes cellulaires, des noyaux et du tissu nerveux. Ce sont l'acide alphalinoléique (ou oméga 3) et l'acide linoléique (ou oméga 6) (SACCO et al., 2003). De nombreuses études ont montré qu'un déséquilibre du rapport des acides gras oméga-6 (n 6) et oméga-3 (n-3) peut avoir des effets délétères sur la santé (SIMOPOULOS, 2008). Ces deux types d'acides gras entrent en compétition pour leur élongation en chaînes plus longues. En fait, les études récentes indiquent que c'est le faible apport en acides gras oméga-3 qui est plus propice aux maladies cardiovasculaires et inflammatoires (HARRIS et al., 2006). Plus récemment, il a été suggéré que l'augmentation de l'apport en acides gras oméga-3, serait plus efficace pour la réduction du risque des maladies chroniques (HARRIS et al., 2006).

Les résultats ci-haut mentionnés nous interpellent donc quant à la problématique de l'insécurité alimentaire, laquelle devient prévalente en Algérie. L'insécurité alimentaire soulève des questions culturelles, économiques et sociales et affecte non seulement les adultes mais aussi les enfants. Les personnes qui font partie de groupes socioéconomiques favorisés, et en particulier celles dont le niveau d'instruction est plus élevé, ont souvent une meilleure alimentation que celles provenant des milieux défavorisés (POWER, 2005). En général, les premiers consomment plus de légumes et de fruits, de lait écrémé, moins de gras et moins de viande que les seconds. Ces personnes sont aussi plus susceptibles de consommer une plus grande variété d'aliments comme les nouveaux produits transformés et enrichis ou les aliments fonctionnels en comparaison avec les personnes ayant moins de revenu car ces aliments coûtent souvent plus cher. Conséquemment, les personnes plus

favorisées rencontrent davantage les recommandations alimentaires. Dans les pays en développement, le retard de croissance intra-utérin est principalement dû à une malnutrition chronique de la femme enceinte, les autres facteurs de risques étant l'hypertension, le tabagisme et la pollution (FORSUM, 2004).

Par ailleurs, notre population de femmes pré-éclamptiques avait une consommation de fibre significativement diminuée comparée à la population témoins. Les travaux de QUIS et al. (2008) ont mis en évidence l'effet de la supplémentation nutritionnelle en fibres sur la diminution des risques de la pré-éclampsie, notamment en diminuant les taux des triglycérides et en augmentant les taux des HDL-cholestérol.

La grossesse est une situation physiologique caractérisée par une forte activité anabolique, nécessitant des apports suffisants en micronutriments, oligoéléments (OE) et vitamines (ZAZZO, 1995). Les micronutriments sont des vitamines et minéraux essentiels pour stimuler la croissance et le métabolisme de l'être humain. Ainsi ils sont impliqués dans le développement physique et mental, le fonctionnement du système immunitaire et divers processus métaboliques.

Des études récentes ont démontré que la plupart des micronutriments peuvent être des facteurs limitants de la croissance foetale. Certains sont essentiels à la formation des tissus corporels, tandis que d'autres sont indispensables au métabolisme énergétique et à la transcription des gènes par exemple. Plusieurs études ont démontré l'importance des oligoéléments (OE) et vitamines au cours de la grossesse (DURLACH, 2004). Les résultats de notre enquête nutritionnelle ont montré un déficit important en minéraux et oligoéléments chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins. En effet, une diminution très significative de la consommation alimentaire en magnésium (Mg^{2+}), Phosphore (P), Potassium (K^+) et Calcium (Ca^{2+}) est observée chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins ($p < 0,01$). L'apport en fer est aussi significativement diminué chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$). Tout déficit en magnésium peut entraîner des risques d'hypotrophie foetale et d'avortement spontané. Il est donc impératif de couvrir les besoins qui sont d'environ 400 mg par jour. Les fruits et légumes secs ainsi que le cacao sont les principales sources de magnésium (SACCO et al., 2003). Il est important de noter qu'aussi bien les femmes pré-éclamptiques que les femmes normo tendues de nos populations étudiées, présentent des taux diminués en magnésium comparées aux ANC. Chez la femme enceinte, la déficience magnésique gravidique a été associée à une fréquence élevée d'accouchements prématurés et de morts foetales in utero (DURLACH, 2004). Certaines études rapportent un effet favorable de la supplémentation magnésique sur le fœtus, se traduisant à la naissance par un poids, une taille et une circonférence crânienne plus élevés, un score d'Apgar meilleur ; enfin une moindre incidence de retard de croissance intra-utérin (DURLACH,

2000). L'apport en magnésium dans notre population était inférieur à celui recommandé, il se rapproche de celui observé en France (250 mg/j) (GALAN et al., 1999 ; DENGUEZLI et al., 2007). La plupart des études épidémiologiques montrent que les risques d'hypertension artérielle sont d'autant moins élevés que les apports de calcium et/ou de potassium sont importants. De plus, un certain nombre d'essais d'intervention suggèrent que ces nutriments pourraient réduire les chiffres tensionnels chez les hypertendus (KENNEDY et al., 2003). Le calcium agirait sur les reins (via notamment la circulation du sang et la production d'hormones: rénine-angiotensine, PTH, calcitriol...), sur l'excrétion du sodium, sur le système nerveux central (action sur certains récepteurs, contraction des parois des artérioles...) et sur l'activité plaquettaire. Le potassium quant à lui pourrait jouer un rôle important sur l'activité des cellules musculaires vasculaires et sur le système nerveux sympathique. Il est cependant à noter que les rôles du calcium et du potassium semblent très liés à leurs apports respectifs mais également aux apports d'autres minéraux (sodium, magnésium...). Le potassium pourrait augmenter l'excrétion rénale de sodium et réduire celle du calcium et du magnésium; le rapport calcium / magnésium pourrait aussi jouer un rôle au niveau du tonus vasculaire. L'effet du calcium semble plus marqué chez les hypertendus sensibles au sel et un apport élevé de calcium peut alors atténuer les effets délétères de l'excès de sel (HOFMEYR et al., 2006). Le rôle du calcium sur la pression artérielle pourrait être expliqué en particulier par la variation de la production de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et de 1,25(OH)2D (calcitriol) qu'il induit. Un apport en calcium faible provoque en effet une augmentation de la sécrétion de l'hormone PTH, hormone calcium dépendante. Cette hormone qui normalise la calcémie accélère dans le rein la synthèse de calcitriol. Or un niveau élevé du taux circulant de calcitriol, provoque une diffusion du calcium vers l'intérieur des cellules et notamment vers les cellules du muscle lisse vasculaire. La concentration intracellulaire élevée en calcium qui est normalement beaucoup plus faible que dans le fluide extracellulaire environnant- déclenche alors la contraction des cellules des muscles lisses. D'où une augmentation de la résistance périphérique des vaisseaux provoquant l'augmentation de la pression artérielle.

L'apport nutritionnel en calcium chez notre population pré-éclamptique est significativement diminué comparées aux femmes témoins. Nos résultats sont en accord avec ceux de DENGUEZLI et al. (2007). Les résultats des études sur l'effet du calcium ou de sa supplémentation durant la grossesse sur le poids fœtal sont divergents. DENGUEZLI et al. (2007) montrent une corrélation significative entre les apports en calcium et le poids de naissance. De plus le calcium permet de prévenir l'hypertension artérielle chez la femme enceinte et ses complications, les crises d'éclampsie (KENNEDY et al., 2003). Les suppléments calciques ont été essayés en prévention de la pré-éclampsie du fait de plusieurs constatations : dans les populations qui ont un apport

nutritionnel en calcium fort, l'incidence de la pré-éclampsie et de l'éclampsie est faible (chez les indiens Maya ou chez les Ethiopiens) (HOFMEYR et al., 2006), les patientes pré-éclamptiques ont une calcémie – et surtout une calciurie – plus basses que les patientes témoins (RUMBOLD et al., 2006). Les études montrent que la prise de suppléments de calcium peut réduire l'hypertension de la grossesse de 70 %, et la pré-éclampsie de 60 %. Les aliments à haute teneur en fibres (céréales complètes, légumineuses) ont également démontré leur efficacité pour réduire le risque de pré-éclampsie (IOD, 2005). De plus, dans la littérature, la carence martiale et son influence sur le poids fœtal et l'issue de la grossesse ont été les plus étudiées (HERCBERG et al., 2000). Il s'agit d'un problème mondial touchant aussi bien les pays en voie de développement que les pays développés. En effet, d'après une étude française, plus des deux tiers des femmes enceintes ont une totale déplétion des réserves en fer ; aboutissant à des anémies ferriprives en fin de grossesse chez 20 à 30 % d'entre elles (HERCBERG et al., 2000). Il est de même pour notre population aussi bien de mères pré-éclamptiques que témoins, pour qui les apports quotidiens en fer sont de 9,94 et 7,01 mg/j respectivement et qui sont largement inférieurs aux ANC. Les mêmes résultats ont été retrouvés dans l'étude de DENGUEZLI et al. (2007). Il y a de nombreux liens entre une alimentation pré et post natale adéquate et le développement physique, cognitif, émotif et moteur de l'enfant. Par exemple, le petit poids à la naissance qui résulte de la malnutrition intra-utérine est un prédicteur clé de retard de développement, entre autres conséquences négatives (GRANTHAM-Mc GREGOR, 1998). Enfin, les pratiques alimentaires maternelles et le statut pondéral sont fortement liés au risque de surcharge pondérale (MORLEY R & DWYER T 2002 ; WHITAKER et al., 1997) de l'enfant, un état qui peut avoir des conséquences durables sur le développement émotif et physique.

De plus, on note une diminution significative dans l'apport journalier en vitamine C, vitamine E et vitamine A chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins.

Les vitamines C et E constituent les deux principales substances antioxydantes de l'organisme, leur carence serait impliquée dans la genèse de la pré-éclampsie et du retard de croissance intra-utérin (RUMBOLD et al., 2006). Certaines études ont montré la corrélation positive entre le statut maternel en ces deux vitamines et le poids de naissance (RUMBOLD et al., 2006 ; DENGUEZLI et al., 2007), cependant, POSTON et al. (2006) montrent que ces vitamines augmentent le risque d'hypertension gestationnelle, sont associées à un plus petit poids de naissance (< 2,5 Kg) et augmentent le taux de mort in utero.

Il semblait que l'apport de vitamine E et C soient efficace en améliorant le stress oxydatif (CHAPPELL et al., 2002), mais une récente étude de ROBERTS et al. (2010) n'a pas montré de diminution du taux de pré-éclampsie avec la prise de vitamine C et E. La prévention de la pré-

éclampsie serait un grand pas en avant dans la pratique obstétricale et les soins néonataux. L'étiologie exacte n'étant pas encore connue, une prévention primaire n'est pas encore disponible, la prévention secondaire actuelle (aspirine) n'a pas encore montré son efficacité (DEKKER & SIBAI 2001). Pour JAMES ROBERTS et al. (2010) la cause est donc entendue : les vitamines C et E n'ont pas d'indication dans la prévention de la pré-éclampsie ou de ses complications.

La deuxième partie de notre thèse traite les modifications métaboliques associées à la pré-éclampsie. La pré-éclampsie est une importante complication médicale de la grossesse caractérisée par une hypertension, une baisse de la filtration glomérulaire (FG), et une protéinurie. La grossesse humaine normale est caractérisée par une hyper filtration glomérulaire marquée, qui dépasse de 40% à 60% les taux normaux hors grossesse (CHAPMAN et al., 1998). L'hyper filtration associée à la grossesse semble résulter principalement de la dépression de la pression oncotique plasmatique (PIGC) dans les capillaires glomérulaires, qui peut être attribuée à l'hémodilution induite par l'hypervolémie laquelle abaisse la concentration protéique du plasma entrant dans la microcirculation glomérulaire, et à l'augmentation du débit sanguin rénal (DSR). Les mécanismes responsables de la pré-éclampsie n'ont pas été complètement élucidés et, de ce point de vue, la pré-éclampsie est souvent décrite comme la « maladie des théories ». Au niveau rénal, les cellules endothéliales qui délimitent les capillaires glomérulaires changent également de morphologie. Elles accumulent des lipides et obstruent fréquemment la lumière des capillaires glomérulaires. Ces lésions sont responsables du dysfonctionnement rénal à l'origine de la protéinurie associée à la pré-éclampsie (LAFAYETTE, 2005). La FG était significativement diminuée chez les femmes ayant une pré-éclampsie par rapport au groupe de femmes enceintes contrôles (LAFAYETTE, 2005). De ce fait, nous avons estimé nécessaire d'explorer la fonction rénale de nos deux populations étudiées de mères et de leurs nouveau-nés. Les résultats obtenus ont révélés des teneurs sériques en acide urique augmentées de manière très significative chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux témoins. Il est de même pour les teneurs en créatinine et urée qui sont significativement augmentées chez les femmes enceintes pré-éclamptiques comparées aux témoins. Cependant, les teneurs sériques en acide urique, créatinine et urée ne varient pas entre les deux populations de nouveau-nés. L'élévation sérique de l'urée sanguine chez notre population de mères pré-éclamptiques, est retrouvée aussi dans une étude de LAFAYETTE (2005). Ces résultats vont dans le sens d'un dysfonctionnement rénal associé à l'hypertension artérielle sévère. Néanmoins, FRIDMAN et al. (1991) font ressortir le concept que la mesure de l'urée n'est pas le meilleur examen pour détecter les altérations de la fonction rénale, car ce paramètre est influencé non seulement par la fonction rénale, mais aussi par des troubles extra-rénaux, telles qu'une déshydratation, une hypovolémie ou une absorption importante de protéines.

L'élévation sérique de l'acide urique est due non seulement à une diminution de l'excrétion rénale d'urate qui est fréquemment retrouvée chez les patientes souffrant de pré-éclampsie (KANG et al., 2004) mais aussi à une possible augmentation de la production des lactates par le placenta ischémique (MANY et al., 2000). Ces lactates réduiraient la clairance de l'acide urique par compétition au niveau de la sécrétion où par intervention des relations existant entre la réabsorption tubulaire du sodium et celle de l'acide urique, qui sont liées : la déplétion sodée augmente la réabsorption du sodium et de l'acide urique (KAJAA et al., 1995). Une valeur dépassant 5,9 mg/dL d'acide urique à 24 semaines a une valeur prédictive positive de 33% pour la pré-éclampsie (JACOBSON et al., 1990 ; THANGARATINAM et al., 2006).

L'acide urique, peut être un indicateur prédictif d'une pré-éclampsie future (KANG, 2004). L'acide urique peut cumuler effet protecteur antioxydant et effet nocif en contribuant au dommage endothélial. Il a été montré une diminution importante de la production d'acide urique à la fin du premier trimestre chez des patientes développant par la suite une pré-éclampsie (De JONG et al., 1997), d'où l'interprétation qu'une hypo-uricémie précoce serait un des facteurs agissant contre une expansion adéquate du volume sanguin et serait un frein à l'activité antioxydante totale, liant ainsi une hypo-uricémie à la pathologie de la pré-éclampsie. D'autre part, la dysfonction endothéliale responsable des différentes formes de pré-éclampsie est associée à la formation exagérée de radicaux surperoxydes. Or, ces anions superoxydes sont générés par diverses enzymes dont la xanthine oxydase nécessaire à la production d'acide urique. Un déficit de la placentation provoque des hypoxies-ischémies placentaires et l'on montre dans ces conditions une augmentation de l'activité de la xanthine oxydase (MANY et al., 2000). Il se pourrait que la hausse de l'uricémie plus tard dans la grossesse contribue au dommage endothélial.

Les modifications lipidiques et lipoprotéiniques observées au cours de la grossesse sont complexes. Une hyperlipidémie globale existe au cours de la grossesse normale. Les concentrations en cholestérol total, triglycérides, LDL cholestérol, apolipoprotéine B sont augmentées. Le rapport apoB/apoAI est significativement plus élevé que chez la femme non enceinte, mais ni le rapport cholestérol total/HDL cholestérol, ni la concentration en Lp(a) ne varient significativement (MAZURKIEWICK et al., 1994). Les modifications du bilan lipidique sont surtout significatives en fin de grossesse. La dyslipoprotéinémie de la femme enceinte est proche de celle observée chez les femmes prenant des œstroprogestatifs. Elle est transitoire et se normalise après accouchement.

Des anomalies métaboliques sévères coexistent chez la femme pré-éclamptique. Le plus souvent elles constituent une accentuation des modifications métaboliques usuelles de la grossesse (ZIAEI

et al., 2006). Les troubles lipidiques de la pré-éclampsie sont semblables à celles de l'athérosclérose. De se fait, ZEIHNER et al. (1991) montrent que le dysfonctionnement endothélial est justement le résultat de ces anomalies. Nos résultats sur le métabolisme des lipides montrent des taux en triglycérides sériques et en VLDL-TG augmentés chez les mères pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs. De plus, on note une diminution significative des valeurs en HDL-cholestérol et HDL-phospholipides chez les femmes pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés, comparés aux témoins. Il est bien connu qu'il existe une résistance à l'insuline au cours d'une grossesse normale (COTTEEL et al., 1986), d'où association entre hyperinsulinisme et hypertension artérielle au 3^{ème} trimestre de grossesse (BAUMAN et al., 1982). CHESLEY montre que l'hypertriglycéridémie apparaît comme une altération caractéristique d'une pré-éclampsie sévère (CHESLEY, 1999). Ces résultats sont en accords avec ceux d'ENQUOBAHRIE et al. (2004) et WINKLER et al. (2003) qui montrent des taux sériques en triglycérides significativement augmentés chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux témoins. De plus, WINKLER et al. (2000) dans leur étude, retrouvent des taux significativement augmentés en VLDL-TG. Les triglycérides sont la source d'acides gras utilisée prioritairement par le placenta, préférentiellement aux acides gras libres. En cas de pré éclampsie, un rôle clé est donc joué par l'activité lipase placentaire qui est augmentée. Dans notre travail, la LPL placentaire est élevée chez les femmes hypertendues (LOUKIDI et al., 2006). En fin de grossesse, une relative insulino-résistance et les modifications hormonales principalement liées à l'hormone placentaire lactogène favorisent l'activité lipasique hormonosensible adipocytaire (MAZURKIEWICK et al., 1994 ; WINKLER et al., 2000). Le turn-over des acides gras libres d'origine adipocytaire augmente. L'ensemble de ces modifications se traduit par une synthèse accrue de triglycérides par le foie, secrétés sous forme de lipoprotéines de très basse densité (VLDL), mais aussi de LDL et HDL (WINKLER et al., 2000). Ce phénomène est le résultat d'une baisse de l'activité de lipoprotéine lipase (LPL) et de l'hépatique lipase (HL), la diminution de l'activité lipolytique est due essentiellement à la HL (ALVAREZ et al., 1996). Par contre SATTAR et al. (1997) montrent une activité de la HL augmentée chez les femmes pré-éclamptiques. De plus, ENDRESEN et al. (1993) montrent que l'augmentation de l'activité lipolytique est due à l'activité de la lysophospholipase et non à l'hydrolyse des TG. Fait intéressant, la plupart de ces modifications métaboliques chez les mères pré-éclamptiques augmentent le substrat nutritionnel disponible pour le fœtus : c'est ainsi qu'on a proposé que la pré-éclampsie soit une réponse maternelle anormale à un signal foetal approprié (ROBERTS & COOPER, 2001). Le métabolisme des lipides et des lipoprotéines des nouveau-nés est profondément perturbé par la pré-éclampsie maternelle. A la naissance l'augmentation des teneurs sériques en lipides (TG) chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques comparées aux

témoins, est accompagnée de l'augmentation des lipoprotéines (VLDL-TG et LDL-TG) sériques. Les concentrations élevées en VLDL-TG et LDL-TG et faible en HDL indiquent une moindre capacité à métaboliser les VLDL. Ceci peut s'expliquer par une diminution de l'activité de l'enzyme lipoprotéine lipase (LPL), responsable de l'hydrolyse des TG des VLDL et de leur transformation en LDL. Une diminution de synthèse de cette enzyme, suite à une déficience en acides aminés, peut expliquer la réduction de l'activité LPL et par la suite l'accumulation des VLDL sériques chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques. Un excès de transport des TG de la mère vers le fœtus peut aussi expliquer l'augmentation des TG chez les nouveau-nés de mères hypertendues. Concernant les taux en LDL sériques, ils ne présentent aucune différence significative entre les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins. Par ailleurs, la détermination des rapports LDL-C/HDL-C et CT/HDL-C renseigne sur le risque d'athérogénéité. En effet, les valeurs du rapport LDL-C/HDL-C sont augmentées de manière significative chez les mères pré-éclamptiques comparées aux témoins. Par ailleurs, les valeurs du rapport CT/HDL-C sont augmentées significativement chez les mères pré-éclamptiques comparées aux mères témoins et chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques comparés aux nouveau-nés de mères témoins signe d'un risque athérogène à un âge précoce. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par plusieurs auteurs (ENQUOBAHRIE et al., 2004 ; VILLA et al., 2009). Au cours de la pré-éclampsie, la résistance à l'insuline s'accompagne d'anomalies du métabolisme des lipides et des lipoprotéines qui affectent non seulement la femme enceinte, mais aussi perturbent le développement du fœtus (VILLA et al., 2009). Les travaux d'ENQUOBAHRIE et al. (2004) montrent des taux sériques en LDL-cholestérol, significativement augmentés chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux témoins (HUBEL & ROBERTS, 1999). Par ailleurs, les perturbations du métabolisme des lipides au cours de la pré-éclampsie se traduisent par l'apparition de lipoprotéines modifiées qui possèdent des propriétés activatrices vis-à-vis de différents types cellulaires. Comme les HDL participent à la détoxification des hydroperoxydes lipidiques, la diminution des HDL pourrait indirectement favoriser l'oxydation des LDL observée au cours de la pré-éclampsie (MACKNESS & DURRINGTON, 1995). L'augmentation des VLDL favorise l'apparition de LDL particulières, les LDL petites et denses qui seraient plus facilement oxydables par les radicaux libres oxygénés. Les modifications lipidiques de l'athérosclérose résultent de la génération de LDL denses (WITZTUM, 1994). Ce variant LDL est augmenté dans l'athérosclérose et la pré-éclampsie, et a un accès préférentiel et une persistance prolongée dans l'espace sous-endothélial. À cet endroit, il est hors de portée des antioxydants circulants. De plus, les petits LDL denses sont plus efficacement oxydés que les LDL habituels. L'oxydation des LDL tient donc à leur environnement autant qu'à la facilité qui leur est inhérente. Une fois oxydés les ox-LDL altèrent la

fonction endothéliale et stimulent l'expression des antigènes de surface qui attirent les macrophages jusqu'à la formation éventuelle de cellules spumeuses. Il est vraisemblable qu'une partie au moins de ce scénario soit exact dans la pré-éclampsie. Des indices abondants attestent la génération de produits en réponse au stress oxydatif dans le sang et les tissus des femmes pré-éclamptiques (HUBEL & ROBERTS, 1999). Par ailleurs, il a été démontré que les lipoprotéines VLDL possèdent une toxicité endothéliale (DEKKER & SIBAI, 1998).

Nos résultats montrent une réduction des phospholipides chez les mères pré-éclamptiques et chez leurs nouveau-nés comparés aux témoins. La réduction des teneurs plasmatiques en phospholipides pourrait être attribuée à une diminution de la synthèse hépatique, suite à la sous-nutrition chronique (OSHIRO et al., 1996 ; TOTH et al., 1984) ou probablement par la présence d'anticorps anti-phospholipides chez les femmes enceintes avec une hypertension artérielle sévère exposées à des risques de thrombo-embolie (GABBE et al., 2002). OSHIRO et al. (1996) ont identifié ces anticorps anti-phospholipides chez les femmes ayant fait des grossesses arrêtées et des morts in utero. Cependant, les études de LYNCH et al. (1997) ne sont pas arrivées à déterminer une valeur prédictive des concentrations sériques en anticorps anti-phospholipides chez les femmes enceintes hypertendues.

Nos résultats montrent que l'activité LCAT est diminuée de manière très significative chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins (LOUKIDI et al., 2008). Les teneurs en apo A-1 sérique, cofacteur activateur de la LCAT, sont significativement diminuées chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux témoins. Le rapport EC/CL est significativement diminué chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins.

Les mêmes variations sont observées chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques comparés aux nouveau-nés témoins.

Comme il a été suggéré par MORILLAS et al. (1992), une diminution de l'activité de la lécithine : cholestérol acyl transférase (LCAT ; EC2.3.1.43) peut expliquer la baisse des concentrations sériques en esters de cholestérol, et peut être lié à la réduction des taux en phospholipides.

La pré-éclampsie est caractérisée par une résistance à l'insuline et une activité adrénérgique augmentée (KAJAA et al., 1999). Ces deux conditions sont associées à une élévation de l'activité lipolytique adipocytaire, ce qui implique une augmentation des acides gras libres sériques chez les femmes pré-éclamptiques (ALVINO et al., 2008 ; VILLA et al., 2009) et chez les nouveau-nés souffrant de retard de croissance intra-utérin (ALVINO et al., 2008). De plus les acides gras libres sériques jouent un rôle important dans le dysfonctionnement endothélial chez les pré-éclamptiques (VILLA et al., 2009).

La composition des acides gras des TG, PL et EC sériques est modifiée chez les femmes pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés. En effet, on note une augmentation significative des acides gras saturés (AGS) et une diminution significative des acides gras polyinsaturés (AGPI) au niveau des TG, PL et EC sériques, alors que les monoinsaturés (AGMI) ne changent pas chez les femmes pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs.

L'augmentation des acides gras saturés au niveau du sérum peut être due à un excès d'apport par les lipides alimentaires ou à l'élévation de leur synthèse. Un régime riche en lipides augmente l'activité de l'enzyme FAS (AILHAUD, 2008).

La composition en acides gras des TG sériques des femmes pré-éclamptiques présente une augmentation significative de la proportion C18 :2n-6, alors que l'acide arachidonique C20 :4n-6 est diminué de manière significative. Cette diminution en acide arachidonique est probablement le résultat d'une diminution de la conversion microsomale par la $\Delta 6$ et $\Delta 5$ désaturases et des élongases du C18 :2n-6 en C20 :4n-6 liée à l'insulinorésistance, d'où l'accumulation au niveau sérique des C18 :2n-6. Il est connu que l'insuline active les désaturases en augmentant leur synthèse (DAS, 2007). Ces données sont confirmées par la réduction des rapports AGMI/ AGS (index de la $\Delta 9$ désaturase), C20 :4n-6/ C18 :2n-6 et C22 :6n-3/ C18 :3n-3 (index des $\Delta 6$ et $\Delta 5$ désaturases) chez les femmes hypertendues.

En fait, la composition en acides gras des lipides sériques reflète celle des tissus. Le métabolisme des acides gras est localisé au niveau des tissus adipeux, hépatique et musculaire. La synthèse d'acides gras, qui intervient principalement au niveau hépatique et dans le tissu adipeux, se fait à partir de l'acétyl-CoA par le système multi-enzymatique acide gras synthétase (FAS ; Fatty Acid Synthase) assurant la synthèse des acides gras jusqu'à C16. Des activités élongases permettent en outre le passage à des chaînes supérieures à C16 et des désaturases conduisent, par introduction de doubles liaisons cis, aux acides gras insaturés. Les acides gras proviennent aussi des lipides alimentaires. Dès l'ingestion des aliments, l'activité métabolique s'oriente progressivement, sous l'action dominante de l'insuline, vers l'utilisation des substrats alimentaires absorbés qui sont soit directement utilisés comme substrats énergétiques, soit mis en réserve par voie de synthèse des protéines, du glycogène et des triglycérides. La digestion de ces triglycérides est sous la dépendance des enzymes pancréatiques et des sels biliaires. Cette réaction entraîne la libération de molécules d'acides gras et de monoglycérides qui sous l'action des sels biliaires sont regroupées sous forme de micelles qui sont absorbées. Les acides gras à courte chaîne quant à eux parviennent à entrer directement dans les capillaires sanguins. Une fois dans les cellules intestinales, les acides gras issus des micelles sont activés et réutilisés pour la synthèse des triglycérides qui rejoignent la circulation sanguine sous forme de chylomicrons. Ces acides gras sont alors captés par le foie, le tissu adipeux

et le muscle. Le type d'utilisation des acides gras dépend de leur structure. Les acides gras à chaîne courte et moyenne sont utilisés dans le métabolisme énergétique et ceux à chaîne longue préférentiellement stockés sous forme de triglycérides. Les acides gras présentent de nombreuses et très importantes propriétés biologiques qui expliquent leur importance nutritionnelle. Certains servent non seulement à l'élaboration des phospholipides des membranes cellulaires contribuant à la fluidité membranaire et régulant l'activité des protéines membranaires mais aussi constituent des substrats pour la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines, thromboxane, prostacycline.....) qui jouent de nombreux rôles physiologiques (O'DENNELL et al., 2009). Ainsi, toute perturbation de la composition en acides gras des lipides sériques entraîne celle des lipides au niveau des organes avec modification métabolique affectant le fonctionnement de la cellule.

La faible concentration en acide arachidonique C20 :4n-6 chez les femmes pré-éclamptiques, peut laisser supposer que l'ischémie placentaire est probablement due à ce phénomène, car les AGE et leurs dérivés (familles n-6 et n-3) présentent de nombreux et très importantes propriétés biologiques qui expliquent leur importance nutritionnelle. Par ailleurs, on note une diminution significative de l'acide α -linoléique C18 :3n-3 et de son produit d'élongation C22 :6n-3 chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux femmes témoins.

Chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques, on note une diminution significative des teneurs en C18 :2n-6, C20 :4n-6, C18 :3n-3 et du C22 :6n-3 comparés aux nouveau-nés témoins. Cette diminution est le résultat probable de son faible transfert à travers le placenta. Même si la physiopathologie de la pré-éclampsie (PE) n'est pas entièrement comprise, sa relation avec le fonctionnement placentaire est bien établie : il semble qu'elle soit liée à une mauvaise perfusion maternelle du placenta. Il faut savoir que le fœtus est complètement dépendant de sa mère concernant les acides gras essentiels qui sont transférés à travers le placenta (INNIS, 1991). HOVING et al. (1994) rapportent que la synthèse des AGPI est active dans le foie fœtal après maturation de la $\Delta 5$ et $\Delta 6$ désaturases près du terme. Le fœtus est capable de synthétiser les acides gras monoinsaturés (AGMI) à partir du glucose et des corps cétoniques (MILLER et al., 1986).

De plus, on note une diminution significative des teneurs en acides gras C18 :2n-6, C20 :4n-6, C18 :3n-3 et du C22 :6n-3 au niveau des EC et des PL, aussi bien chez les mères pré-éclamptiques que chez leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs. Certains AGE servent non seulement à l'élaboration des phospholipides des membranes cellulaires, contribuant à la fluidité membranaire et régulant les activités des protéines intrinsèques (LEGER et al., 1989), mais aussi à la synthèse de prostaglandines qui jouent différents rôles physiologiques et sont impliqués dans certains états pathologiques, dont l'hypertension artérielle (AL et al., 1995). Il apparaît donc

clairement que le métabolisme des acides gras essentiels (AGE) est perturbé chez la mère hypertendue et chez son nouveau-né.

Notre travail porte également sur un concept important qui est le stress oxydatif, reconnu aujourd'hui comme la base moléculaire de toutes les pathologies. Le stress oxydatif s'installe quand il ya un débalancement entre la formation des espèces réactives d'oxygène (radicaux libres, peroxydes) et la capacité à neutraliser celles-ci (superoxyde dismutase (SOD), catalases, glutathion peroxydase, vitamines antioxydantes) (BURTON & JAUNIAUX, 2004 ; MYATT & CUI, 2004). Les radicaux libres induisent des altérations des cellules, des lipides et des protéines, à l'origine de différentes pathologies, telles les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, l'artériosclérose et le diabète (LIURBA et al., 2004). Seulement les radicaux libres font partie intégrante du fonctionnement de l'organisme et jouent un rôle important, notamment au cours de la reproduction, la nidation de l'œuf et le développement de l'embryon (ROBLES et al., 2001). En effet, les phénomènes radicalaires sont impliqués dans la multiplication, la différenciation, la croissance et le fonctionnement des différents types de cellules. Cependant, un déséquilibre entre leur production intense pendant la gestation, et leur élimination, peut engendrer un stress oxydatif. Ce dernier peut conduire à l'altération de l'organisme de la mère et de son fœtus (MYATT et al., 2004). Des perturbations du système antioxydant ont été reportées dans le cas de la pré-éclampsie (BAYHAN et al., 2005 ; GUPTA et al., 2005). Ainsi de nombreuses techniques ont été développées pour évaluer le stress oxydatif. Le problème de disposer des marqueurs spécifiques, sensibles, fiables et d'exécution analytique, ainsi que le manque de standardisation et d'optimisation des méthodes, compliquent l'interprétation des résultats.

Il est donc intéressant de connaître le statut oxydant / antioxydant au cours de la grossesse compliquée par la survenue d'une pré-éclampsie des mères et de leurs nouveau-nés et de le comparer à leurs témoins respectifs.

A la lumière de ces données, nous contribuons à déterminer les marqueurs du statut oxydant (malondialdéhyde, hydroperoxydes, protéines carbonylées et l'oxydation in vitro des lipoprotéines totales) et antioxydant (catalase, SOD, glutathion réductase et peroxydase, vitamines A, C et E et pouvoir antioxydant total) au niveau du plasma et des érythrocytes chez mères pré-éclamptiques, leurs nouveau-nés et leurs témoins respectifs de la région de Tlemcen.

De nombreux travaux tendent à démontrer que le déséquilibre entre les dérivés actifs de l'oxygène et les défenses antioxydantes (stress oxydatif) pourrait jouer un rôle de premier plan dans l'étiologie de la pré-éclampsie (LIURBA et al., 2004 ; MORETTI et al. 2004 ; VASSALLE & BOTTO 2003). Nos résultats confirment la présence d'un stress oxydatif chez les mères pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.

En effet nos résultats montrent que la capacité du plasma à absorber les radicaux libres représentant le pouvoir antioxydant total (ORAC) est diminuée de manière significative ainsi que les teneurs en vitamines A, C et E, chez les femmes pré-éclampsiques et chez leurs nouveau-nés, comparés à leurs témoins respectifs. Il a été démontré que les femmes avec PE présentaient des apports ainsi que des teneurs sériques abaissés de vitamine C (LIURBA et al., 2004) et vitamine E (BURTON & JAUNIAUX, 2004). À vrai dire, devant cet état de faits, divers groupes de recherche ont comparé les niveaux plasmatiques des vitamines C et/ou E, facilement mesurables, chez les patientes avec pré-éclampsie versus celles non atteintes. Leurs résultats montrent effectivement une association entre la déficience en antioxydants et le risque de pré-éclampsie : les patientes qui développent la maladie présentent des taux inférieurs de ces vitamines (RUMBOLD et al., 2006 ; DENGUEZLI et al., 2007).

LIURBA et al. (2004) montrent que malgré un niveau bas en acide ascorbique et thiol, le niveau total d'activité antioxydante du plasma ne serait pas affecté par la pré-éclampsie, et pourrait être compensé par une hausse du niveau d'acide urique, un autre antioxydant plasmatique. Ce dernier est aussi augmenté au niveau sérique chez notre population de femmes pré-éclampsiques comparées aux témoins.

De plus, la réduction de l'ORAC est associée à l'augmentation du malondialdéhyde (MDA), des hydroperoxydes et des protéines carbonylées au niveau plasmatique et érythrocytaire chez les mères pré-éclampsiques et leurs nouveau-nés, marquant ainsi l'existence d'un stress oxydatif intracellulaire et extracellulaire.

L'augmentation du taux des hydroperoxydes plasmatiques et érythrocytaires est notée chez les femmes pré-éclampsiques et chez leurs nouveau-nés. Les hydroperoxydes sont des marqueurs de la peroxydation lipidique, d'acides gras polyinsaturés (AGPI) ou de leurs esters (phospholipides et triglycérides) dont le taux augmente dans le cas de la pré-éclampsie (VASSALLE & BOTTO 2003). La peroxydation lipidique est un phénomène normalement contrôlé dans toutes les cellules de l'organisme et une grande variété de mécanismes antioxydants limite ce processus. En effet, les antioxydants agissent en formant des produits non radicalaires, d'autres en interrompant la réaction en chaîne de peroxydation, en réagissant rapidement avec un radical d'acide gras avant que celui-ci ne puisse réagir avec un nouvel acide gras, tandis que d'autres antioxydant absorbent l'énergie excédentaire de l'oxygène singulier pour la transformer en chaleur (GHISELLI et al., 2000). La peroxydation lipidique entraîne la libération d'autres produits d'oxydation comme les diènes conjugués et des aldéhydes qui, à fortes concentrations s'avèrent toxiques pour les cellules. La plupart de ces aldéhydes sont très réactifs et peuvent être considérés comme des seconds messagers

toxiques qui augmentent les dommages initiaux dûs aux radicaux libres. L'aldéhyde le mieux étudié est le malondialdéhyde (MDA) (HESTERBAUER et al., 1991).

Dans notre travail, les teneurs en MDA plasmatique ne varient pas entre les deux populations de mères enceintes, mais sont significativement augmentées chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques comparés aux nouveau-nés témoins. Par ailleurs, les teneurs en MDA érythrocytaire sont augmentées chez les mères pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs confirmant ainsi l'existence d'un stress oxydatif intracellulaire. Nos résultats sont en accord avec ceux de KRISHNA MOHAN & VENTARAMANA (2007) et d'ATAMER et al. (2005). HUBEL et al. (1996) ont montré une augmentation du MDA plasmatique corrélée aux triglycérides plasmatiques, en relation avec l'importance de l'hypertension artérielle gravidique. DAVIDGE et al. (1992) montrent que le MDA plasmatique se normalise après l'accouchement, et que cette normalisation est synchrone de la diminution des triglycérides. De plus, il a été démontré que le MDA est aussi corrélé à l'insaturation des acides gras dont les concentrations sont fortement modifiées au cours de la grossesse normale et de la pré-éclampsie (HOVING et al., 1992). Nos résultats montrent également une augmentation significative des taux de MDA au niveau placentaire. Ces résultats sont en accords avec ceux d'ILHAN et al. (2002) et de PADMINI et al. (2009). Ce résultat confirme l'existence d'un stress oxydatif même au niveau du placenta. De plus, la concentration en vitamine C qui empêche l'oxydation des lipides est significativement diminuée au niveau placentaire chez notre population de femmes pré-éclamptiques. Selon MUELLER et al. (2005), le placenta est une source majeure d'agent prooxydant et de système antioxydant et il est capable de maintenir la peroxydation lipidique sous contrôle au cours de la grossesse normale. Le taux des produits de la peroxydation des lipides tels les TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances) augmente au niveau du placenta et de l'utérus, et ceci même pendant une grossesse normale (BARTHA et al., 1997). Selon LEFEVRE (1997), dans le placenta normal, les hydroperoxydes seraient maintenus à des concentrations faibles par l'activité glutathion peroxydase. Nos résultats montrent une diminution des hydroperoxydes placentaires chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux témoins. Ce résultat peut être expliqué par l'augmentation significative de l'activité antioxydante du superoxyde dismutase (SOD) placentaire chez les femmes pré-éclamptiques. Il est bien connu que face à un stress oxydant, la défense antioxydante se comportera de deux façons différentes. Dans un premier temps, l'organisme réagira lors d'un stress oxydant modéré en surexprimant les enzymes antioxydantes. Si le stress perdure et produit de façon massive des radicaux libres et espèces oxygénées toxiques, les enzymes antioxydantes seront détruites et leurs concentrations chuteront (DELLATTRE et al., 2005).

Par ailleurs, l'oxydation *in vitro* des lipoprotéines est aussi considérée comme un marqueur du statut oxydant/antioxydant. Notre étude montre que le taux initial des diènes conjugués, ainsi que le temps maximal d'oxydation *in vitro* (T max) ne présentent pas de différence significative entre les femmes pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs. Cependant, nos résultats montrent que le temps de latence (T Lag), qui correspond à l'initiation de l'oxydation des lipoprotéines, est plus court chez les femmes pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs. Sachant que les lipoprotéines sont sensibles aux phénomènes d'oxydation, on peut donc supposer que les lipoprotéines des femmes pré-éclamptiques et de leurs nouveau-nés sont moins résistantes aux phénomènes d'oxydation. En effet, la concentration de la vitamine E qui inhibe la propagation des réactions en chaîne réagissant avec les radicaux libres, et celle de la vitamine C qui empêche l'oxydation des LDL et régénère la vitamine E oxydée, sont diminuées chez les femmes pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs (RUMBOLD et al., 2006 ; DENGUEZLI et al., 2007), de même que la concentration en vitamine A, indiquant une moindre défense contre les radicaux libres. La vitamine A inhibe la peroxydation lipidique, et peut également inhiber directement les radicaux hydroxyles (WILSON, 2008). Une diminution de la consommation alimentaire des vitamines C, E et A au cours de la grossesse peut aussi expliquer ces résultats (LEE et al., 2004). Il est à noter que le taux d'oxydation est élevé chez les mères hypertendues et chez leurs nouveau-nés en faveur d'une moindre protection des lipoprotéines.

De plus, on note une augmentation des protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires chez les femmes pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs, reflétant un stress oxydatif intra et extracellulaire. L'oxydation des protéines est un signe de l'endommagement tissulaire, causée par le stress oxydatif, l'augmentation des carbohydrates, ou les deux (BAYNES, 1999).

Nos résultats indiquent que les activités des enzymes antioxydantes érythrocytaires catalase (CAT) et superoxyde dismutase (SOD) sont significativement diminuées, alors que la glutathion réductase (GLUTR) est significativement augmentée, cependant, la glutathion peroxydase (GLUTpx) ne varie pas chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux témoins. Le même résultat est obtenu chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques, sauf que la glutathion réductase (GLUTR) est significativement diminuée chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques comparés aux nouveau-nés témoins. Nos résultats sont en accords avec ceux de KUMAR & DAS (2000) qui montrent que les femmes pré-éclamptiques présentent des taux élevés en lipides peroxydés suivis d'une diminution de l'activité de la catalase (KAUR et al., 2008) et de la SOD, comparées aux témoins. Les travaux d'ATAMER et al. (2005) rapportent une augmentation de la catalase et une

diminution de SOD chez les femmes pré-éclamptiques comparées à leurs témoins. L'augmentation de la glutathion réductase (GLUTR) chez notre population de femmes pré-éclamptiques est le résultat probable de la formation des radicaux libres qui stimulent et activent la défense antioxydante.

La baisse de l'activité enzymatique antioxydante chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques est le résultat probable d'une production massive des radicaux libres et espèces oxygénées toxiques, ce qui a sans doute engendré une destruction des enzymes antioxydantes d'où la chute de leurs concentrations (DELLATTRE et al., 2005 ; PERRONE 2010).

En conclusion, le déséquilibre entre la production des radicaux libres oxygénés et leur élimination (stress oxydant) peut conduire à l'altération de l'organisme de la mère et du fœtus. En effet, pendant la vie fœtale ou les premiers jours après la naissance, une telle situation de déséquilibre peut amplifier les flux de radicaux libres oxygénés et induire des altérations de l'ADN, retarder la croissance de l'embryon, pénaliser la vitalité du nouveau-né ou diminuer sa résistance aux pathologies et, à l'extrême, provoquer sa mort, aussi bien aux stades embryonnaires et fœtaux qu'en période postnatale ou encore induire des conséquences néfastes pour la santé de la mère (BURTON & JAUNIAUX, 2004 ; WALKER, 2000).

Les teneurs plasmatiques en minéraux et oligo-éléments montrent une augmentation significative du sodium (Na) chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux témoins. La rétention sodée est quasi-inévitable, par hyperaldostéronisme secondaire physiologique. Cependant, les teneurs plasmatiques en potassium et zinc sont significativement diminuées chez les femmes pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés comparés à leurs témoins respectifs. Nos résultats sont en accord avec ceux d'ATAMER et al. (2005). Ce résultat peut être causé par un apport nutritionnel insuffisant. Le zinc est un oligo-élément actif lors de l'embryogenèse, de la différenciation des cellules et de leur prolifération. Il est un composant essentiel de plus de 300 enzymes du métabolisme (COSTELLO & OSRIN, 2004). BORELLA et al. (1990) dans leur étude, indiquent que des altérations plasmatique en zinc (Zn) sont associées aux pathologies de la grossesse. Les carences en micronutriments incluent un développement cognitif limité (lié aux carences en fer, en iode et en zinc), un système immunitaire moins efficace (lié au manque de fer, de vitamine A et de zinc), des résultats négatifs en terme de reproduction, les problèmes de santé maternelle (attribuables aux carences en fer, iode, vitamine A, zinc, folates et calcium), le faible état osseux des nourrissons et des enfants (lié aux faibles rations de calcium, d'autres minéraux et de vitamine D) (BORELLA et al., 1990). Si le fœtus est privé de substrats, il préserve son métabolisme oxydatif aux dépens de la croissance, ce qui peut provoquer des phénomènes d'hypotrophie fœtale (BUTTE et al., 2004). Les micronutriments sont nécessaires à la croissance fœtale,

et les déficiences maternelles en micronutriments, souvent fréquentes dans les pays en développement, peuvent être une cause importante de retard de croissance intra-utérin (BUTTE et al., 2004).

Le placenta est un organe mystérieux, à l'interface entre la mère et le fœtus. Il exerce de nombreuses fonctions essentielles au bon déroulement de la grossesse et à la croissance du fœtus, permettant les échanges gazeux et nutritifs pour assurer sa croissance et son développement. Il est un élément indispensable pour le déroulement normal de la grossesse. Il peut au contraire être dans certaines situations, à l'origine de pathologies maternelles ou fœtales sévères. Le placenta est un tissu métaboliquement très actif qui croît et se modifie au cours de la gestation. Il est le seul organe qui permet les échanges entre la mère et le fœtus. Celui-ci joue le rôle habituellement dévolu au rein, au poumon et à l'intestin. Le sang maternel riche en oxygène et en éléments nutritifs parvient au fœtus via le cordon ombilical. Les produits de dégradation de l'organisme du fœtus sont également transférés via le cordon ombilical vers les organes métaboliques de la mère (poumon, rein foie) pour être excrétés (LEFEVRE, 1997). Au niveau du placenta, nos résultats montrent une diminution significative des teneurs en cholestérol, triglycérides, phospholipides et protéines totales chez les femmes pré-éclamptiques comparées aux témoins. Sachant que le placenta ne synthétise pas le cholestérol, et que c'est celui de la mère qui est utilisé pour la constitution des membranes placentaires et la synthèse des hormones stéroïdes (LEFEVRE, 1997), la diminution des concentrations en cholestérol placentaire chez les femmes pré-éclamptiques est la conséquence de son faible transfert à partir de la circulation maternelle. La diminution des concentrations en triglycérides placentaires est due probablement à un déficit en enzymes nécessaires à la synthèse des acides gras, à leur estérification en triglycérides ou à leur oxydation en corps cétoniques (LEFEVRE, 1997).

De plus, la diminution des lipides placentaires peut être en relation avec une augmentation du transfert des lipides du placenta de mères pré-éclamptiques vers le fœtus, car il a été démontré, que lors d'un stress fœtal lié à toute pathologie maternelle, le transfert des lipides de la mère vers le fœtus est augmenté (PICOVI et al., 1983). Par ailleurs, il est bien connu que le placenta des femmes pré-éclamptiques présente des lésions avec diminution du nombre de cellules placentaires (BENIRSCHKE & KAUFFMANN, 1999). La réduction des teneurs en protéines peut être liée à une diminution de leur synthèse et / ou une diminution de leur captation à partir de la circulation maternelle par les cellules placentaires dont le nombre se trouve réduit lors de la pré-éclampsie (BENIRSCHKE & KAUFFMANN, 1999).

Il faut noter que la capacité du placenta à transférer les nutriments d'origine maternelle dans la circulation fœtale conditionne le développement et la croissance du fœtus. Les nutriments (glucose,

acides aminés, lipides, vitamines et oligo-éléments), l'oxygène et l'eau assurent ses besoins oxydatifs, sa croissance et la constitution de ses réserves énergétiques. L'efficacité du placenta dépend de l'importance des flux sanguins utérin et fœtal et de leurs échanges facilités notamment par des substances vasodilatatrices dont les taux sont augmentés au cours la grossesse (prostacycline et monoxyde d'azote, NO).

L'analyse des acides gras placentaire chez les femmes pré-éclampsiques et témoins de notre population, montrent au niveau des TG une augmentation des acides gras saturés (AGS), suivie d'une diminution des acides gras monoinsaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI) chez les femmes pré-éclampsiques comparées aux témoins. La diminution des AGMI et AGPI au niveau des TG placentaire est le résultat d'un faible transfert à partir de la circulation maternelle. De plus, la diminution des AGPI est due essentiellement à sa faible composition en acides C18 :2n-6, C20 : 4n-6 et du C22 :6n-3. La diminution significative de l'acide linoléique C18 :2n-6 est le résultat probable d'un faible transfert à partir de la circulation maternelle. De plus, on note un faible pourcentage en acide arachidonique C20 : 4n-6, cette diminution est la conséquence d'une diminution de l'activité de la $\Delta 6$ et $\Delta 5$ désaturases et des élongases. La composition en acide α -linoléique C18 : 3n-3 ne présente aucune différence significative entre les deux populations de mères étudiées. Cependant, l'acide C22 : 6n-3 au niveau des TG placentaires présentent un pourcentage significativement faible chez les mères pré-éclampsiques comparées aux témoins. Cette diminution est aussi la conséquence d'une faible activité d'élongation et de désaturation de l'acide α -linoléique C18 : 3n-3. De plus, la composition en acides gras des esters de cholestérol placentaire, présentent des pourcentages en acides gras polyinsaturés significativement diminués chez les mères pré-éclampsiques comparées aux témoins. Cette diminution est essentiellement due à la faible concentration en acides C18 :2n-6 et C20 : 4n-6. Le métabolisme des acides gras est donc altéré au niveau du placenta des femmes hypertendues.

De plus, la détermination de l'activité de lipoprotéine lipase (LPL) au niveau du placenta montre des valeurs élevées chez les femmes pré-éclampsiques comparées aux témoins. La lipoprotéine lipase (LPL) placentaire est responsable de l'hydrolyse des TG des lipoprotéiques sériques, fournissant ainsi les acides gras au placenta (BERGERON et al., 1991). Cependant, elle pourrait être impliquée dans le mécanisme de désordres variés reliés au métabolisme des lipoprotéines riches en TG. L'augmentation des TG sériques chez les femmes hypertendues de notre population est associée à l'élévation de l'activité de LPL placentaire, ce qui rejoint les travaux de BERGERON et al. (1991) qui montrent une corrélation positive entre l'augmentation des TG sériques et la LPL placentaire, et par la suite, à l'élévation du transfert des lipides au fœtus, chez les femmes hypertendues.

L'examen macroscopique des placentas des femmes pré-éclamptiques de notre population étudiée montre une hypotrophie globale du placenta dans les cas compliqués d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) (BENIRSCHKE & KAUFFMANN, 1999). En dehors des aspects classiques de cupules plus ou moins étendues, emplies d'un caillot adhérent noir (récent) ou café au lait (plus ancien) les hématomes décidaux peuvent se manifester différemment, en fonction de leur mode de constitution : un hématome rétro-placentaire (HRP) massif et brutal d'où résulte le décollement aigu du placenta.

Les lésions placentaires de la pré-éclampsie sont secondaires à la mauvaise transformation des artérioles de la paroi utérine, par le trophoblaste ovulaire, en artères utéro-placentaires atones, permettant l'adaptation du débit sanguin maternel placentaire aux besoins du fœtus en croissance.

Ces lésions, dont la plus fréquente et la plus caractéristique est l'athétose déciduale, découlent les unes des autres : la vasculopathie déciduale est directement responsable des lésions macroscopiques et aiguës du placenta, des hématomes rétro-placentaires (HRP) et infarctus, susceptibles d'amputer brutalement la fonction de l'organe, et d'une ischémie villositaire chronique. Celle-ci induit une anomalie du développement villositaire aboutissant à une hypotrophie globale du placenta, autre facteur d'hypoxie et de malnutrition fœtale.

Si les lésions placentaires observées dans un contexte maternel de pré-éclampsie sont assez fréquentes (la vasculopathie déciduale est retrouvée dans la moitié des placentas, les infarctus et les signes d'hypoxie villositaire chronique dans un tiers environ...), elles ne sont ni constantes, ni corrélées à la sévérité de la maladie maternelle. Leur fréquence est en partie liée à la précocité de la pré-éclampsie et à la morbidité fœtale. Elles ne sont pas non plus spécifiques de la maladie puisque observées dans d'autres contextes: lupus, thrombophilies, diabète sévère.

On pense que l'ischémie placentaire libère des facteurs placentaires toxiques dans la circulation sanguine maternelle qui altèrent le bon fonctionnement de l'endothélium et induit une réaction endothéliale maternelle généralisée (VAN WIJK et al., 2000).

L'examen microscopique du placenta des femmes témoins, à faible grossissement, montre une multitude de villosités coupées selon des plans de section différents, dont le diamètre varie entre les larges villosités principales et les petites ramifications villositaires terminales. On voit que le réseau villositaire s'est considérablement développé et que le diamètre moyen des villosités a diminué en raison de la croissance par ramification des villosités, parallèle à l'augmentation de la taille du placenta.

À fort grossissement, la nature ramifiée des villosités est visible. La vascularisation des axes villositaires est marquée et la surface villositaire exposée aux lacunes L remplies de sang maternelle

a beaucoup augmenté. Dans le placenta à terme, on observe de façon caractéristique des nœuds syncytiaux NS formés par des agrégations de noyaux du syncytiotrophoblaste.

L'examen microscopique des placentas des mères pré-éclamptiques hypotrophiques montre leur hétérogénéité : certains sont morphologiquement normaux mais de petit poids, d'autre présentent une hypotrophie velléitaire. Un excès de fibrine périvillositaire ou de signes de réduction du débit sanguin maternel sont observables. Les caractères histologiques les plus fréquents et les plus caractéristiques du placenta pré-éclamptique sont l'invasion superficielle par le cytotrophoblaste des artérioles utérines spiralées conduisant à une perfusion placentaire réduite et à une insuffisance placentaire, et l'épaississement de la membrane basale trophoblastique. L'intensité des modifications anatomiques étant en relation avec la sévérité et la durée des symptômes maternels, et expliquent en partie les altérations fonctionnelles (OGREN et al., 1994).

Au cours de la grossesse, le placenta et plus spécifiquement le trophoblaste, est considéré comme la boîte noire de la grossesse. Son examen macroscopique après la délivrance doit être soigneux et permet d'identifier la plupart des lésions placentaires. L'analyse microscopique ne vient ensuite que confirmer ou préciser la nature de ces lésions (SCHMTTZ et al., 2007).

Conclusion

La pré-éclampsie est une pathologie maternelle, spécifique de la grossesse, secon dysfunction placentaire. Les causes responsables de cette dysfunction placentaire sont variables, ce qui rend l'approche expérimentale de cette pathologie très complexe. La pré-est une préoccupation majeure pour la santé de la mère et du nouveau-né, car elle entraîne complications métaboliques pouvant influencer négativement le bon déroulement de la grossesse. Les résultats présentés dans ma thèse de doctorat ont mis en relief un ensemble de modifications métaboliques associées à la pré-éclampsie affectant l'unité mère-placenta-fœtus.

Tout d'abord, il faut souligner suite à l'enquête alimentaire et socio-économique, que les femmes enceintes de la région de Tlemcen et en particulier les femmes pré-éclamptiques, présentent un profil social défavorable suivi d'un apport alimentaire insuffisant en protéines, lipides, glucides, vitamines et minéraux. De plus, l'hypertension artérielle de la femme enceinte au troisième trimestre de grossesse, perturbe le métabolisme des lipides et des lipoprotéines ainsi que le statut oxydant/antioxydant. La femme hypertendue présente un profil athérogène, à savoir, une atteinte rénale qui s'explique par une protéinurie et une faible filtration de l'acide urique, signe classique d'un rein toxémique. De plus, l'augmentation des teneurs sériques en acide urique, urée, créatinine, TG et VLDL est associée à la diminution des PL, HDL-cholestérol, apo A-I et à la faible activité de la LCAT. Cette dyslipoprotéïnémie, si elle persiste, peut être responsable d'atteinte vasculaire multiples à long terme et causant le dysfonctionnement endothélial.

Par ailleurs, les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques présentent un profil lipoprotéique modifié, qui est la conséquence d'une perturbation du métabolisme. En effet, les altérations des teneurs en lipoprotéines et à la réduction de l'activité de la LCAT sont comparables à celles observées lors de certaines maladies fœtales (hypotrophie) ainsi que certaines maladies métaboliques de l'âge adulte (diabète et maladies cardiovasculaires). Elles peuvent être liées à un apport en nutriment insuffisant au fœtus à travers le placenta ischémique. Ce dernier montre des perturbations multiples dans sa structure histologique et son métabolisme, notamment sa faible composition en TG, CT, PL et protéines totales. Bien que l'activité de la lipoprotéine lipase placentaire soit élevée, elle ne permet pas, à elle seule, de diminuer les teneurs sériques en TG VLDL d'une part, et d'augmenter la capacité de stockage des TG au niveau du placenta d'autre part. Le profil des acides gras chez les femmes pré-éclamptiques ainsi que chez leurs nouveau-nés, est perturbé au niveau des TG, EC et des PL sériques, ainsi qu'au niveau du placenta, en particulier concernant les faibles teneurs en acides arachidonique C20 : 4(n-6) qui est le précurseur des prostaglandines.

Au vue de ces résultats, il apparaît que l'hypertension survenant pendant la grossesse est associée à des altérations du métabolisme des lipides et des lipoprotéines. Il peu être suggéré qu'un contrôle métabolique rigoureux pendant la grossesse chez les femmes hypertendues permettrait de réduire, non seulement, la prévalence des maladies cardiovasculaires, mais aussi les altérations du métabolisme des lipides du fœtus et à l'âge adulte.

Par ailleurs, notre travail révèle un déséquilibre de la balance oxydant/antioxydant au niveau de l'unité mère-placenta-fœtus chez les femmes pré-éclamptiques. Celui-ci est marqué par des variations du système de défense antioxydante (essentiellement une réduction des taux de vitamines A, C et E maternelles, fœtale et placentaire, une réduction des activités des enzymes antioxydantes catalase et SOD) et augmentation des produits oxydés des molécules biologiques (MDA, hydroperoxydes, protéines carbonylées et oxydation in vitro des lipoprotéines). De plus, on note une diminution des teneurs en vitamine C et une augmentation de la SOD et MDA placentaires. Le placenta des grossesses compliquées de pré-éclampsie présente un stress oxydatif évident. Ces perturbations du statut oxydant/antioxydant qui atteignent toute l'unité mère-placenta-fœtus peuvent être responsables, pendant la grossesse, d'importantes complications maternelles et fœtales, et justifiant l'intérêt d'une surveillance particulière.

Tant que la physiopathologie de la pré-éclampsie comprenant l'association d'une multitude de systèmes différents ne sera pas complètement élucidée, il sera difficile de proposer des mesures préventives ou prédictives.

C'est en amont qu'un traitement efficace universel doit être débuté, bien avant l'émergence de la maladie clinique. La prise en charge pour réduire le risque maternel est bien établie. Une recherche liée aux services de santé dans les pays en voie de développement est indispensable pour promouvoir les stratégies à mettre en œuvre dans ces populations.

Une prise en charge rigoureuse de la femme enceinte est préconisée avant que n'apparaissent les signes cliniques de l'hypertension, et cela dès le premier trimestre de la grossesse afin de réduire, non seulement, la prévalence des maladies cardiovasculaires, mais aussi d'éventuelles altérations du métabolisme des lipides chez le fœtus.

L'amélioration de l'alimentation maternelle et infantile nécessite des stratégies multiples, avec des interventions visant divers points importants au cours du cycle de la vie. Il est essentiel d'assurer une diète adéquate avant la grossesse, pendant la grossesse, l'allaitement et la prime enfance

(particulièrement pendant les deux premières années). De telles interventions ont le potentiel d'améliorer substantiellement le développement de l'enfant ainsi que la santé générale des femmes et des enfants. L'intervention nutritionnelle doit être suivie par la recherche de tous les marqueurs reflétant une altération de l'unité mère-placenta-fœtus afin d'améliorer les programmes de prévention au cours de la pré-éclampsie. Des équipes interdisciplinaires sont nécessaires dans les domaines de la biologie, de la santé reproductive de la nutrition et du développement de l'enfant afin d'évaluer l'efficacité et l'efficacité de diverses approches, arrivant à améliorer la santé de la mère et de son nouveau-né.

- 1- ABALOS E, DULEY L, STEYN DW, HENDERSON-SMART DJ (2007). Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Kidney & blood pressure Research*. 14 : 168 – 177.
- 2- ABRAMS B, ALTMAN LS, PICKETT EK (2000). Pregnancy weight gain: still controversial. *Am. J. Clin. Nutr.* 71 : 1233 – 1241.
- 3- AEBI H (1974). Evaluation de l'activité de la catalase. *Catalase in methods of enzymatic analysis* 2nd ed. H.U. Bergmeyer. Verlag chimie GmbH. Weinheim. 2 : 673 – 684.
- 4- AGARWAL A, GUPTA S, SHARNA RK (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 3 : 28 – 30.
- 5- AHMED A, DUNK C, AHMAD S, KHALIQ A (2000). Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by Oxygen - A Review. *Placenta*. 21: 16 – 24.
- 6- AILHAUD G, GUESNET P, CUNNANE SC (2008). An emerging risk factor for obesity : does disequilibrium of polyunsaturated fatty acid metabolism contribute to excessive adipose tissue development? *Br J Nutr.* 100 : 461 – 470.
- 7- AL MD, VAN HOUWELINGEN AC, BADART-SMOOK A, HASAART TH, ROUMEN FJ, HORNSTRA G (1995). The essential fatty acid status of mother and child in pregnancy induced hypertension: a prospective longitudinal study. *Am. J Obstet. Gynecol.* 172: 1060-1064.
- 8- ALVAREZ JJ, MONTELONGO A, IGLESIAS A, LASUNCION MA, HERRERA E (1996). Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res* 37: 299 – 308.
- 9- ALVINO G, COZZI V, RADAELLI T, ORTEGA H, HERRERA E, CETIN I (2008). Maternal and fetal fatty acid profile in normal and intrauterine growth restriction pregnancies with and without preeclampsia, *Pediatr.Res.* 64 : 615 – 620.
- 10- ANCEL PY (2002). Preterm labor: pathophysiology, risk factors and outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 31 : 10 – 21.
- 11- ARBUCKLE TE, WILKINS R, SHERMAN GJ (1993). Birth weight percentiles by gestational age in Canada. 81 :39 – 48.
- 12- ATAMER Y, KOCYIGIT Y, YOKUS B, ATAMER A, CEYLAN ERDEN A (2005). Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia *Eur J Obst Gynecol Repr Bio.* 119 : 60 – 66.

- 13- AUST N (2010). Les troubles hypertensifs de la grossesse. *Obstet Gynecol.* 50 : 40 – 44.
- 14- BADAWI N, KURINCZUK JJ, KEOGH JM, ALESSANDRI LM, O'SULLIVAN F (1998). Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ.* 317 : 1549 – 1553.
- 15- BAH AO, DIALLO MH, DIALLO AAS, KEITA N, DIALLO MS (2000). Hypertension artérielle et grossesse: Aspects épidémiologiques facteurs de risques. *Médecine d'Afrique Noire* ; 47 : 422 – 425.
- 16- BAKSOU A (2004). The third-trimester maternal plasma estradiol levels in normotensive pregnant women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 83 : 1097 – 1103.
- 17- BARKER DJP (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *Br Med J.* 311 : 171 – 174.
- 18- BARKER DJP, BULL AR, OSMOND C, SIMMONDS SL (1990). Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Br Med J.* 301 : 259 – 262.
- 19- BARRON WM & LINDHEIMER MD (2000). Medical disorders during pregnancy. *Washington Mosluy.* 71 – 101.
- 20- BARTHA J, PEIKER G, GROSS W, SCHRÖDER S, MICHELS W (1997). Peroxidative and glutathione status in uterus and placenta after normal and pathological pregnancy. *Exp Toxicol Pathol.* 49: 497 – 500.
- 21- BARTHA J, ROMERO-CARMONA R, TORREJON-CARDOSO R, COMINO-DELGADO R. (2002) Insulin, insulin-like growth factor-1, and insulin resistance in women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 187: 735 – 740.
- 22- BAUMEN WA, MAIMAN M, LANGER O (1982). An association between hyperinsulinemia and hypertension during the third trimester of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 159: 446 – 450.
- 23- BAYHAN G, KOCYIGIT Y, ATAMER A, ATAMER Y, AKKUS Z (2005). Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia. *Hypertension.* 21 : 1 – 6.
- 24- BAYHAN G, ATAMER Y, ATAMER A (2000). Significance of changes in lipid peroxides and antioxidant enzyme activities in pregnant women with preeclampsia and eclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 27 : 142 – 146.
- 25- BAYNES JW & THORPE SR (1999). Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm. *Diabetes.* 48 : 1 – 9.

- 26- BEAUFILS M (2007) Hypertension de la grossesse. *Conc Med.* 129: 11 – 13.
- 27- BENIRSCHKE K & KAUFFMANN P (1999). *Pathology of the human placenta.* Fourth edition,
- 28- BEN ROMDHANE H, HAOUULA H, BELHANI A, DRISSA H, KAFCI N, BOUJNEH R (2005) La transition épidémiologique, ses déterminants et son impact sur les systèmes de santé à travers l'analyse de la tendance des maladies cardiovasculaires en tunisie. *Tun Med.* 83: 1 – 7.
- 29- BEN SALEM F, BEN SALEM K, GRATIL L, ARFAOUI C, FALEH R, IMEL A, GUERDELLEY I, GAHBICHE M (2003). Risk factors for eclampsia: a case-control study. *Ann Fr Anesth Reanim.* 22 : 865 – 869.
- 30- BELLAMY L, CASAS JP, HINGORANI AD, WILLIAMS DJ (2007). Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 335 : 974 – 977.
- 31- BERGERON J, JULIEN P, MURTHY V (1991). Expression de la lipoprotéine lipase humaine : mutation et physiopathologie. *m/s synthèse ; Médecine/Science.* 7 : 1061 – 1068.
- 32- BLIGH EG & DYER WJ (1959). A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 37:911 – 917.
- 33- BODNARD L, NESS R, MARKOVIC N, ROBERTS JM (2006). The risk of preeclampsia with unique pregnancy. *Eur. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 124 : 164 – 167.
- 34- BONNEFONT-ROUSSELOT D, THEROND P, BEAUDEUX JL, PEYNET J, LEGRAND A, DELLATRE J (2001). Vieillesse et stress oxydant. Quels marqueurs potentiels ? *Annales de Biologie Clinique.* 59 : 453 – 459.
- 35- BORELLA P, SZILAGYI A, THAN G, CSABA I, GIARDINO A, FACCHINETTI F (1990). Maternal plasma concentrations of magnesium, calcium, zinc and copper in normal and pathological pregnancies. *Sci Total Environ.* 99: 67 – 76.
- 36- BOUISRI A (2001). Mortalité maternelle en Algérie . *A.M.E.P- Section Algérie,* 1 – 10.
- 37- BRANCH DW, MITCHELL MD, MILLER E, PALINSKI W, WITZTUM JL (1994). Preeclampsia and serum antibodies to oxidized low-density lipoproteins. *Lancet.* 343 : 645 – 6.
- 38- BRANTSÆTER AL, HAUGEN M, SAMUELSEN SO, TORJUSEN H, TROGSTAD L, ALEXANDER J, MAGNUS P, MELTZER HM (2009). A dietary pattern characterized by

- high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women. *J. Nutr.* 139n:1162 – 8.
- 39- BRINGER J, GALTIER-DEREURE F, BOEGNER C, BOULOTB P (1998). Influence du poids sur la grossesse. *Reproduc. Humaine et Hormones.* 11 : 533 – 539.
 - 40- BROWN MA, LINDHEIMER MD, DE SWIET M, VAN ASSCHE A, MOUTQUIN JM (2001) The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 20 : 10 – 14.
 - 41- BURTON GJ & JAUNIAUX E (2004). Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig.* 11: 342 – 352.
 - 42- BUTTE NF, WONG WW, TREUTH MS, ELLIS KJ, O'BRIAN SMITH E (2004). Energy requirements during pregnancy based on total energy expenditure and energy deposition. *Am J Clin Nutr.* 79 : 1078 – 1087.
 - 43- CAO G, ALESSIO HM, CULTER RG (1993). Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxydants. *Free radic Biol Med.* 14: 303 – 311.
 - 44- CEKMEN MB, ERBAGCI AB, BALAT A, DUMAN C, MARAL H, ERGEN K, OZDEN M, BALAT O, KUSKAY S (2003). Plasma lipid and lipoprotein concentrations in pregnancy induced hypertension. *Clin Biochem.* 36: 575 – 578.
 - 45- CERON-MIRELES P, HARLOW SD, SANCHEZ-CARRILLO CI, NUNEZ RM (2001). Risk factors for pre-eclampsia/eclampsia among working women in Mexico City. 15: 40 – 6.
 - 46- CHAJEK-SHAUL T, FRIEDMAN G, STEIN O, SHILONI E, ÉTIENNE J, STEIN Y (1989). Mechanism of the hypertriglyceridemia induced by tumour necrosis factor administration to rats. *Biochim Biophys Acta.* 1001 : 316 – 24.
 - 47- CHALLIER JC & UZAN S (2003). Le placenta humain et ses pathologies: l'oxygène en question. *Medecine. Science.* 19 : 1111 – 20.
 - 48- CHAMBERS JC, UELAND PM, OBEID OA, WRIGLEY J, REFSUM H, KOONER JS (2001). Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA,* 285: 1607-1612.
 - 49- CHAPMAN AB, ABRAHAM WT, ZAMUDIO S, et al. (1998). Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int.* 54: 2056 – 2063.

- 50- CHAPPELL LC & SEED PT (2002). Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol.* 187 : 777 – 784.
- 51- CHESLEY LC (1999). Hypertensive Disorders in Pregnancy 2nd edition. In: Lindheimer, ed: 453 – 475.
- 52- CHUA S, WILKINS T, SARGENT I, REDMAN C (1991). Trophoblast deportation in preeclamptic pregnancy *Br J Obstet Gynaecol.* 98 : 973-979.
- 53- CONZ PA & CATALANO C (2003). Physiopathology of pre-eclampsia. *Ital Nefrol.* 20 : 15 – 22.
- 54- COSTELLO AMdL & OSRIN D (2004). Micronutrients status during pregnancy and outcomes for newborn infants in developing countries. *Am J Clin Nutr.* 79 : 933 – 934.
- 55- COTTEEL M, MANOUVRIER S, MAY JP (1986). Diabetes et grossesse. *Encycl. Med. Chir. Obstetr.* 10 : 1 – 12.
- 56- COURBIERE B & CARCOPINE BX (2004). Hypertension artérielle et grossesse : Gynécologie Obstétrique. Edition vernazohes. Grego. 3: 47 – 52.
- 57- COURDEROT-MASUYER C, LAHET JJ, VERGES B, BRUN JM, ROCHETT L (2000). Ascorbyl free radical release in diabetic patients. *Cell Mol Biol.* 46: 1397 – 1401.
- 58- DAS UN (2007). A defect in the activity of Delta6 and Delta5 désaturases may be a factor in the initiation and progression of atherosclerosis. *Prostaglandin Leukot Essent faty Acids.* 76 : 251 – 268.
- 59- DAVI G, GUAGNANO MT, CIABATTONI G, et al. (2002). Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress [see comment]. *JAMA.* 288 : 2008 – 14.
- 60- DAVIDGE ST, HUBEL CA, BRAVDEN RD, CAPELESS EC, McLAU- GHLIN MK (1992). Sera antioxydant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol.* 79 : 897-901.
- 61- DAWSON LM, PARFREY PS, HEFFERTON D, DICKS EL, COOPER MJ, YOUNG D, MARSDEN PA (2002). Familial risk of preeclampsia in Newfoundland: a population based study. *13:* 1901 – 1906.
- 62- DELLATTRE J, THERON P, BONNEFONT-ROUSSELOT D (2005). Espèces réactives de l'oxygène, antioxydant et vieillissement. Radicaux libres et stress oxydant. *Aspect Biologique et pathologique.* 281 – 309.

- 63- DENGUEZLI W, FALEH R, HAJJAJI A, SAIDANI Z, LETAIEF M, HADDAD A, LAAJILI H, SAKOUHI M (2007). Maternal nutrition as a determinant of fetal weight: role of trace elements and vitamins. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 5 : 473 – 478.
- 64- De JONG CL, PAALBERG KM, VAN GEIJN HP, SCHIPPER EJ, BAST A, KOSTENSE PJ, DEKKER GA (1997). Decreased first trimester uric acid production in future preeclamptic patients. *J Perinat Med*. 25: 347 – 352.
- 65- DEKKER GA & SIBAI BM (2001). Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. Review. *Lancet (The)*, 357: 209 – 215.
- 66- DEKKER GA (1999). Risk factors for preeclampsia. 42: 422 – 425.
- 67- DEKKER GA & SIBAI BM. (1998). Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. 179: 1359 – 1375.
- 68- DEL CARMEN TERRONES SALDIVAR M, JUAREZ FJ, et al., (2004). Glutathione S-transferases and esterases in placenta after normal and pre-eclamptic pregnancies. *Placenta*. 25 : 331 – 336.
- 69- DIEHL CL, BROST BC, HOGAN MC, ELESBER AA, OFFORT KP, TURNER ST, GAROVIC VD (2008). Preeclampsia as a risk factor for cardiovascular disease later in life: validation of a preeclampsia questionnaire. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 198 : 11–13.
- 70- DOYLE W, WHYNN AHA, CRAWFORD FIBIOL MA, WHYNN SW (1990). Nutritional counseling and supplementation in the second and third trimester of pregnancy. *J Nutr Med*. 1: 9 – 17.
- 71- DUCKITT K & HARRINGTON D (2005). Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 330 : 565 – 567.
- 72- DULEY L, MEHER S, ABALOS E (2006). Management of pre-eclampsia. *BMJ*. 332: 463 – 468.
- 73- DUNNE F, BRYDON P, SMITH K, GEE H (2003). Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990–2002. *Diabetic Medicine*. 20 : 734 – 738.
- 74- DURLACH J (2004). New data on the importance of gestational Mg deficiency. *J Am Col Nutr*. 23: 694 – 700.
- 75- DURLACH J (2000). Magnésium et grossesse: fréquence et importance de la déficience magnésique gravidique. *Cholé-Doc*. 60 : 1 – 6.

- 76- ENDRESEN MJ, LORENTZEN B, HENRIKSEN T (1993) Increased lipolytic activity of sera from pre-eclamptic women due to the presence of a lysophospholipase. *Scand J Clin Lab Invest* 53 : 733 – 739.
- 77- ENQUOBAHRIE DA, WILLIAMS MA, BUTLER CL, FREDERICK IO, MILLER RS, LUTHY DA (2004). Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 17 : 574 – 581.
- 78- EL-BARDIE SMY, MAHMOUD M, MAKHLOUF H (2009). Elevated Serum Levels of Interleukin-15, Interleukin-16, and Human Chorionic Gonadotropin in Women With Preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can.* 31 :142 – 148.
- 79- ESKENAZI B, FENSTER L, SIDNEY S (1991). A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA.* 266: 237 – 241.
- 80- ESPLIN MS, FAUSETT MB, FRASER A, KERBER R, MINEAU G, CARILLO J, VARNER MW (2001). Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *British Medical Journal.* 344 : 867 – 872.
- 81- FAVIER AE (1995). How to demonstrate the occurrence of an oxidative stress in human ? In : Favier AE, CADET J, KALYANARAMAN B, FONTECAVE M, PIERRE JL. *Analysis of free radicals in biological systems.* Basel : Birkhäuser Verlag. 99 – 117.
- 82- FIEVET P, PLESKOV L, DESAILLY I, CARAYON A, De FREMONT JF, COEVOET B (2005). Plasma renin activity, blood uric acid and plasma volume in pregnancy-induced hypertension. *Nephron.* 40: 429 – 432.
- 83- FISCHER MJ, LEHNERZ SD, HERBERT JR, PATRIKH CR (2004). Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 43: 415 – 423.
- 84- FOLCH J, LEES M, SLOANE-STANLEY GH (1957). A simple method for isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 226 : 497 – 509.
- 85- FORSBERG L, DE FAIRE U, MORGENSTERN R (2001a). Oxidative stress, human genetic variation, and disease. *Arch Biochem Biophys.* 389 : 84 – 93.
- 86- FORSBERG L, LYRENAS L et al., (2001b). Common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. *Free Radic Biol Med.* 30 : 500 – 505.

- 87- FORSUM E (2004). Energy requirements during pregnancy : old questions and new findings. *Am J Clin Nutr.* 79 : 933 – 934.
- 88- FRANQUINET R & FOUCRIER J (2003). *Embryologie descriptive* ; 157p ; DUNOD, 2e édition.
- 89- FREDERICK IOD (2005). Dietary fiber, potassium, magnesium and calcium in relation to the risk of preeclampsia.” *J Reprod Med.* 50: 332 – 44.
- 90- FRIEDMAN SA, TAYLOR RN, ROBERTS JM (1991). Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol.* 18 : 661 – 682.
- 91- FUJIYAMA S, MATSUBARA H, NOZAWA Y et al., (2001). Angiotensin AT(1) and AT(2) receptors differentially regulate angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis by modulating heparin binding-epidermal growth factor (EGF)-mediated EGF receptor transactivation. *Circ Res.* 88: 22 – 29.
- 92- GABBE SG, NIEBYL JR, SIMPSON JL, LAIN K (2002). *Obstetrics normal & problem pregnancies.* 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone. *Medicine Sciences.* 19: 1111 – 1120.
- 93- GHISELLI L, SERAFINI M, NATELLE F, SCACCINI C (2000). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status : critical view and experimental data. *Free Rad Biol Med.* 29 : 1106 – 1114.
- 94- GIBSON R (2005). *Principles of nutritional assessment.* Second edition. New York: Oxford University Press.
- 95- GILES WB, Mc LEAN M, DAVIES JJ, SMITH R (1996). Abnormal umbilical artery Doppler waveforms and cord blood corticotropin-releasing hormone . *Obstetrics and Gynecology,* 87: 107 – 111.
- 96- GIRARD ML & ASSOUS EF (1962). Dosage du cholestérol libre. Méthode de dosage direct du cholestérol libre. *Ann Biol Clin.* 20 : 335 – 345.
- 97- GLENNVILLE M (2006). Nutritional supplements in pregnancy: commercial push or evidence based. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 18: 642 – 647.
- 98- GLOMSET JA & WRIGHT JL (1964). Some properties of cholesterol esterifying enzyme in human plasma. *Biochim. Biophys. Acta.* 89 : 266 – 271.
- 99- GORDON JL & SPEROFF L (2002). *Handbook for clinical gynecologic endocrinology and infertility,* 6th edition edn, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore

- 100- GOLDBERG DM & SPOONER RJ (1992). Glutathione reductase. In methods of enzymatic analysis. 3rd ed. Vol.3. Edited by H.B. Bergmeyer. pp. 258 – 265.
- 101- GOLDMAN-WOHL D & YAGEL S (2002). Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. Review. Molecular and Cellular Endocrinology. 187: 233 – 238.
- 102- GRANTHAM-McGREGOR SM (1998). Small for gestational age, term babies, in the first six years of life. European Journal of Clinical Nutrition. 52: 59 – 64.
- 103- GRAVES SW, SEELY EW, WILLIAMS GH (1993). Genes, phenotypes and hypertensive pregnancies. 4: 7 – 8.
- 104- GRATACOS E, CASALS E et al., (1998). Lipid peroxide and vitamin E patterns in pregnant women with different types of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 178 : 1072 – 1076.
- 105- GUPTA S, AGARWAL A, SHARMA RK (2005). The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. Obstet. Gynecol. Surv. 60 : 807 – 816.
- 106- HAELTERMAN E, MARCOUX S, CROTEAU A, DRAMAIX M (2007). Population-based study on occupational risk factors for preeclampsia and gestational hypertension. Scand J Work Environ Health. 33 : 304 – 317.
- 107- HAGBERG B, HAGBERG G, BECKUNG E, UVEBRANT P (2001). Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. Acta Paediatr. 90 : 271 – 177.
- 108- HALENG J, PINCEMAIL J, DEFRAIGNE JO, CHARLIER C, CHAPELLE JP (2007). Oxidative stress. Rev Med Liege. 62 : 628 – 638.
- 109- HANDELMAN GJ (2000). Evaluation of Oxidant Stress in Dialysis Patients. Blood Purif. 18: 343 – 349.
- 110- HARRIS WS, ASSAAD B, POSTON WC (2006). Tissue Omega-6/ Omega-3 Fatty Acid Ratio and Risk for Coronary Artery Disease. Am J Cardiol. 98 :19 – 26.
- 111- HAVEL RJ, EDER HA & BRAGDON JH (1955). The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. J Clin Invest. 34: 1345 – 1353.
- 112- HAY JE (2008). Liver disease in pregnancy. Hepatology; 47: 1067 – 1076.

- 113- HAYES JD & PULFORD DJ (1995). The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 30 : 445 – 600.
- 114- HELLGREN M (2003). Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. 29: 125 – 130.
- 115- HERCBERG S, GALAN P, PREZIOSI P (2000). La déficience en fer au cours de la grossesse en France. *Cah Nutr Diet.* 35: 13 – 23.
- 116- HERRERA JA (2005). Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced hypertension” *Int J Gynaecol Obstet.* 91: 221 – 227.
- 117- HESTERBAUER H, STREGL G, PUHL H, ROTHENEDER M (1989). Oxydation in vitro des lipoproteines plasmatiques : Continious monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free radic. Biology Medical.* 6: 67 – 75.
- 118- HNAT MD & SIBAI BM (2002). Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol.* 186: 422 – 426.
- 119- HOFMEYR G, ATALLAH A, DULEY L (2006). Calcium supplementation during pregnancy for relenting hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev,* 3 : CD001059.
- 120- HOVING EB, VAN BEUSEKOM CM, NIKEBOER HJ, MUSKIET FAJ (1994). Gestational age dependency of essential fatty acids in cord plasma cholesterol ester and triglycerides. *Pediatr Res.* 35 : 461 – 469.
- 121- HOVING EB, LAING C, RUTGERS HM, TEGGLER M, VAN DOORMAAL JJ, MUSKIET FAJ (1992). Optimized determination of malondialdehyde in plasma lipid extract using 1,3-diethyl-2-thiobarbituric acid : influence of detection method and relations with lipids and fatty acids in plasma from healthy adults. *Clin Chim Acta.* 208 : 63 – 76.
- 122- HUBEL CA, SNAEDAL S, NESS RB, WEISSFELD LA, GEIRSSON RT, ROBERTS JM, ARNGRIMSSON R (2000). Dyslipoproteinaemia in postmenopausal women with a history of eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol,* 107: 776 – 784.
- 123- HUBEL CA & ROBERTS J. Lipid metabolism and oxidative stress. In : Lindheimer M, Roberts J, Cunningham F (1999). (eds) : *Chesley’s hypertensive disorders in pregnancy* : Appleton & Lange. 453 – 486.
- 124- HUBEL CA, Mc LAUGHLIN MK, EVANS RW, HAUTH BA, SIMS CJ, ROBERTS JM (1996). Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in

preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol.* 174 : 975 – 982.

- 125- HUNG TH, SKEPPER JN, CHARNOCK-JONES DS, BURTON GJ (2002). Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia *Circ Res.* 90 : 1274 – 1281.
- 126- HUNG TH, SKEPPER JN, BURTON GJ (2001). In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol.* 159: 1031 – 1043.
- 127- HUPPERTZ B, KINGDOM J, CANIGGIA I (2003). Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta.* 24 : 181 – 190.
- 128- HUPPERTZ B, FRANK HG, KAUFMANN P (1998). Apoptosis along the invasive trophoblastic pathway. *Placenta.* 19 : 35
- 129- HUSBY H, ROALD B, SCHJETLEIN R, NESHEIM BI, BERG (1996). High levels of Lp(a) lipoprotein in a family with cases of severe pre-eclampsia. *Clin Gen.* 50 : 47 – 49.
- 130- ILHAN N & SIMSEK M (2002). The changes of trace elements, malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pregnancy with or without preeclampsia. *Clin Biochem.* 35 : 393 – 397.
- 131- INAM R & SOMER G (1998); Simultaneous determination of selenium and lead in whole blood samples by differential pulse polarography. *Talanta*, 46: 1347 – 1355.
- 132- INNIS SM (1991). Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res.* 30 : 39 – 103.
- 133- INSERM, (2001) Paris: Expertise collective: alcool, effets sur la santé.
- 134- ISHIHARA M. (1978). Studies on lipoperoxide of normal pregnant women and of patients with toxemia of pregnancy. *Clin Chim Acta.* 84 : 1 – 9.
- 135- IOD F (2005). « Dietary fiber, potassium, magnesium and calcium in relation to the risk of preeclampsia.” *J Reprod Med.* 50 : 332 – 44.
- 136- JACKSON RA, GIBSON KA, WU YW, CROUGHAM MS (2004). Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a metaanalysis. *Obstet Gynecol*, 103: 551 – 563.
- 137- JACOBSON SL, IMHOF R, MANNING N, MANNION V, LITTLE D, REY E, REDMAN C (1990). The value of doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting

preeclampsia or intrauterine growth-retardation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 162 : 110 – 114.

- 138- JACOTA H & DANA HM (1982). Dosage de la vitamine C plasmatique. A new colorimetric technique for estimation of vitamin C using folin phenol reagent. *Analytical Biochemistry*. 127: 178 – 182.
- 139- JENKINS SM, HEAD BB, HAUTH JC (2002). Severe preeclampsia at < 25 weeks of gestation : maternal and neonatal outcome. *Am J Obste and Gynecol*. 186 : 790 – 795.
- 140- JEYABALAN A, NOVAK J, DANIELSON LA, KERCHNER LJ, OPETT SL, CONRAD KP (2003). Essential role for vascular gelatinase activity in relaxin-induced renal vasodilation, hyperfiltration, and reduced myogenic reactivity of small arteries. *Circ Res*; 93: 1249 – 1257.
- 141- JIANG Z, AKEY JM et al., (2001). A polymorphism in the promoter region of catalase is associated with blood pressure levels. *Hum Genet*. 109 : 95 – 98.
- 142- JIMENEZ SM, POCOVI M, RAMON-CAJAL J, ROMERO MA, MARTINEZ H, GRANDE F (1988). Longitudinal study of plasma lipids and lipoprotein cholesterol in normal pregnancy and puerperium. *Obstetr. Gynecol. Invest*. 25: 158 – 164.
- 143- KAAJA R, LAIVUORI H, LAAKSO M (1999). Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. *Metabolism*, 48, 892-896.
- 144- KAAJA R (1998). Insulin resistance syndrome in preeclampsia. *Seminars in Reproductive Endocrinology*. 16 :41 –46.
- 145- KAAJA R, TIKKANEN MJ, VIINIKKA L (1995). Serum lipoproteins, insulin and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet. Gynecol*. 85: 353 – 356.
- 146- KADYROV M, KINGDOM JCP, HUPPERTZ B (2006). Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 194 : 557 – 563.
- 147- KAMETAS NA, KRAMPL E, McAULIFFE F, RAMPLING MW, NICOLAIDES KH (2004). Pregnancy at high altitude: a hyperviscosity state. 83: 627 –633.
- 148- KANG DH, FINCH J, NAKAGAWA T, KARUMANCHIC SA, KENELLIS J, GRANGER J, JOHNSON RJ (2004). Uric acid, endothelial dysfunction, and preeclampsia : searching for a pathogenetic link. *J Hyperten*. 22 : 229 – 235.

- 149- KARTZ VL, FARMER R, KULLER JA (2000). Preeclampsia into eclampsia: toward a new paradigm. 182: 1389 – 1396.
- 150- KAUR G, MISHRA S, SEHGAL A, PRASAD R (2008). Alteration in lipid peroxidation and antioxidant status in pregnancy with preeclampsia. *Mol Cell Biochem.* 313: 37 – 44.
- 151- KENNEDY G, NANTEL G, SHETTY P (2003). The scourge of “hidden hunger”: global dimensions of micronutrients deficiencies. *Food, Nutrition and Agriculture.* 32 : 8 – 16.
- 152- KEYES LE, ARMAZA JF, NIERMEYER S, VARGAS E, YOUNG DA, MOORE LG (2003). Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. 54: 20 – 25.
- 153- KHALIQ A, LI XF, SHAMS M, SISI P, ACEVEDO CA, WHITTLE MJ, WEICH H, AHMED A (1996). Localisation of placenta growth factor (PlGF) in human term placenta . *Growth Factors.* 13 : 243 – 250.
- 154- KINNUNEN TI, PASANEN M, AITTASALO M, FOGELHOLM M, HILAKIVI-CLARKE L, et al., (2007). Preventing excessive weight gain during pregnancy- a controlled trial in primary health care preventing excessive weight a gain during pregnancy. *Eur. J. Nutr.* 61: 884 – 891.
- 155- KLONOFF-COHEN HS, SAVITZ DA, CEFALO RC, MAC CANN MF (1989). An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA,* 262: 3143 – 3147.
- 156- KLONOFF-COHEN HS, GROSS JL, PIEPER CF (1996). Job stress and preeclampsia. *Epidemiology.* 7: 445 – 449.
- 157- KNIPPING G (1986). Isolation and properties of porcine lecithine :cholesterol acyltransferase. *Eur. J. Biochim.* 154: 289 – 94.
- 158- KRISHNA MOHAN S & VENTARAMANA G (2007). Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with pregnancy-induced hypertension. *J Pharmacol Physiol indiennes.* 51: 284 – 288.
- 159- KOS M, CZERNOBILSKY B, HLUPIC L, KUNJKO K (2005). Pathological changes in placentas from pregnancies with preeclampsia and eclampsia with emphasis on persistence of endovascular trophoblastic plugs. *Croat Med J.* 46 : 404 – 409.
- 160- KOOPMANS CM, VAN PAMPUS MG, GROEN H, AARNOUCDSE JG, VAN DEN BERG PP, MOL BW (2009). Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 146: 8 – 14.

- 161- KUGIYAMA K, DOI H, MOTOYAMA T, SOEJIMA H, MISUMI K, KAWANO H, NAKAGAWA O, YOSHIMURA M, OGAWA H, MATSUMURA T, SUGIYAMA S, NAKANO T, NAKAJIMA K, YASUE H (1998). Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. *Circulation* 97: 2519 – 2526
- 162- KUJOVICH JL, (2004). Thrombophilia and pregnancy complications. 191: 412 – 424.
- 163- KUMAR CA & DAS UN (2000). Lipid peroxides, antioxidants and nitric oxide in patients with preeclampsia and essential hypertension. *Med Sci Monit.* 6: 901 – 7.
- 164- KUUSI T, NIKKILÄ EA, TIKKANEN MJ, SIPINENS S (1985). Effects of two progestins with different androgenic properties on hepatic endothelial lipase and high density lipoprotein 2. *Atherosclerosis.* 545 : 251 – 262.
- 165- LACHMEIJER AM, DEKKER GA, PALS G, AARNOUDSE JG, TEN KATE LP (2002). Arngrimsson R. Searching for preeclampsia genes: the current position. 105: 94 – 113.
- 166- LACY F, O'CONNOR DT, SCHMID-SCHONBEIN GW (1998) Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. *J Hypertens.* 16 : 291 – 303.
- 167- LAFAYETTE R. (2005). The kidney in pre-eclampsia. *Kidney international.* 67 : 1194 – 1203.
- 168- LAISNEY V, NGUYEN Van C, et al., (1984). Human genes for glutathione S-transferases. *Hum Genet.* 68 : 221 – 227.
- 169- LAIVUORI H, KAAJA R, RUTANEN EM, VIINIKKA L, YLIKORKALA O (1998). Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 83: 344 – 347.
- 170- LAIVUORI H, TIKKANEN MJ, YLIKORKALA O (1996). Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab,* 81: 2908 – 2911.
- 171- LANDSBERGIS PA & HATCH MC (1996). Psychosocial work stress and pregnancy-induced hypertension. *Epidemiology.* 7: 346 – 351.
- 172- LARROQUE B, KAMINSKI M., LELONG N et al., (1993) Effects on birthweight of alcohol and caffeine consumption during pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* 137: 941 – 950.
- 173- LARSEN WL (2003). *Embryologie humaine. 2e éd. française, De Boeck, Bruxelles.*

- 174- LAW CM, BARKER DJP, BULL AR, OSMOND C (1991). Maternal and fetal influence on blood pressure. *Arch Dis Child*. 66 : 1291 – 1295
- 175- LAWLOR DA, MORTON SM, NITSCH D, LEON DA (2005). Association between childhood and adulthood socioeconomic position and pregnancy induced hypertension: results from the Aberdeen children of the 1950s cohort study. 59: 49 – 55.
- 176- LAWRENCE RA & BURK RF (1976). *Bioch. Biophys. Res. Commun.* 71: 952 – 958.
- 177- LEBANE D, AIT OUYAHIA B, VERT P, BREART G (2005). Programme National Périnatalité, Programme triennal 2006 – 2009. Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière, Alger.
- 178- LEE BE, HONG YC, LEE KH, KIM YJ, CANG NS, PARK EA, HANN HJ (2004). Influence of maternal serum levels of vitamins C and E during the second trimester to birth weight and length. *Eur J Clin Nutr.* 31: 150 – 157.
- 179- LEFERVRE G, BERKANE N, UZAN S, ETIENNE J (1997). Preeclampsia et radicaux libres oxygénés. *Anale de biologie clinique.* 55 : 443 – 450.
- 180- LEGER CL, CHRISTON R, VIRET J, DAVELOOSE D, MIYJAVILA S, EVEN V (1989). Nutrition and biomembranes: Additional information concerning the incidence of dietary polyunsaturated fatty acids on membrane organization and biological activity. *Biochimie.* 71 : 159 – 165.
- 181- LEPERCQ J & BOILEAU P (2005). *Physiologie de la croissance fœtale.* EMC-Gynécologie Obstétrique. 2: 199 – 208.
- 182- LEVINE RL, GARLAND D, OLIVIER CN, AMICI A, CLIMENT I, LENZ AG, AHN BW, SHANTIEN S, STADMAN ER (1990) Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 186: 464 – 478.
- 183- LI NC, LEE A, WHITMER R, KIVIPELTO M, LAWLER E (2004). Hypertension artérielle. *Hypertension.* 43: 10 – 17.
- 184- LI DK & WI S (2000). Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol,* 151: 57 – 62.
- 185- LIPSTEIN H, LEE CC, CRUPI RS (2003). A current concept of eclampsia. 21: 223 – 226.
- 186- LIVINGSTON JC & MAXWELL BD (2003). Preeclampsia: theories and speculations. 115: 145 – 148.

- 187- LIURBA E, GRATACOS E, MARTIN-GALLAN P, CABERO L, DOMINGUEZ C (2004). A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. 37: 557 – 570.
- 188- LOPEZ-JARAMILLO P, CASAS JP, SERRANO N (2001). Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanisms. 34: 1227 – 1235.
- 189- LORENTZEN B, ENDERSEN MJ, CLAUSEN T, HENRIKSEN T (1994). Fasting serum free fatty acids and triglycerides are increased before 20 weeks of gestation in women who later develop pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 13 : 103 – 109.
- 190- LOUKIDI-BOUCHENAK B, LAMRI-SENHADJI M, MERZOUK H, MERZOUK S, BELARBI B, PROST J, BELLEVILLE J (2008). Serum lecithin: cholesterol acyltransferase activity, HDL2 and HDL3 composition in hypertensive mothers and their small for gestational age newborns. *Eur J Pediatr*. 167: 525 – 532.
- 191- LOUKIDI B, BOUALGA M, LAMRI-SENHADJI M, BELARBI B, PROST J, BELLEVILLE J (2006). L'hypertension gravidique ou essentielle chez la femme en gestation limite la capacité de stockage des triglycérides du placenta malgré une activité lipoprotéine lipase élevée. *Endocrinologie. Métabolisme. ARCHIVES DES MALADIES DU COEUR ET DES VAISSEAUX*, tome 99, n° 7/8.
- 192- LOWRY OH, ROSEBROUGH NJ, FARR AL, RANDALL RJ (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *J.Biol.Chem*. 193:265 – 75.
- 193- LYNCH A, SILVER R, ELMEN W (1997). Antiphospholipid antibodies in healthy pregnant women. *Rheum Dis Clin Am*. 23 : 55 – 59.
- 194- MABIALA-BABELA JR, MARTINGOU VC, SENG P (2007). Risk factors for low birth weight in Brazzaville, Congo - *Journal de Gynecol. Obst. et Biol. de la reproduction*. 6 : 795 - 798.
- 195- MACKNESS MI & DURRINGTON PN (1995). HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis*. 115 : 243 – 253.
- 196- MANY A, HUBEL CA, FISHER SJ, ROBERTS JM, ZHOU Y (2000). Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am J Pathol*. 156: 321 – 331.
- 197- MARCOUX S, BRISSON J, FABIA J (1989). The effect of cigarette smoking on the risk of preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Epidemiol*. 130 : 950 – 957.

- 198- MARTIN A (2001). Besoins et apports nutritionnels conseillés, besoins nutritionnels au cours de la grossesse et de la lactation. *Cah. Nutr. Diet.* 36 : 7 – 13.
- 199- MARVIEL P, TOUZART L, DESLANDES V, DELMAS M, COICAUD M, GONDRY J (2008). Risk factors of preeclampsia in single pregnancy. *J. Gynecol. Obstet. et Biol Reprod.* 37: 477 – 482.
- 200- MASSE J & GIGUERE Y (2002). Pathophysiology and maternal biologic markers of preeclampsia. *Endocrine.* 19 : 113 – 125.
- 201- MATES JM, PEREZ-GOMEZ C, NUNEZ DE CASTRO I (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* 32 : 595 – 603.
- 202- MATIJEVIC R & JOHNSTON T (1999). In vivo assessment of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in pre-eclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 106 : 78 – 82.
- 203- MAZURKIEWICZ JC, WATTS GF, SLAVIN BM, LOWRY C, KOUKKOU E (1994). Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in pregnant non-diabetic patients. *J Clin Pathol.* 47 : 728 – 731.
- 204- MILLER JD, SINHA MK, SPERLING MA (1986). Insulin stimulates amino acid and lipid metabolism in isolated fetal rat hepatocytes. *Pediatr Res.* 20 : 609 – 612.
- 205- MITRUNEN K & HIRVONEN A (2003). Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutat Res.* 544 : 9 – 41.
- 206- MOLDENHAUER JS, STANEK J, WARSHAK C, KHOURY J, SIBAI B (2003). The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependant. *Am J Obstet Gynecol.* 189 : 1173 – 1177.
- 207- MORETTI M, PHILLIPS M et al., (2004). Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 190 : 1184 – 90.
- 208- MORILLAS JM, MALTO L, ROBLES R, GIL A, SANCHEZ-POZO A (1992). Lipoproteins in preterm and small- for gestational-age infants during the first week of life. *Act. Paediatr.* 81: 774 – 778.
- 209- MORLEY R & DWYER T (2002). Early exposures and later health and development. In: Black RE, Michaelsen KF, eds. *Public health issues in infant and child nutrition.* Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams & Wilkins. 257 – 278. Nestle Nutrition Workshop Series; vol. 48.

- 210- MOUNIER-VEHIER C & DELSART P (2009). Pregnancy-related hypertension a cardiolar risk situation. *Presse Medicale*; 38 (4): 600 – 608.
- 211- MOUTQUIN JM (2003). Socio-economic and psychosocial factors in the management and prevention of preterm labour. *BJOG*. 110 : 56 – 60.
- 212- MUELLER A, KOEBNICK, BINDER H, HOFFMAN I, SCHILD RL, BECKMANN MW, DITTRICH R (2005). Placental defence is considered sufficient to control lipid peroxidation in pregnancy. *Med Hypotheses*. 64 : 553 – 557.
- 213- MURAKAMI S, SAITOH M, KUBO T, KOYAMA T, KOBAYASHI M (2000). Renal disease in women with sever preeclampsia or gestational proteinuria. *Obstetr. Gynecol*. 96: 945 – 949.
- 214- MYATT L & CUI X (2004). Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol*. 122: 369 – 382.
- 215- MYATT L & MIODOVNIK M (1999). Prediction of preeclampsia. *Seminars in Perinatology*. 23 : 45 – 57.
- 216- NHBPEP: Report of the National High Blood Pressure Education Program (2000). Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 183: 1–22
- 217- NILSSON E, SALONEN ROS H, CNATTINGIUS S, LICHTENSTEIN P (2004). The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. 111: 200 - 6.
- 218- NILSSON-EHLE P & ECKMAN R (1977). Rapid simple and specific assay for lipoprotein lipase and hepatic lipase. *Artery*. 3: 194 – 209.
- 219- NOUROOZ-ZADEH J, TAJADDIDI-SARMADI J, LINGKLE, WOLFF SP (1996). Low density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxydes in plasma. *Biochem J*. 313: 781 – 786.
- 220- O'DONNELL CP, HOLGUIN F, DIXON AE (2009). Pulmonary physiology And pathophysiology in Obesity. *J Appl Physiol*. 198 : 22 – 28.
- 221- OGREN L & TALAMANTES F (1994). The placenta as an endocrine organ : polypeptides. In : Knobil E., Neill J. D., eds. *The physiology of reproduction*. New York : Raven Press, 875 – 945.
- 222- OSHIRO BT, SILVER RM, SCOTT JR, YU H, BRANCH DW (1996). Antiphospholipids antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol*. 87 : 489 – 493.

- 223- OKEN E, NING Y, RIFAS-SHIMAN SL, RICH-EDWARDS JW, OLSEN SF, GILLMAN MW (2007). Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Annals of Epidemiology*. 17 :663 – 668.
- 224- ORHAN H & ONDEROGLU L (2003). Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 267: 189 – 195.
- 225- O'SHAUGHNESSY KM, FU B, FERRARO F, LEWIS I (1999). Downing S, Morris NH. Factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in an East Anglian preeclampsia cohort. 33: 1338 – 41.
- 226- OWENS JA (1991). Endocrine and substrate control of fetal growth : Placental and maternal influences and insulin-like growth factors. *Reprod. Fertil. Dev*. 3: 505 – 517.
- 227- PADMINI E, LAVANYA S, UTHRA V (2009). Preeclamptic placental stress and over expression of mitochondrial HSP70. *Clin Chem Lab Med*. 47: 1073 – 1080.
- 228- PAGE EW (1939). The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus, and the placental origin of eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 37: 291 – 293.
- 229- PAGLIA DE & VALENTINE WN (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterizations of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med*. 70: 158 – 169.
- 230- PALMER SK, MOORE LG, YOUNG D, CREGGER B, BERMAN JC, ZAMUDIO S (1999). Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. 180 : 1161 – 8.
- 231- PELLAË M (2001). Poids et grossesse. *Objectif Nutrition* : N°55.
- 232- PERRONE S, LONGINI M, MARZOCCHI B, PICARDI A, BELLINI C, PROIETTI F, RODRIGUEZ A, TURRISI G, BUONOCORE G (2010). Effects of lutein on oxidative stress in the newborn: a pilot study. *Neonatology*. 97: 36 – 40.
- 233- PETIT P, HAUT M, CHANTRAINE F, BRICHANT J, DEWANDRE P, FOIDART J (2009). Treatment of severe preeclampsia : until when and for what risks/benefits ? *Obste Gynecol*. 64 : 620 – 625.
- 234- PINCEMAIL J, LECONTE J, COLLART E, CASTIAUX JP, DEFRAIGNE JO (2003). Stress oxydant, antioxydant et exercice physique. *Médecine Interne*. 8 :56.
- 235- PINCEMAIL J, MEURISSE M, LIMET R, DEFRAIGNE JO (1999). L'évaluation du stress oxydatif d'un individu : une réalité pour la médecine. *Vaisseaux, cœur, poumons*. 4 : 1 – 7.

- 236- PIJNENBORG R, ANTHONY J, DAVARI DA, REES A, TILTMAN A, VERCRUYSSSE L, VAN ASSCHE A (1991). Placental bed spiral arteries in hypertensive disorders of the pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 98 : 648 – 655.
- 237- PRIDJIAN G & PUSCHETT JB (2002). Preeclampsia. Part 2: experimental and genetic considerations. *57: 619 – 640.*
- 238- POCOVI M, Mc CONATHY WJ (1983). Factors affecting the lipid and apolipoprotein levels of cord sera. *Pediatr. Res.* 17: 83 – 91.
- 239- POSTON L, BRILLEY AL, SEED PT, KELLY FJ, SHENNAN AH (2006). Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 367: 1145 – 1154.
- 240- POTTECHER T, LUTON D, ZUPAN V, COLLET M (2009). Prise en charge multidisciplinaire de la pré-éclampsie. Recommandations formalisées d'experts communes. *Ann Fr Anest Réanim.* 30 : 121 – 132.
- 241- POWER H (2005). Les déterminants de la saine alimentation chez les Canadiens à faible revenu. *Rev canad santé publique.* 96 : 37 – 42.
- 242- POWERS RW, GANDLEY RE, LYKINS DL, ROBERTS JM (2004). Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice. *Hypertension.* 44: 327 – 333.
- 243- PUTET G (1997). Besoins nutritionnels de la femme enceinte. *Arch. Pediatr.* 2: 131 – 134.
- 244- QUINN M (2005). Pre-eclampsia and partial uterine denervation. *4: 449 – 54.*
- 245- QIUS C, COUGHLIN KB, FREDERICK IO, SORENSEN TK, WILLIAMS MA (2008). Dietary Fiber Intake in Early Pregnancy and Risk of Subsequent Preeclampsia. *American Journal of Hypertension .* 21: 903 – 909.
- 246- RAIJMAKERS MT, DECHEND R, POSTON L (2004). Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension.* 44 : 374 – 380.
- 247- RAY JG, DIAMOND P, SINGH G, BELL CM (2006). Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *Hypertension.* 113 : 379 – 386.
- 248- REDGRAVE TG, ROBERTS DCK, & WEST CE (1987). Separation of plasma lipoprotein gradient ultracentrifugation. *Anal Biochem.* 65: 42 – 49.
- 249- REDMAN CW & SARGENT IL (2003). Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response-a review. *Placenta,* 24: 21 – 27.

- 250- REDDY UM, WAPNER RJ, REBAR RW, TASCA RJ (2007). Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol.* 109 : 967 – 997.
- 251- ROBERTS JM, MYATT L, SPONG C (2010). Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med.* 362 : 1282 – 91.
- 252- ROBERTS J (2007). Preeclampsia a tub-stage disorder: what is the kinage? Are there directed fetal placental signals? In: *Preeclampsia* by Fiona Lyall and Michael Belfort, Ed Cambridge Medicine. 183 – 194.
- 253- ROBERTS JM, PEARSON G, CULTER J, LINDHEIMER M (2003). Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 41: 437 – 445.
- 254- ROBERTS JM & LAIN KY (2002). Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Hypertension.* 23 : 359 – 72.
- 255- ROBERTS JM & COOPER DW (2001). Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* ; 357: 53 – 6.
- 256- ROBERTS LJ & MORROW JD (2000). Measurement of F(2)-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radic Biol Med.* 28 : 505 – 513.
- 257- ROBERTS JM. (1998). Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol,* 16 : 5 – 15.
- 258- ROBLES R, PALOMINIO N, POBLES A (2001). Oxidative stress in the neonate. *Early Human Development.* 65 : 75 – 81.
- 259- ROCK E (2003). Stress oxydant, micronutriments et santé. *Université d'été de Nutrition, Clémont Férrand.* 37 – 42.
- 260- RODRIGUEZ MH, MASAKI DI, MESTMAN J (1988). Calcium/creatinine ration and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* ; 159: 1452-1455.
- 261- ROLAND L, GAGNE A, BELANGER M, BOUTET M, BERTHIAUME L, FRASER W, JULIEN P, BILODEAU J (2010). Oxidative stress and hypertension : current concepts. *Hypertens Pregnancy.* 29 : 21 – 37.

- 262- RUMBOLD AR, CROWTHER CA, HASLAM RR, DEKKER GA, ROBINSON JS (2006). Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med*, 354 : 1796 – 1806
- 263- RUSH D, LEIGHTON J, SLOAN NL, ALVIR JM et al., (1988). The national WIC evaluation: evaluation of the special supplemental food program for women, infants and children. *American journal of clin. Nutr.* 48: 484 - 511.
- 264- SACCO LM, CAULFIELD LE, ZAVALETA N, RETAMOZO L (2003). Dietary pattern and usual nutrient intakes of Peruvian women during pregnancy. *Eur J Clin Nutr.* 57 : 1492 – 1497.
- 265- SALAFIA CM, PEZZULO JC, LOPEZ-ZENO JA, SIMMENS S, MINIOR VK, VINTZILEOS AM (1995). Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am J. Obstet Gynecol.* 173 : 1097 – 1105.
- 266- SATTAR N, BENDOMIR A, BERRY C, SHEPHERD J, GREER IA, PACKARD CJ (1997) Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol* 89: 403 – 408.
- 267- SCHIFF E, FRIEDMAN SA, STAMPFER M, KAO L, BARRETT PH, SIBAI BM (1996). Dietary consumption and plasma concentrations of vitamin E in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am. J. Osbtet. Gynecol.* 175 : 1024 – 1028.
- 268- SCHRODER KR, HALLIER E et al., (1996). Purification and characterization of a new glutathione S-transferase, class theta, from human erythrocytes. *Arch Toxicol.* 70 : 559 - 566.
- 269- SERIN IS, KULA M, BASBUG M, UNLUHIZARCI KA, GUCER S, TAYVAR M (2001). Androgen levels of preeclamptic patients in the third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 80 : 1009 – 1013.
- 270- SIBAI BM, DEKKER G, KUPFERMINEC M (2005). Pre-eclampsia. *Lancet.* 365: 785 – 99.
- 271- SIBAI BM (2004). Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 102: 181 – 192.
- 272- SIBAI BA (1996). Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med.* 335: 57 – 65.
- 273- SIBAI BM, EWELL M, LEVINE RJ et al., (1997). Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*, 177: 1003 – 1010.

- 287- TOPP M, UL DALL P, GREISEN G (2001). Cerebral palsy births in eastern Denmark, 1987--90: implications for neonatal care. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 15 : 271 – 277.
- 288- TRAUNER M, FICKERT P, PERTL B (2004). Schwangerschaftsspezifische Leberkrankungen. *Dtsch. Arztebl.* 101: 3416 – 3425.
- 289- TOESCU V, NUTTALL SL, MARTIN U, KENDALL MJ, DUNNE F (2002). Oxidative stress and normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 57: 609 – 613.
- 290- UZAN S, UZAN M, BEAUFILS SM (1991). *Revue Française de gynécologie et d'obstétrique : élément de physiologie de la pré-éclampsie et place des principaux examens complémentaires* : 158 – 163.
- 291- UOTILA J, KIRKKOLA AL, RORARIUS M, TUIMALA R, METRSÄ-KETELA T (1994). The total peroxy radical-trapping ability of plasma and cerebrospinal fluid in normal and preeclamptic parturients. *Free Rad Biol Med.* 16 : 581 – 590.
- 292- VAN BECK E & PEETERS LL (1998). Pathogenesis of preeclampsia: a comprehensive model. 53 : 233 – 239.
- 293- VAN DEN ELZEN HJ, JURIY W, WLADIMIROF F, TITIA E, COHEN-OVERBEE K (1996). Serum lipids in early pregnancy and risk of preeclampsia. *British J. Obstetr. Gynecol.* 103: 117 – 122.
- 294- VAN PAMPUS MG, DEKKER GA, WOLF H, HUIJGENS PC, KOOPMAN MM (1999). High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 180 : 1146 – 1150.
- 295- VAN WIJK MJ, KUBLICKIENE K, BOER K, VAN BAVEL E (2000). Vascular function in prééclampsia. *Cardiovascular Research*, 47: 38 – 48.
- 296- VASSALLE C & BOTTO N (2003). Evidence for enhanced 8-isoprostane plasma levels, as index of oxidative stress in vivo, in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 14 : 213 – 218.
- 297- VILLARREAL C, GARCIA-AGUIRRAE G, HERNANDEZ C, VEGA O, BORBOLLA JR, COLLADOS MT (2002). Congenital thrombophilia associated to obstetric complications. *Coron Artery Dis.* 14:163 – 169.
- 298- VILLA PM, LAIVUORI H, KAJANTIE E, KAAJA R (2009). Free fatty acid profiles in preeclampsia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 81: 17–21.

- 299- VOHR BR, WRIGHT LL, DUSICK AM, MELE L, VERTER J (2003). Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics*. 112 : 1108 – 1114.
- 300- WALKER ID, (2000). Thrombophilia in pregnancy. *Coron Artery Dis*. 53: 573 - 580
- 301- WALLACE AM, McMAHON AD, PACKARD CJ et al. (2001). Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) [see comment]. *Circulation*. 104 : 3052 – 3056.
- 302- WANG Y, WALSH SW (1996) Antioxydant activities and mRNA expression of superoxyde dismutase, catalase and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. *J Soc Gynecol Invest*. 3: 179 – 184.
- 303- WANG J (1985). Stripping Analysis. *J.Ass. Offic. Anal. Chem (FDA method)*. 56 : 483 (1973).
- 304- WATSON MA, STEWART RK et al., (1998). Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis*. 19 : 275 – 280.
- 305- WATERSTONE M, BEWLEY S, WOLF C (2001). Incidence and predictors of severe obstetric morbidity : case control study. *BMJ*. 322 : 1089 – 1094.
- 306- WEINSTEIN L (1982). Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count : a sever consequence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gyneco*. 142: 159 – 167.
- 307- WENZLAFF AS, COTE ML et al., (2004). GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms, environmental tobacco smoke exposure and risk of lung cancer among never smokers: a population-based study. *Carcinogenesis*. 26 : 395 – 401.
- 308- WHITAKER RC, WRIGHT JA, PEPE MS, SEIDEL KD, DIETZ WH (1997). Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *New Engl J of Med*. 337: 869 – 873.
- 309- WILSON JX (2008). Mechanism of action of vitamin C in sepsis: Ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *Bio Factors*. 35: 5 – 13.
- 310- WILSON BJ, WATSON MS, PRESCOTT GJ, SUNDERLAND S, CAMPBELL DM, HANNAFORD P. SMITH WCS (2003). Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study . *British Medical Journal*, 326: 845 – 849.

- 311- WILSON ML, GOODWIN TM, PAN VL, INGLES SA (2003). Molecular epidemiology of preeclampsia. *British Medical Journal*, 58: 39 – 66.
- 312- WINKLER K, WETZKA B, HOFFMANN MM, FRIEDRICH I, KINNER M, BAUMSTARK MW, ZAHRADNIK HP, WIELAND H, MÄRZ W (2003). Triglyceride-Rich Lipoproteins Are Associated with Hypertension in Preeclampsia. *J. Clin Endocrin. Metabol.* 88: 1162 – 1166.
- 313- WINKLER K, WETZKA B, HOFFMANN MM, FRIEDRICH I, KINNER M, BAUMSTARK MW, WIELAND H, MÄRZ W (2000). Low density lipoprotein (LDL) subfractions during pregnancy: accumulation of buoyant LDL with advancing gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:4543 – 4550.
- 314- WISDOM S, WILSON R, McKILLOP J, WALKER J (1991). Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 165 : 1701 – 1704.
- 315- WITZTUM JL (1994). The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet.* 344 : 793 – 795.
- 316- ZAMAN Z, FIELDEN P, FROST PG (1993). Simultaneous determination of vitamin A and E and carotenoids in plasma by reversed phase HPLC in elderly and younger subjects. *Clin. Chem.* 187: 2229 – 2234.
- 317- ZAMUDIO S (2003). The placenta at high altitude. 4: 171 – 91.
- 318- ZAZZO JF (1995). Oligoéléments et grossesse. *Repr Hum Horm.* 8 : 539 – 545.
- 319- ZEIHNER AM, DREXLER H, WOLLSCHLAGER H, JUST H (1991). Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 83: 39 – 401
- 320- ZEITLIN JA, SAUREL-CUBIZOLLES MJ, ANCEL PY; EUROPOP GROUP (2002). Marital status, cohabitation, and risk of preterm birth in Europe: where births outside marriage are common and uncommon. *Paedi Perin Epidemiol.* 16 : 124 – 130.
- 321- ZHANG C, WILLIAMS MA et al., (2002). Vitamin C and the risk of preeclampsia--results from dietary questionnaire and plasma assay. *Epidemiology.* 13 : 409 – 16.
- 322- ZIAEI S, BONAB KM, KAZEMNEJAD A (2006). Serum lipid levels at 28-32 weeks gestation and hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy.* 25 : 3 – 10.
- 323- ZUSTERZEEL PL, VISSER W et al., (2000). Polymorphism in the glutathione S-transferase P1 gene and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 96 : 50 – 4.

Tableau A1 : Répartition énergétique des nutriments consommés chez les femmes enceintes témoins et pré-éclampsiques.

	Femmes Témoins	Femmes Pré-éclampsiques
Calories protéiques (kcal/j)	256,93 ± 21,86	200,92 ± 18,78**
Calories lipidiques (kcal/j)	511,20 ± 15,75	430,20 ± 16,48**
Calories glucidiques (kcal/j)	1267 ± 87,43	843 ± 42,37***

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclampsiques est effectuée par le test « t » de Student.

P<0,01 ; *P<0,001.

Tableau A2 : Proportion des nutriments consommés chez les femmes témoins et pré-éclampsiques.

	Femmes Témoins	Femmes Pré-éclampsiques
Protéines (%)	12,62 ± 1,80	13,50 ± 1,70
Lipides (%)	25,12 ± 2,40	29,18 ± 1,50*
Glucides (%)	62,26 ± 3,54	57,20 ± 3,36*

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclampsiques est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05.

Tableau A3 : Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI / AGS chez les femmes témoins et pré-éclamptiques

	Femmes Témoins	Femmes Pré-éclamptiques
AGS (%)	41,23 ± 1,20	45,58 ± 1,70*
AGMI (%)	41,15 ± 3,40	39,85 ± 3,50
AGPI (%)	17,68 ± 2,15	14,57 ± 1,16*
AGPI / AGS	0,43 ± 0,11	0,31 ± 0,09*

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. AGS : acides gras saturés, AGMI : acides gras mono-insaturés et AGPI : acides gras poly-insaturés. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05.

Tableau A4 : Teneurs sériques en protéines totales, glucose, urée, acide urique, créatinine, et bilirubine chez les femmes témoins et pré-éclamptiques et leurs nouveau-nés.

	Population Témoin	Population Pré-éclamptique
<u>Mères</u>		
Protéines totales (g/L)	73,65 ± 4,14	78,89 ± 2,89
Glucose (g/L)	0,98 ± 0,09	1,02 ± 0,07
Urée (g/L)	0,31 ± 0,02	0,50 ± 0,06*
Acide urique (mg/L)	40,26 ± 6,33	63,33 ± 4,81**
Créatinine (mg/L)	8,75 ± 1,69	12,11 ± 1,58*
Bilirubine (mg/L)	10,22 ± 1,11	11,34 ± 2,23
<u>Nouveau-nés</u>		
Protéines totales (g/L)	54,80 ± 4,33	60,00 ± 5,12
Glucose (g/L)	0,63 ± 0,04	0,58 ± 0,04
Urée (g/L)	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,01
Acide urique (mg/L)	23,02 ± 4,45	24,21 ± 3,21
Créatinine (mg/L)	6,32 ± 0,25	6,12 ± 0,45
Bilirubine (mg/L)	9,17 ± 1,04	10,73 ± 1,66

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

Tableau A5 : Teneurs en lipides et lipoprotéines des mères et des nouveau-nés.

Paramètres	Population Témoin	Population Pré-éclampsique
Mères		
CT (mmol/L)		7,00 ± 0,65
TG (mmol/L)	7,38 ± 1,24	3,36 ± 0,50*
PL (mmol/L)	2,88 ± 0,69	2,77 ± 0,70*
VLDL-C (mmol/L)	3,57 ± 0,78	1,01 ± 0,12
VLDL-TG (mmol/L)	0,62 ± 0,20	2,01 ± 0,10**
VLDL-PL (mmol/L)	1,40 ± 0,12	0,46 ± 0,10
LDL-C (mmol/L)	0,60 ± 0,09	3,95 ± 0,28
LDL-TG (mmol/L)	3,88 ± 0,36	0,80 ± 0,05
LDL-PL (mmol/L)	0,90 ± 0,03	0,69 ± 0,11
HDL-C (mmol/L)	0,60 ± 0,10	2,04 ± 0,04*
HDL-TG (mmol/L)	2,88 ± 0,15	0,55 ± 0,01
HDL-PL (mmol/L)	0,58 ± 0,02	1,62 ± 0,90*
LDL-C / HDL-C	2,37 ± 0,13	1,94 ± 0,12*
CT / HDL-C	1,35 ± 0,10	3,43 ± 0,10**
	2,56 ± 0,06	
Nouveau-nés		
CT (mmol/L)		2,20 ± 0,16
TG (mmol/L)	2,77 ± 0,25	1,15 ± 0,22*
PL (mmol/L)	0,58 ± 0,18	1,28 ± 0,13*
VLDL-C (mmol/L)	1,76 ± 0,20	0,30 ± 0,07
VLDL-TG (mmol/L)	0,30 ± 0,05	0,67 ± 0,05*
VLDL-PL (mmol/L)	0,35 ± 0,03	0,10 ± 0,04
LDL-C (mmol/L)	0,20 ± 0,07	0,75 ± 0,09
LDL-TG (mmol/L)	0,87 ± 0,10	0,35 ± 0,05*
LDL-PL (mmol/L)	0,11 ± 0,01	0,40 ± 0,10
HDL-C (mmol/L)	0,40 ± 0,09	1,15 ± 0,10*
HDL-TG (mmol/L)	1,60 ± 0,10	0,13 ± 0,02
HDL-PL (mmol/L)	0,12 ± 0,02	0,78 ± 0,06*
LDL-C/HDL-C	1,16 ± 0,08	0,65 ± 0,09
CT / HDL-C	0,54 ± 0,10	1,91 ± 0,08*
	1,73 ± 0,07	

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclampsiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

Tableau A6 : Activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT, EC 2.3.1.43), teneurs sériques en apo AI et rapport cholestérol estérifié / cholestérol libre (EC/CL) chez les populations témoins et pré-éclamptiques.

Paramètres	Population Témoin	Population Pré éclamptique
<u>Mères</u>		
Apo AI (g/L)	1,66 ± 0,09	1,12 ± 0,11*
EC/CL	3,34 ± 0,61	2,88 ± 0,78*
LCAT (nmol ml-1 h-1)	154,09 ± 16,38	65,95 ± 14,53**
<u>Nouveau -nés</u>		
Apo AI (g/L)	0,68 ± 0,11	0,45 ± 0,09*
EC/CL	1,54 ± 0,23	1,03 ± 0,11*
LCAT (nmol ml-1 h-1)	58,43 ± 7,80	27,76 ± 2,33**

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

Tableau A7 : Marqueurs du statut antioxydant chez les mères et leurs nouveau-nés.

Paramètres	Témoins	Pré éclamptiques
Mères		
ORAC (UI)	2,36 ± 0,58	1,28 ± 0,30*
Vitamine C (µmol/L)	58,21 ± 5,64	39,25 ± 3,25**
Vitamine A (µmol/L)	17,93 ± 3,54	8,02 ± 1,10**
Vitamine E (µmol/L)	29,45 ± 2,31	11,23 ± 2,30**
CAT (U/g Hb)	81,01 ± 7,22	67,93 ± 6,82**
SOD (U/g Hb)	924,9 ± 41,60	402,57 ± 48,40**
GLUTR (U/g Hb)	31,45 ± 6,70	53,76 ± 6,10*
GLUTpx (U/g Hb)	47,17 ± 8,76	44,94 ± 6,25
Nouveau-nés		
ORAC (UI)	2,06 ± 0,50	1,02 ± 0,25*
Vitamine C (µmol/L)	46,15 ± 3,54	20,88 ± 4,70*
Vitamine A (µmol/L)	5,18 ± 1,57	3,54 ± 1,40*
Vitamine E (µmol/L)	12,30 ± 1,91	4,5 ± 1,06**
CAT (U/g Hb)	35,85 ± 9,86	22,94 ± 2,29**
SOD (U/g Hb)	188,93 ± 27,46	100,46 ± 20,52**
GLUTR (U/g Hb)	17,10 ± 2,65	8,83 ± 1,81*
GLUTpx (U/g Hb)	20,26 ± 2,19	20,52 ± 5,98

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. ORAC= pouvoir antioxydant total ; CAT=catalase ; SOD= superoxyde dismutase ; GLUTR= glutathion réductase ; GLUTPx= glutathion peroxydase ; UI= unité internationale. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

Tableau A8 : Teneurs plasmatiques en minéraux et oligoéléments chez les mères et leurs nouveau-nés

Paramètres	Population Témoin	Population Pré éclamptique
Mères		
Sodium (mg/L)	3015 ± 35,48	3644,50 ± 26,33**
Potassium (mg/L)	156,63 ± 12,14	138,56 ± 8,45*
Phosphore (mg/L)	50,54 ± 6,22	46,12 ± 8,66
Calcium (mg/L)	120,52 ± 15,06	115 ± 10,14
Cuivre (mg/L)	2,17 ± 0,20	2,27 ± 0,33
Zinc (mg/L)	5,07 ± 0,60	1,69 ± 0,17*
Nouveau-nés		
Sodium (mg/L)	1836,50 ± 60,13	1155 ± 40**
Potassium (mg/L)	94,24 ± 10,08	63,33 ± 8,11*
Phosphore (mg/L)	33 ± 4,15	29,64 ± 5,22
Calcium (mg/L)	66,33 ± 8,11	58 ± 7,34
Cuivre (mg/L)	0,45 ± 0,09	0,48 ± 0,02
Zinc (mg/L)	3,05 ± 0,02	1,46 ± 0,01*

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

Tableau A9 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde, en hydroperoxydes et en protéines carbonylées chez les mères et leurs nouveau-nés.

Paramètres	Population Témoin	Population Pré éclamptique
<u>Mères</u>		
MDA plasmatique (µmol/L)	1,16 ± 0,34	1,28 ± 0,32
MDA érythrocytaire (µmol/L)	3,54 ± 1,09	6,92 ± 1,31**
HP plasmatique (µmol/L)	3,90 ± 0,22	7,19 ± 0,83**
HP érythrocytaire (µmol/L)	10,86 ± 1,71	19,03 ± 1,76**
PC plasmatique (µmol/L)	3,02 ± 0,74	5,63 ± 0,83**
PC érythrocytaire (µmol/L)	11,74 ± 0,26	16,51 ± 0,79*
<u>Nouveau-nés</u>		
MDA plasmatique (µmol/L)	0,89 ± 0,39	1,85 ± 0,51***
MDA érythrocytaire (µmol/L)	1,07 ± 0,30	2,42 ± 0,20***
HP plasmatique (µmol/L)	2,30 ± 0,69	5,83 ± 1,30*
HP érythrocytaire (µmol/L)	5,93 ± 1,08	10,85 ± 1,58**
PC plasmatique (µmol/L)	1,98 ± 0,30	2,83 ± 0,51*
PC érythrocytaire (µmol/L)	4,18 ± 0,11	8,53 ± 0,17**

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. MDA= malondialdéhyde; HP= hydroperoxydes et PC= protéines carbonylées. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01 ; ***P<0.001.

Tableau A10 : Oxydation *in vitro* des lipoprotéines totales chez les mères et leurs nouveau-nés.

Paramètres	Population Témoin	Population Pré-éclamptique
<u>Mères</u>		
DC initiaux (µmol/L)	13,65 ± 1,43	14,23 ± 0,90
DC max (µmol/L)	24,78 ± 1,46	37,76 ± 1,44**
T Lag (min)	76,00 ± 8,00	50,38 ± 6,16*
T max (min)	162,00 ± 13,11	160,29 ± 11,21
Taux d'oxydation (µmol/L/min)	0,13 ± 0,04	0,22 ± 0,02*
<u>Nouveau-nés</u>		
DC initiaux (µmol/L)	4,08 ± 0,58	3,69 ± 0,33
DC max (µmol/L)	13,72 ± 0,66	25,12 ± 1,11**
T Lag (min)	68,60 ± 6,13	34,43 ± 5,00**
T max (min)	141,86 ± 16,25	133,00 ± 12,00
Taux d'oxydation (µmol/L/min)	0,12 ± 0,03	0,21 ± 0,01*

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. DC initiaux= taux initial des diènes conjugués ; DC max= taux maximum des diènes conjugués ; T lag= temps en minutes correspondant au début de l'oxydation des lipoprotéines ; T max= temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale des lipoprotéines *in vitro* ; taux d'oxydation= (DC max – DC initiaux)/(T max – T Lag). La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques et entre leurs nouveau-nés est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

Tableau A11 : Teneurs en protéines totales et en lipides et activité de la lipoprotéine lipase (LPL) du placenta des mères témoins et pré éclamptiques.

Paramètres placentaires	Femmes Témoins	Femmes Pré éclamptiques
Protéines (mg/g)	38,59 ± 7,14	26,05 ± 5,33*
Triglycerides (mg/g)	12,94 ± 1,33	5,93 ± 0,63**
Cholesterol total (mg/g)	7,98 ± 1,03	2,94 ± 0,63*
Phospholipides (mg/g)	10,56 ± 1,14	3,72 ± 0,63*
Activité LPL (nmol/min/mg protéine)	1,07 ± 0,43	2,98 ± 0,61*

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type obtenu à partir de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclamptiques est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

Tableau A12 : Marqueurs du statut oxydant / antioxydant du placenta des mères témoins et pré-éclampsiques.

	Femmes Témoins	Femmes Pré-éclampsiques
<u>Statut Antioxydant</u>		
Vitamine C ($\mu\text{g/g}$ placenta)	88,91 \pm 2,32	33,38 \pm 3,80**
Catalase (U/min/g placenta)	14,18 \pm 0,86	13,96 \pm 0,71
SOD (U/min/g placenta)	196,0 \pm 25,40	222,51 \pm 31,84*
<u>Statut Oxydant</u>		
HP ($\mu\text{mol/g}$ placenta)	6,40 \pm 0,65	3,88 \pm 0,67*
MDA ($\mu\text{mol/g}$ placenta)	1,60 \pm 0,40	3,78 \pm 0,48**
PC ($\mu\text{mol/g}$ placenta)	6,95 \pm 0,79	6,29 \pm 0,88

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. SOD= superoxyde dismutase; HP= hydroperoxydes ; MDA= malondialdéhyde ; PC= protéines carbonylées. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et pré-éclampsiques est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01

ETUDE: PRE-ECLAMPSIE
CONSENTEMENT ECLAIRE

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

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

Pour accord, le 200...

Identification du sujet :

Nom de la mère :

Prénom de la mère :

Date de naissance :

Age :

Gestité :

Parité :

Caractéristiques sociodémographiques

Niveau d'instruction : sans 0, primaire 1, moyen 2, secondaire 3, supérieur 4,

Profession :

Anthropométrie

Poids(Kg) :

Taille(cm) :

BMI(Kg) :

Antécédents

I -Antécédents personnels :

Avez –vous eu les pathologies suivantes :

Oui 1 , Non 2

Si oui :

HTA 1 , diabète 2 , Autre :

Mode d'accouchement :

Voie basse :

Césarienne :

Délivrance : complète incomplète.

Hémorragie sous-amniotique		kyste(s) sous amniotique	
Plaque basale :	Complete	incomplète	
Sillons :	peu marqués	profonds	effacés
Calcification :	absentes	discrètes	abondante
Hématome décidual basal :			
Hématome décidual marginale :			
Autre(s) anomalie(s) :			
<u>Conclusion de l'examen macroscopique :</u>			
Placenta :	normal	pathologie	suspect
<u>Photos :</u>	Oui	Non	

L'hypertension gravidique ou essentielle chez la femme en gestation limite la capacité de stockage des triglycérides du placenta malgré une activité lipoprotéine lipase élevée

Summary

Gestational or essential hypertension in pregnant women limits the capacity to stock triglycerides by the placenta despite raised lipoprotein-lipase activity

B. Loukidi*, A. Boualga*,
M. Lamri-Senhadji*, B. Belarbi**,
J. Prost***, J. Belleville***
et M. Bouchenak*

Placenta lipoprotein lipase (LPL) activity as well as serum VLDL and placenta lipids composition were determined in pregnant hypertensive women at term. 46 patients aged from 29±2 years with gravidic hypertension (HTA-G) and 38 patients with essential hypertension (HTA-E) aged 30±1 years were compared with 20 normotensive women aged 27±1 years.

Serum triacylglycerols (TG) concentrations were 1.3-fold higher in the both hypertensive patients compared with controls. However, serum phospholipids (PL) and total cholesterol (TC) values were similar in the three groups. VLDL mass and their apolipoproteins, unesterified cholesterol (UC) and cholesteryl esters (CE) contents were significantly increased in hypertensive women compared with controls. In HTA-G and HTA-E patients, respectively. TG-VLDL concentrations were increased by +43% and +36% compared with those of controls (P<0.01). In placenta, the values were lower 2.2- and 1.9-fold for TG, 2.8 and 2.5-fold for PL and two- and threefold for TC, in HTA-G and HTA-E patients than in controls. Placenta LPL activity was 2.7-fold higher in HTA-G and HTA-E patients compared with that of controls.

In conclusion, although placenta LPL activity is higher it is not permit a decrease of serum TG-VLDL on the one hand, and an increase of placenta ability in TG storage on the other hand. Arch Mal Cœur Vaiss 2006; 99:⚡

Résumé

L'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) placentaire ainsi que la composition en lipides des VLDL sériques et du placenta sont déterminées chez des femmes hypertendues gestantes à terme ; 46 patientes âgées de 29 ± 2 ans, atteintes d'une hypertension gravidique (HTA-G) et 38 patientes ayant une hypertension essentielle (HTA-E) âgées de 30 ± 1 ans sont comparées à 20 femmes normotendues âgées de 27 ± 1 ans.

Les concentrations sériques en triglycérides (TG) sont 1,3 fois plus élevées dans les deux groupes de patientes hypertendues, comparées aux témoins, alors que les valeurs sériques des phospholipides (PL) et du cholestérol total (CT) sont similaires dans les trois groupes. La masse des VLDL et leur contenu en apolipoprotéines (apo), cholestérol libre (CL) et esters de cholestérol (EC) sont significativement augmentés chez toutes les patientes hypertendues comparées aux témoins. Chez les patientes HTA-G et HTA-E, les teneurs en TG-VLDL sont augmentées respectivement de + 43 % et + 36 % par rapport à celles des témoins (p < 0,01). Au niveau placentaire, des valeurs réduites 2,2 et 1,9 fois pour les TG, 2,8 et 2,5 fois pour les PL, et 2 et 3 fois pour le CT sont notées, chez les patientes HTA-G et HTA-E respectivement, comparées aux témoins. L'activité LPL placentaire est 2,7 fois plus élevée dans les deux groupes d'hypertendues comparées à celle des témoins (p < 0,05).

En conclusion, bien que l'activité de la lipoprotéine lipase placentaire soit élevée, elle ne permet pas, à elle seule, de diminuer les teneurs sériques en TG-VLDL d'une part, et d'augmenter la capacité de stockage des TG au niveau du placenta d'autre part. Arch Mal Cœur Vaiss 2006; 99:⚡

(*) Laboratoire de nutrition clinique et métabolique, Faculté des sciences, Université d'Oran Es-Sénia, Oran, Algérie

(**) Centre hospitalo-universitaire Tiemcen, Service de gynécologie-obstétrique, Tiemcen, Algérie

(***) UPRES Lipides nutrition EA 2422, Université de Bourgogne, Dijon

La grossesse est une situation métabolique unique où les phénomènes d'adaptation tendent à privilégier l'unité fœto-placentaire. Le métabolisme de la mère est profondément modifié afin d'assurer un apport suffisant de nutriments au fœtus lors de sa période de croissance. Malgré son caractère « physiologique », la grossesse se complique de mortalité dans environ 1 naissance sur 10 000. L'hypertension complique 6 à 8 % de toutes les grossesses [1], et est responsable d'environ 15 % de la mortalité maternelle. Il existe une forme particulière d'hypertension survenant pendant la grossesse appelée hypertension gravidique (HTA-G). Elle est grave, puisqu'elle représente un danger pour la mère, et peut entraîner des troubles de la croissance du fœtus, voire sa mort. On estime que près de 10 % des femmes enceintes sont hypertendues et risquent une complication majeure, appelée éclampsie. Parmi les facteurs influençant l'apparition de l'HTA au cours de la grossesse ; l'âge maternel, la parité, le stress et les antécédents familiaux sont les plus fréquents. L'apparition de l'HTA au cours de la grossesse peut s'accompagner d'une altération du métabolisme des lipoprotéines, entraînant des troubles vasculaires responsables d'ischémie utéro-placentaires et de prééclampsie [2]. L'HTA de la femme enceinte est associée à des dommages endothéliaux (thrombopénie, anémie hémolytique, enzymes du foie élevés) qui restent toujours mal compris [3]. Dans tous les cas, le risque est à la fois maternel et fœtal, c'est dire la gravité de cette maladie.

L'objectif de cette étude est de déterminer l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) placentaire ainsi que la composition en lipides des VLDL (*very low density lipoprotein*) sériques et du placenta chez des femmes hypertendues gestantes.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Population

Quarante-six patientes âgées de 29 ± 2 ans atteintes d'une hypertension gravidique (HTA-G) et 38 patientes ayant une hypertension essentielle (HTA-E) âgées de 30 ± 1 an sont comparées à 20 femmes normotendues âgées de 27 ± 1 an. Toutes les femmes hypertendues sont traitées par alphastimulant central : Catapressan (clonidine 0,15 mg). Du sang est prélevé par la veine du pli du coude, 24 h avant l'accouchement. Après la déli-

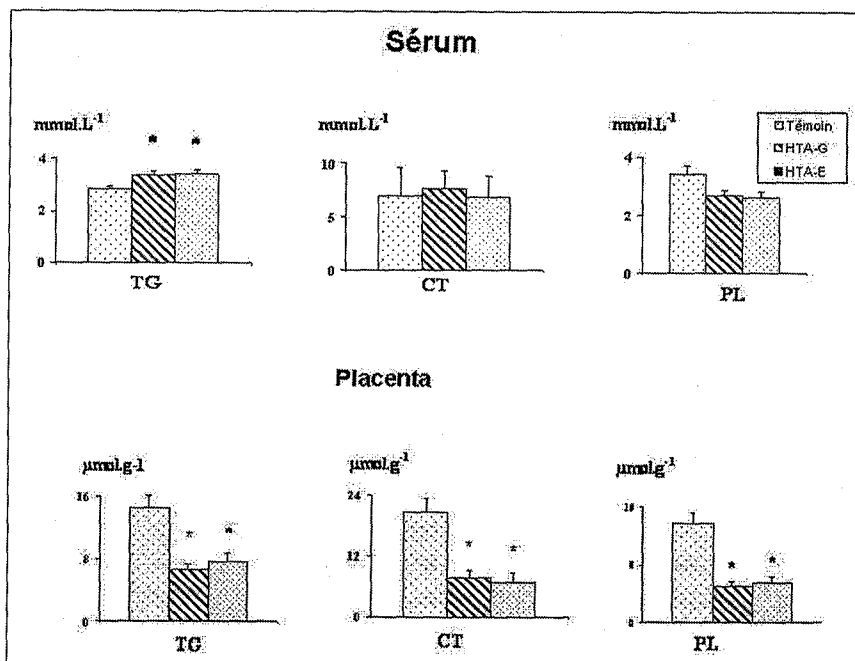


FIG. 1 - Teneurs sériques en triglycérides (TG), cholestérol total (CT) et phospholipides (PL) chez les femmes hypertendues comparées aux témoins.

HTA-G : hypertension gravidique ; HTA-E : hypertension essentielle ; $p < 0,05$: HTA-G, HTA-E versus témoins.

FIG. 1 - Serum triglyceride (TG), total cholesterol (CT) and phospholipid (PL) levels in hypertensive women compared with controls.

HTA-G: gestational hypertension; HTA-E: essential hypertension ; $P < 0.05$: HTA-G, HTA-E vs controls

vrance, le placenta est soigneusement rincé avec du NaCl à 0,9 %, pesé et une partie aliquote du cotylédon de placenta est prélevée.

Mesures biologiques

Dans le sérum et le placenta sont dosés le cholestérol total (CT) et les triglycérides (TG) par des méthodes enzymatiques colorimétriques (kits Biocon Germany, Wako Chemicals GmbH) et les phospholipides (PL) [Kit BioMérieux France]. La séparation des lipoprotéines de faible densité VLDL ($d < 1,006$) est réalisée par la méthode de précipitation [4, 5]. Leurs teneurs en apolipoprotéines totales (apo) sont estimées selon la méthode de Lowry et al., (1951) [6] et celles du CT, du cholestérol libre (CL), des TG et des PL sont déterminées par les méthodes décrites précédemment. L'activité de la lipoprotéine lipase (LPL, EC 3.1.1.34) placentaire est déterminée selon la méthode de Nilsson Ehle & Eckman (1977) [7]. L'activité lipolytique est exprimée en nmoles AG libérés.min⁻¹.g⁻¹ de tissu.

Analyses statistiques

Les valeurs obtenues sont présentées sous forme de moyenne \pm erreur standard ($M \pm ES$). La comparaison des moyennes entre les différents groupes est réalisée par le test t de Student (STAT VIEW 512 + Brain Power, Calabasas). Les moyennes sont considérées comme statistiquement différentes lorsque $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Cholestérol total, phospholipides et triglycérides

- Au niveau du placenta : les TG placentaires ($\mu\text{mol.g}^{-1}$) sont diminuées (fig. 1) significativement chez les patientes hypertendues comparées aux témoins. En effet, les valeurs sont respectivement de $6,62 \pm 0,71$ et $7,59 \pm 1,11$ mmol/L chez les HTA-G et HTA-E versus $14,62 \pm 1,5$ mmol/L chez les témoins. De plus, des valeurs réduites 2,8 et 2,5 fois pour les PL et 2 et 3 fois pour le CT sont notées.

- Au niveau du sérum : les concentrations sériques en TG sont 1,3 fois plus élevées chez les deux groupes de patientes hypertendues (fig. 1) comparées aux témoins, alors que les teneurs en CT et PL sont sensiblement identiques dans les 3 groupes.

Teneurs et composition des VLDL en lipides et en apolipoprotéines

La masse des VLDL qui représente la somme des contenus en lipides (CL, EC, PL et TG) et en apolipoprotéines exprimée en g/L (fig. 2) est augmentée de + 33 % chez les HTA-G et + 37 % chez les HTA-E, comparée à celle des témoins. Les teneurs en apo-VLDL sont 1,6 et 1,4 fois plus élevées chez les patientes HTA-G et HTA-E, respectivement comparées aux témoins.

Les teneurs des TG -VLDL sont plus augmentées chez les HTA-G (+ 43 %) et HTA-E (+ 38 %), compa-

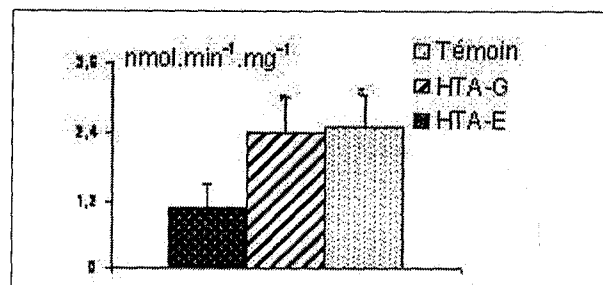


Fig. 3 - Activité de la lipoprotéine lipase (LPL) placentaire chez les femmes hypertendues comparées aux témoins.

HTA-G : hypertension gravidique ; HTA-E : hypertension essentielle ; $p < 0,05$: HTA-G, HTA-E versus témoins.

Fig. 3 - Placental lipoprotein lipase (LPL) activity in hypertensive women compared with controls.

HTA-G: gestational hypertension; HTA-E: essential hypertension $P < 0.05$: HTA-G, HTA-E vs controls

rées à celles des témoins. Les contenus des VLDL en CL et en EC sont respectivement 1,5 et 1,7 fois plus élevés chez les patientes hypertendues comparés aux témoins.

- Activité de la lipoprotéine lipase (LPL) placentaire

L'activité LPL placentaire est 2,7 fois plus élevée (fig. 3) chez les patientes HTA-G et HTA-E comparées à celle des témoins ($p < 0,05$).

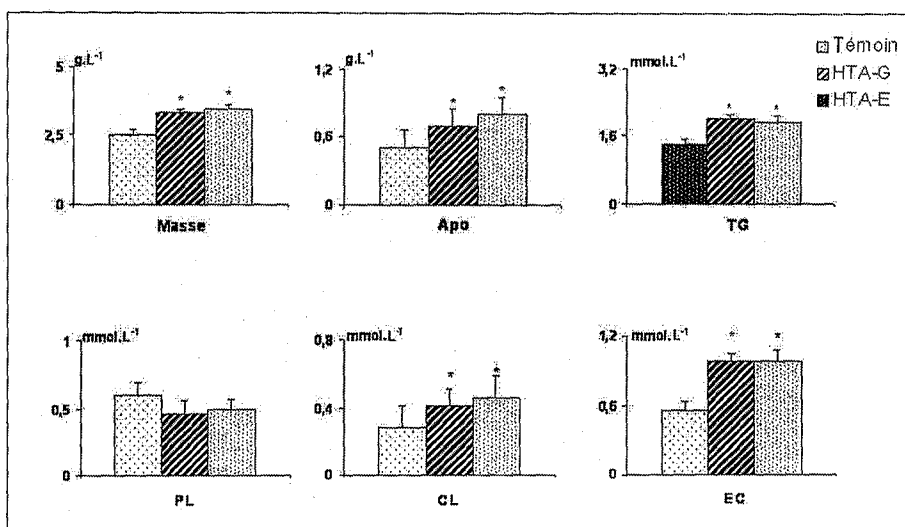


Fig. 2 - Teneurs et composition en lipides et en apolipoprotéines des VLDL chez les femmes hypertendues comparées aux témoins.

Apo : apolipoprotéines ; TG : triglycérides ; PL : phospholipides ; CL : cholestérol libre ; EC : esters de cholestérol ; HTA-G : hypertension gravidique ; HTA-E : hypertension essentielle ; $p < 0,05$: HTA-G, HTA-E versus témoins.

Fig. 2 - VLDL lipid concentrations and composition in hypertensive women compared with controls.

Apo: apolipoproteins; TG: triglycerides; PL: phospholipids; CL: free cholesterol; EC: Esters of cholesterol; HTA-G: gestational hypertension; HTA-E: essential hypertension.

$P < 0.05$: HTA-G, HTA-E vs controls.

DISCUSSION

Dans les deux groupes de femmes enceintes hypertendues (HTA-G et HTA-E), des altérations du métabolisme des lipides et des lipoprotéines sont notées. Ces résultats sont en accord avec les travaux de Kaaja et al. [8]. Chez les patientes hypertendues, l'hypertriglycéridémie notée est accompagnée d'une augmentation de la masse des VLDL sériques, particules responsables du transport des TG endogènes du foie vers la circulation. En effet, cette augmentation de la masse des VLDL est concomitante de celle des TG-VLDL. L'augmentation des TG est probablement en faveur d'une élévation de la synthèse et de la sécrétion de ces derniers par le foie. L'accumulation des TG-VLDL au niveau sérique, est probablement le résultat d'une diminution de l'activité

de la lipoprotéine lipase extra-hépatique (LPL). En effet, la LPL est une enzyme lipolytique, synthétisée par de nombreux tissus parenchymateux, elle hydrolyse les TG des VLDL, libérant les acides gras qui sont captés et oxydés par le muscle ou stockés dans le tissu adipeux. Une diminution de la synthèse de cette enzyme peut expliquer l'accumulation des TG-VLDL chez les patientes HTA-G et HTA-E. Un deuxième mécanisme peut intervenir pour expliquer cette hypertriglycéridémie, une déficience en insuline ou une résistance des tissus à cette hormone peut aussi être à l'origine des altérations du catabolisme des VLDL sériques [8]. En effet, l'insuline augmente l'activité LPL en majorant la transcription du gène et, ainsi, le taux de synthèse de l'enzyme. L'hypertriglycéridémie apparaît comme une altération caractéristique d'une prééclampsie chez les femmes HTA-G et HTA-E avec des chiffres tensionnels sévères. Les troubles circulatoires maternels sont responsables de manifestations sous forme d'infarctus placentaire avec dépôt de fibrine. Le placenta des femmes prééclamptiques présente des anomalies de nature ischémique, responsables d'un faible transfert de nutriments au fœtus [2].

D'où l'intérêt d'analyser les différents lipides (TG, CT, PL) au niveau du placenta chez les femmes hypertendues. En effet, le placenta présente des teneurs réduites en TG, CT et PL, probablement dues à un accroissement du transfert des lipides du placenta vers le fœtus lors du stress fœtal ou alors à une réduction de la synthèse et/ou diminution de leur captation à partir de la circulation maternelle par les cellules placentaires dont le nombre se trouve réduit lors de

l'HTA. L'activité de la LPL au niveau du placenta est élevée chez les patientes HTA-G et HTA-E comparées aux témoins. La LPL est responsable de l'hydrolyse des TG des lipoprotéines sériques, fournissant ainsi les acides gras au placenta [9]. Cependant, cette enzyme pourrait être impliquée dans le mécanisme de désordres variés reliés au métabolisme des lipoprotéines riches en TG. L'augmentation des TG sériques chez les femmes HTA-G et HTA-E est associée à l'élévation de l'activité LPL placentaire. Le placenta possède des récepteurs apoB/E lui permettant de capter les VLDL de la circulation maternelle [10] ; ainsi, l'augmentation du transfert des acides gras de la mère au fœtus, après hydrolyse des TG par la LPL placentaire, peut contribuer à l'élévation de la lipogenèse chez le fœtus.

CONCLUSION

Bien que l'activité de la lipoprotéine lipase placentaire soit élevée, elle ne permet pas, à elle seule, de diminuer les teneurs sériques en TG-VLDL d'une part, et d'augmenter la capacité de stockage des TG au niveau du placenta d'autre part. Une prise en charge rigoureuse de la femme enceinte est préconisée avant que n'apparaissent les signes cliniques de l'hypertension, et cela dès le premier trimestre de la grossesse afin de réduire, non seulement, la prévalence des maladies cardiovasculaires, mais aussi d'éventuelles altérations du métabolisme des lipides chez le fœtus.

MOTS CLÉS : hypertension, grossesse, placenta, lipides, lipoprotéine lipase.

Références

1. Jouhet PH. Hypertension de la femme enceinte : des chiffres lourds de menace. La pratique médicale. Dossier Gynec Obstet 1984;30:11-25.
2. Le Fevre G, Berkane N, Uzan S. Pré-éclampsie et radicaux libres oxygénés. Am Biol Clin 1997;55:443-50.
3. Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. Lancet 1993;341:1447-51.
4. Burstein M, Fine A, Atger V, Wirbel E, Girard-Globa A. Rapid method for isolation of two purified subfractions of high density lipoproteins by differential dextran sulfate-magnesium chloride precipitation. Biochem 1989;71:741-6.
5. Burstein M, Scholnick HR, Morfin R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. J Lipid Res 1970;11:583-95.
6. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RI. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem 1951;93:265-75.
7. Nelsson-Ehle P, Eckman R. Rapid, simple and specific assay for lipoprotein lipase and hepatic lipase. Artery 1977;3:194-209.
8. Kaaja R, Tikkanen MJ, Viinikka L. Serum lipoproteins, insulin and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. Obstet Gynecol 1995;85:353-6.
9. Bergeron J, Julien P, Murthi V. Expression de la lipoprotéine lipase humaine : mutation et physiologie. m/s synthèse ; Médecine/science 1991;7:1061-8.
10. Coleman RA. The rate of the placenta in lipid metabolism and transport. Semin Perinatol 1989;13:180-91.

Serum lecithin:cholesterol acyltransferase activity, HDL₂ and HDL₃ composition in hypertensive mothers and their small for gestational age newborns

B. Loukidi-Bouchenak · M.Y. Lamri-Senhadji ·
S. Merzouk · H. Merzouk · B. Belarbi · J. Prost ·
J. Belleville · M. Bouchenak

Received: 26 January 2007 / Accepted: 7 June 2007 / Published online: 29 June 2007
© Springer-Verlag 2007

Abstract The aim of this study was to determine serum lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) activity in parallel with HDL₂ and HDL₃ amounts and composition in pregnancy induced hypertension (PIH) and chronic hypertensive (CH) mothers and in their small for gestational age (SGA) newborns. LCAT activity was assayed by conversion of [³H] cholesterol to labelled cholesteryl ester. HDL₂ and HDL₃ were separated by ultracentrifugation. At term, cholesterol values were similar in PIH, CH and controls. However, higher levels of triglycerides were observed in PIH and CH (+20% and +21%, respectively) as compared with normotensive control mothers (NC). HDL₂ and HDL₃-phospholipids, HDL₂-cholesterol concentrations and LCAT

activity were lower in PIH and CH mothers than in NC mothers. Similar changes were also observed in SGA newborns of PHI mothers and in SGA newborns of CH mothers when compared to appropriate for gestational age newborns of control mothers (AGA-NC). In addition, SGA newborns showed low HDL₂ and HDL₃ apoA-I contents. Maternal hypertension and foetal intrauterine growth retardation are associated with profound abnormalities in HDL metabolism, consistent with an atherogenic risk. SGA lipoprotein profiles appear to implicate later metabolic diseases.

Keywords Apolipoproteins · High density lipoprotein · Lecithin:cholesterol acyltransferase · Pregnancy induced hypertension · Small for gestational age newborns

B. Loukidi-Bouchenak · H. Merzouk (✉)
Laboratoire de Physiologie Animale et Biochimie,
Faculté des Sciences, Université de Tlemcen,
Tlemcen, Algeria
e-mail: hafidamerzouk_2@hotmail.com

M. Lamri-Senhadji · M. Bouchenak
Laboratoire de Nutrition Clinique et Métabolique,
Faculté des Sciences, Université d'Oran-Es-Sénia,
Oran, Algeria

S. Merzouk
Département de Physique, Faculté des Sciences,
Université de Tlemcen,
Tlemcen, Algeria

B. Belarbi
Service de Gynécologie Obstétrique,
Centre Hospitalo-Universitaire,
Tlemcen, Algeria

J. Prost · J. Belleville
UPRES Lipides Nutrition EA 2422, Université de Bourgogne,
21000 Dijon, France

Abbreviations

AGA	appropriate for gestational age
Apo	apolipoprotein
CH	chronic hypertension
C/PL	cholesterol to phospholipids ratio
HDL	high density lipoproteins
HTA	hypertension
LDL	low density lipoproteins
LCAT	lecithin:cholesterol acyltransferase
NC	normotensive control
PIH	pregnancy induced hypertension
PL	phospholipids
SGA	small for gestational age
SR-BI	class B scavenger receptors type I
TC	total cholesterol
TG	triglycerides

Introduction

Hypertension, especially when complicated by preeclampsia, is a major cause of maternal and foetal morbidity and mortality [21, 30]. Pregnancy induced hypertension is associated with abnormal placentation and endothelial dysfunction [27, 30]. As a consequence, the maternal-foetal blood flow is reduced, resulting in inadequate supply of nutrients [25]. Intrauterine malnutrition may result from diminished transport of nutrients from the mother to the foetus and may cause intrauterine growth retardation [25]. In fact, an increased rate of small-for-gestational age (SGA) newborns is found in hypertensive women compared with the general obstetric population [21, 24]. Several studies have shown that these infants will be at increased risk of developing adult metabolic diseases [7]. It has been proposed, that hypertension is initiated in utero and is amplified throughout life [16]. In addition, there is a positive relation between hypertension in pregnant women and high blood pressure in their offspring [14]. Pregnancy induced hypertension is characterized by high TG and low HDL₂-cholesterol levels [12, 30]. Alterations in HDL profiles may contribute to endothelial dysfunction in preeclampsia [19]. HDL are of particular interest in relation to the development of coronary heart disease, and cholesterol carried by HDL₂ particles are particularly related to low risk [9]. The formation of HDL₂ subfraction from the HDL₃ subclass is mediated by lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT, EC.2.3.1.43) activity [11]. LCAT catalyses the esterification of cholesterol which is essential for maintaining the gradient of free cholesterol between cells and HDL. This process enables HDL to mediate reverse cholesterol transport [11]. Thus, cholesterol esterification by LCAT may play a key role in the prevention of cardiovascular disease [5]. The specific effects of abnormal HDL metabolism in hypertensive mothers on foetal lipids are not well known. In addition, because it is now accepted that hypertension may be initiated in utero, it is of interest to investigate whether SGA newborns of hypertensive mothers present "at risk" HDL profiles at birth which could make them prone to later metabolic diseases.

Materials and methods

Patients

Thirty pregnant women with pregnancy induced hypertension (PIH) and thirty eight with chronic hypertension (CH), whose newborns were small for gestational age (SGA) at term, were selected at the Maternity Hospital of Tlemcen (Algeria). The definitions used for the diagnosis of hypertension were those of the World Health Organization

and the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) [35]. On this basis, women were classified as having PIH, preeclampsia or CH. In brief, PIH was diagnosed if a previously normotensive woman had two repeat (4 hours apart) diastolic blood pressure (DAS) measurements of 90 mmHg or greater after the 20th week of gestation. CH was diagnosed if there was a persistent elevation in blood pressure to, last 140/90 mmHg on two occasions before 20 weeks of gestation. Preeclampsia was diagnosed if proteinuria greater than 0.3 g/24 h was found in a woman with PIH or CH. In this study, all hypertensive women had proteinuria greater than 0.5 g/24 h which was a characteristic of preeclampsia. Antihypertensive therapy in all these patients comprised β -blockers, methyldopa and/or labetalol. Newborn weight was obtained immediately after delivery. Intrauterine growth retardation (IUGR) was diagnosed when the birth weight was more than 2 SD below the mean for gestational age, which corresponded to less than 2,500 g at term. Gestational age was assessed according to the mother menstrual history and echography, and confirmed by the paediatrician's assessment of the baby's maturity. For comparison, forty healthy normotensive pregnant women whose babies were appropriate for gestational age (AGA) at term were selected as controls. An attempt was made to match these women with those with hypertension, at least with regard to maternal age, height, weight, parity, gestational age and mode of delivery.

None of the subjects selected in this study had diabetes mellitus or any other endocrine or metabolic disorders. The purpose of this study was explained to the mothers and the investigation was carried out with their consent. The experimental protocol was approved by the local human subjects review committee of the University Hospital of Tlemcen, Algeria. Clinical characteristics of the population studied are shown in Table 1.

Blood samples

Maternal blood samples were collected from the arm vein of the mothers within 48 hours of birth under fasting conditions. Cord blood samples were obtained from the umbilical vein immediately following delivery and cutting of the umbilical cord. After clotting, serum was separated by centrifugation at $600 \times g$ at 4°C. An aliquot of serum was preserved with 0.1% Na₂ EDTA and 0.02% sodium azide to quantify HDL₂ and HDL₃, and another sample was used to measure LCAT activity.

Serum lipid analysis

Serum triglycerides (TG), total cholesterol (TC) and phospholipids (PL) were determined by enzymatic methods (Boehringer Kits, Mannheim, Germany).

Table 1 Clinical characteristics of the population studied

	Normotensive control (NC)	Pregnancy induced hypertension (PIH)	Chronic hypertension (CH)
Number of subjects	40	30	38
Age (years)	27±1	29±2	30±1
BMI (kg/m ²)	26.3±3.0	26.3±4.0	27.4±2.0
Parity	3	3	4
Blood pressure (mmHg) systolic (SBP)	110±2	180±5*	160±5*
Blood pressure (mmHg) diastolic (DBP)	80±3	110±5*	110±3*
Patients with proteinuria	0	30	38
Gestational age (weeks)	38.4±0.6	37.2±0.5	37.6±0.4
Birth weight (g) of newborns	3860±150	2200±143*	2300±150*
5 min Apgar score	9.6±0.2	7.8±0.6	8.4±0.6
Sex ratio (male/female)	20/20	16/14	18/20

Values are means ± SD

* $P < 0.05$. Significant differences between hypertensive and control groups

Isolation and characterization of HDL₂ and HDL₃ fraction

Serum density was adjusted to 1.21 g ml⁻¹ by addition of KBr (0.322 g ml⁻¹ serum) according to Havel et al. [8]. Lipoproteins of density <1.21 g ml⁻¹ were isolated by single ultracentrifugation flotation for 48 h at 15°C at 122,249×g in a L8–55 centrifuge (rotor 50 Ti, Beckman, USA). The four lipoprotein fractions: VLDL (1.006<d<1.019 g ml⁻¹), LDL (1.019<d<1.063 g ml⁻¹), HDL₂ (1.063<d<1.120 g ml⁻¹), and HDL₃ (1.120<d<210 g ml⁻¹) were isolated from total lipoproteins with a single-spin discontinuous gradient according to the method of Redgrave et al. [28] modified to obtain HDL₂ and HDL₃ fractions. After removal of lipoproteins, HDL₂ and HDL₃ were dialyzed against 0.15 M NaCl + 0.04% Na₂EDTA, pH 7.4 at 4°C in Spectra/Por dialysis tubing (Spectrum Medical Industries, USA) for 24 h.

Protein contents were determined by the method of Lowry et al. [20] using bovine serum albumin (Sigma Chemical Company, USA) as standard. TG, TC, and PL contents of HDL₂ and HDL₃ fractions were performed by Boehringer reagent kits (Germany). For HDL₂ and HDL₃-apoA-I quantitation, each HDL fraction was subjected to partial lyophilisation, followed by rapid delipidation with cold diethyl ether. Immunoelectrophoresis according to Laurell [15] was performed for apoA-I determination. Results were expressed in g/L of serum.

Assay for LCAT activity

LCAT activity assay was performed by conversion of [³H]-unesterified cholesterol to [³H]-esterified cholesterol, according to the method of Glomset and Wright [6] and modified by Knipping [13]. LCAT activity was determined by the use of liposome substrate prepared by the procedure described below.

Preparation of substrate

Cholesterol and egg phosphatidylcholines (PCs) used for preparation of liposomes were purchased from Merck (Germany). Radiolabeled 7(n)-[³H]-cholesterol was obtained from Amersham (France). Specifically, 2 mg cholesterol and 16 mg egg lecithin in chloroform:methanol (2:1, v:v) were evaporated to dryness under nitrogen stream. After adding 1 ml of 10 mmol Tris-HCl, 150 mmol NaCl and 1 mmol EDTA, (incubation buffer, pH=7.4), the solution was sonicated for 30 min at 100 W and 25°C with a Bioblock Scientific sonifier (France). The mixture was used within 2 days. The final cholesterol and PC contents were estimated by Boehringer kits. The final PC:cholesterol molar ratio was 4:1.

LCAT activity determination

For each determination, 88 nmol of liposome-cholesterol per L, 200 nCi [³H]-cholesterol and 40 mg of fatty acid-free albumin were mixed and an incubation buffer was added to give a final volume of 1 ml. This mixture was preincubated for 1 h at 37°C before 100 µl of serum (enzyme source) was added, together with 10 µl of 1 mmol mercaptoethanol per liter. The reaction was stopped by adding 20 volumes of chloroform:methanol (2:1, v:v). After 2 h, the mixture was filtered and the precipitate was extracted three times with chloroform:methanol (2:1, v:v). The combined filtrate was concentrated in vacuum and the water-free residue was extracted three times with 3 ml absolute ethanol (Prolabo, France). The lipid phase was evaporated to dryness, redissolved in 200 µl CHCl₃ and 50 µl was applied on Kieselgel H 60 plates (Merck, Germany). Lipids were evaluated with petroleum ether:diethyl ether:acetic acid (60:30:1, v:v:v) and were located by exposure to iodine

vapour. After iodine evaporation, the areas containing unesterified cholesterol and esterified cholesterol were scraped into liquid scintillant in counting vials (Ready solv HP/b, Beckman, USA) and counted in a Kontron scintillation counter (France). The cholesterol esterifying activity was expressed as nmoles of esterified cholesterol per $h^{-1}ml^{-1}$ serum.

Statistical analysis

Data are presented as the mean \pm standard deviation and were initially analyzed by the ANOVA test. Differences were assessed using the Mann-Whitney test (non parametric). Levels of $P < 0.05$ were taken as significant. Linear regression analysis was used to determine correlation coefficients between maternal and neonate variables.

Results

All pregnancy-induced hypertension (PIH) and chronic hypertensive (CH) mothers included in this study presented with preeclampsia, and their newborns were small for gestational age (SGA) at birth (Table 1).

Serum lipids in mothers and newborns

Serum lipids values in hypertensive and control mothers are presented in Table 2. Serum triglyceride (TG) values were increased by +20% and +21% ($P < 0.05$) whereas serum phospholipids (PL) were reduced by -21% and -25% ($P < 0.05$) in both PIH and CH mothers, respectively, compared to normotensive control (NC) mothers. No significant difference in serum total cholesterol (TC) values was found between hypertensive and control mothers.

In SGA newborns of PIH (SGA-PIH) and CH (SGA-CH) mothers, serum TG levels were significantly higher (+20% and +22%, $P < 0.05$, respectively) while PL values were lower (-29% and -26%, $P < 0.05$, respectively) than in appropriate for gestational age newborns of normotensive control mothers (AGA-NC) (Table 2).

Apoprotein (apo) A-I levels and LCAT activity in mothers and newborns

There were no significant differences in HDL₂ and HDL₃-apoA-I concentrations between hypertensive and healthy mothers. However, LCAT activity was lower (-57% and -46%, $P < 0.01$, respectively) in PIH and CH than in controls (Table 3). HDL₂ and HDL₃-apoA-I amounts were significantly lower in SGA-PIH (-24% and -26.5%, $P < 0.05$, respectively) and in SGA-CH (-32% and -35.3%, $P < 0.05$, respectively) than in AGA-NC. In

Table 2 Serum lipids in hypertensive and control mothers and their newborns

	Triglycerides (mmol/L)	Total cholesterol (mmol/L)	Phospholipids (mmol/L)
Mothers			
NC	2.83 \pm 0.69	6.92 \pm 1.24	3.48 \pm 0.78
PIH	3.40 \pm 0.50*	6.70 \pm 0.65	2.76 \pm 0.70*
CH	3.42 \pm 0.86*	6.72 \pm 1.26	2.61 \pm 0.66*
Newborns			
AGA-NC	0.60 \pm 0.18	2.68 \pm 0.25	1.65 \pm 0.20
SGA-PIH	1.05 \pm 0.22*	2.42 \pm 0.16	1.17 \pm 0.13*
SGA-CH	1.10 \pm 0.48*	2.38 \pm 0.14	1.19 \pm 0.12*

Values are means \pm SD

NC normotensive control mothers, PIH pregnancy induced hypertensive mothers, CH chronic hypertensive mothers, AGA-NC appropriate for gestational age newborns of control mothers, SGA-PIH small for gestational age newborns of pregnancy induced hypertensive mothers, SGA-CH small for gestational age newborns of chronic hypertensive mothers

* $P < 0.05$. Significant differences between (PIH or CH) vs NC, and (SGA-PIH or SGA-CH) vs AGA-NC

addition, LCAT activity was lower in SGA-PIH and SGA-CH (-52%, $P < 0.05$ and -71%, $P < 0.01$, respectively) than in AGA-NC. In SGA-CH newborns, LCAT activity was lower (-38.5%, $P < 0.05$) when compared with SGA-PIH (Table 3).

HDL₂ and HDL₃ amounts and compositions in mothers and newborns

In mothers with PIH or CH, there was a significant reduction in HDL₂-TC (-22.3% and -29%, $P < 0.05$, respectively) and in HDL₂-PL (-25.8% and -35%, $P < 0.05$, respectively) concentrations when compared with control values. HDL₃-PL amounts were lower in PIH and CH (-36.5%, $P < 0.05$ and -49.6%, $P < 0.01$, respectively) than in control mothers. The lowest HDL₃-PL was observed in CH mothers. No significant differences were detected in HDL₂- and HDL₃-TG, and in HDL₃-TC concentrations between hypertensive and control mothers (Table 4).

HDL₂-TC and -PL values were lower in SGA-PIH (-41% and -44%, $P < 0.05$, respectively) and in SGA-CH (-45% and -56%, $P < 0.05$, respectively) than in AGA-NC. In HDL₃ particles, only PL contents were lower in SGA-PIH and SGA-CH (-34% and -47%, $P < 0.05$, respectively) compared with AGA-NC values (Table 4).

Atherogenic ratios evaluation

Hypertensive mothers had significantly higher atherogenic TC/HDL-C ($P < 0.01$), TG/HDL-C ($P < 0.01$), HDL₃-C/

Table 3 Serum HDL₃- and HDL₂-apoA-I contents and LCAT activity in hypertensive and control mothers and their newborns

	HDL ₂ -apoA-I (g/L)	HDL ₃ -apoA-I (g/L)	LCAT activity nmol ECml ⁻¹ serum h ⁻¹
Mothers			
NC	0.87±0.30	0.80±0.23	154.09±16.38
PIH	0.82±0.27	0.79±0.25	65.95±14.53**
CH	0.80±0.23	0.77±0.18	82.78±10.62**
Newborns			
AGA-NC	0.37±0.08	0.34±0.06	58.43±7.80
SGA-PIH	0.28±0.06*	0.25±0.04*	27.76±2.33*
SGA-CH	0.25±0.06*	0.22±0.03*	17.06±3.14*****

Values are means ± SD

NC normotensive control mothers, PIH pregnancy induced hypertensive mothers, CH chronic hypertensive mothers, AGA-NC appropriate for gestational age newborns of control mothers, SGA-PIH small for gestational age newborns of pregnancy induced hypertensive mothers, SGA-CH small for gestational age newborns of chronic hypertensive mothers

* $P<0.05$, ** $P<0.01$. Significant differences between (PIH or CH) vs NC; (SGA-PIH or SGA-CH) vs AGA-NC

*** $P<0.05$ for SGA-PIH vs SGA-CH

HDL₂-C ($P<0.01$) and HDL-C/HDL-PL ($P<0.05$ for PIH and $P<0.01$ for CH) ratios than healthy mothers.

All these ratios were also significantly higher in SGA than in AGA newborns (Table 5).

Relationships between maternal and foetal lipid profiles

There was a positive correlation between maternal and cord serum TG contents in the PIH group ($r=0.50$; $P<0.05$) and

in the CH group ($r=0.52$, $P<0.05$). In addition, maternal serum PL concentrations were significantly correlated with neonate serum PL amounts in the PIH group ($r=0.47$; $P<0.05$) and in the CH group ($r=0.54$; $P<0.05$). None of these relationships were observed in the normotensive control group. A significant positive correlation was found between maternal and neonate HDL₂- and HDL₃-PL levels in the PIH group ($r=0.53$ and $r=0.55$, respectively; $P<0.05$) and in the CH group ($r=0.57$ and $r=0.60$, respectively; $P<0.01$). There was no relationship between maternal and neonate serum HDL₂ and HDL₃-apoA-I values, LCAT activity, HDL₂ and HDL₃-TG and -TC concentrations in either the hypertensive or the control groups.

Discussion

Our findings showed that HDL metabolism is altered in both pregnancy induced (PIH) and chronic (CH) hypertensive mothers and in their SGA newborns.

In agreement with previous studies [1, 30], hypertensive mothers showed high TG and low HDL₂-C levels compared to normotensive control (NC) mothers. Elevated TG values appeared to be a characteristic alteration in hypertension and it was suggested that it preceded the onset of clinical preeclampsia [3]. In preeclampsia, high free fatty acid (FFA) levels induce TG accumulation, lipid peroxide formation, and decreased generation of prostacyclin by endothelium [17–19, 30, 32]. Low levels of HDL₂-C in hypertensive mothers could also contribute to prostacyclin suppression because HDL deficiency reduced prostacyclin synthesis in vitro [19].

Table 4 HDL₂ and HDL₃ compositions in hypertensive and control mothers and in their newborns

mmol/L	HDL ₂			HDL ₃			
	TG	TC	PL	TG	TC	PL	PL
Mothers							
NC	0.30 ±0.04	1.52±0.12	1.20±0.02	0.25±0.05	0.92±0.16	1.15±0.20	
PIH	0.32 ±0.03	1.18±0.07*	0.89±0.06*	0.21±0.04	0.87±0.16	0.73±0.06*	
CH	0.31±0.03	1.08±0.05*	0.70±0.07*	0.20±0.04	0.90±0.13	0.58±0.06*	
Newborns							
AGA-NC	0.06 ±0.01	1.10±0.10	0.68±0.10	0.06±0.02	0.52±0.09	0.49±0.08	
SGA-PIH	0.09 ±0.02	0.65±0.05*	0.38±0.09*	0.04±0.01	0.45±0.10	0.32±0.06*	
SGA-CH	0.09±0.02	0.60±0.04*	0.30±0.10*	0.04±0.01	0.60±0.12	0.26±0.07*	

Values are means ± SD

NC normotensive control mothers, PIH pregnancy induced hypertensive mothers, CH chronic hypertensive mothers, AGA-NC appropriate for gestational age newborns of control mothers, SGA-PIH small for gestational age newborns of pregnancy induced hypertensive mothers, SGA-CH small for gestational age newborns of chronic hypertensive mothers

* $P<0.05$. Significant differences between (PIH or CH) vs NC; (SGA-PIH or SGA-CH) vs AGA-NC

Table 5 Atherogenic ratios in mothers and newborns

	TC/HDL-C	HDL ₃ -C/HDL ₂ -C	HDL-C/HDL-PL	TG/HDL-C
Mothers				
NC	2.89±0.06	0.60±0.04	1.04±0.06	1.15±0.07
PIH	3.35±0.10**	0.74±0.05**	1.27±0.05*	1.66±0.10**
CH	3.39±0.12**	0.85±0.06**	1.54±0.07**	1.74±0.13**
Newborns				
AGA-NC	1.68±0.07	0.47±0.06	1.38±0.08	0.37±0.06
SGA-PIH	2.12±0.08**	0.70±0.04*	1.60±0.04*	0.95±0.14**
SGA-CH	1.98±0.05**	1.05±0.08**	2.15±0.07**	0.92±0.10**

Values are means ± SD

NC normotensive control mothers, PIH pregnancy induced hypertensive mothers, CH chronic hypertensive mothers, AGA-NC appropriate for gestational age newborns of control mothers, SGA-PIH small for gestational age newborns of pregnancy induced hypertensive mothers, SGA-CH small for gestational age newborns of chronic hypertensive mothers

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$. Significant differences between (PIH or CH) vs NC; (SGA-PIH or SGA-CH) vs AGA-NC

In our study, low HDL₂-C contents were related to reduced serum LCAT activity in hypertensive mothers. Low LCAT activity in these patients was attributed to low amounts of HDL₃-PL which are the preferential substrate for LCAT.

An important finding in the present study was reduced serum PL concentrations with concomitant decrease in PL-HDL₂ and PL-HDL₃ amounts in hypertensive mothers. These results might reflect changes in lipolytic activities or in membrane composition. It has been noted that LPL activity was reduced while hepatic lipase (HL) activity was enhanced in PIH and in CH with preeclampsia [29, 34]. On the other hand, cell membrane cholesterol/PL (C/PL) ratio, an established marker of lipid composition of biological membranes, was found to be elevated in pregnancy induced hypertension [2]. This altered C/PL ratio in membranes could affect C/PL ratio in HDL particles. Our data clearly show that HDL particles were qualitatively abnormal in hypertensive mothers. Alterations in HDL composition are associated with abnormal reverse cholesterol transport [26] and might contribute to the state of accelerated atherogenesis in hypertension. Previous studies have shown that the class B scavenger receptors type I (SR-BI) play important roles in the cholesterol efflux in cells [10, 33]. Since HDL-PL is the major determinant of cholesterol trafficking mediated by SR-BI, reduced HDL-PL amounts in hypertensive mothers should have a negative effect on SR-BI function and on cellular cholesterol efflux. In addition, SR-BI levels were found to be altered in IUGR pregnancies [31]. LCAT activity controls the cellular cholesterol efflux by creating a gradient of unesterified cholesterol from cell membrane down to the HDL particle [5, 11]. In our study, PIH and CH were characterized by low HDL-PL concentrations and reduced LCAT activity which might contrib-

ute to the impairment of the reverse cholesterol transport system, a strong risk factor for the development of atherosclerosis.

SGA newborns of hypertensive mothers showed several lipoprotein alterations when compared to AGA newborns of NC mothers. Some of these abnormalities paralleled those seen in their hypertensive mothers, such as high serum TG levels, low serum PL, HDL₂-C, HDL₂- and HDL₃-PL concentrations, and reduced LCAT activity. However, other changes were different from those seen in their mothers such as low apoA-I values in SGA versus AGA newborns but normal apoA-I concentrations in hypertensive versus control mothers. These findings appeared to reflect the ability of the foetus to regulate its lipid metabolism in late gestation, and basic differences between foetal and maternal lipoprotein metabolisms, although the genetic background also influences lipoprotein concentrations and compositions. In the present study, significant positive correlations between maternal and neonate serum TG and PL, HDL₂- and HDL₃-PL concentrations were found in PIH and CH, but not in NC pregnancy. These findings suggested that maternal lipids are not factors related to foetal lipid variability in normal pregnancies but become predictors of foetal lipids in pregnancy complicated by hypertension and preeclampsia. It is possible that foetal genes influence the concentrations of maternal lipoproteins. Descamps et al. [4] have determined that genetic polymorphisms carried by newborns are associated with variations of lipid concentrations in their mothers and modulate the risk related to maternal dyslipidemia such as preeclampsia.

In our study, SGA newborns of both PIH and CH mothers exhibited high serum TG and low serum PL levels in agreement with previous studies [23]. These metabolic

impairments were related to low LPL activity, overproduction of TG, limitations of transplacental essential fatty acids, and reduced PL synthesis [23]. Low HDL₂-C concentrations in SGA newborns were parallel to changes in LCAT activity, as previously demonstrated [22]. The reduction in LCAT activity could be due to decreased concentrations of its essential cofactor apo-A-I or of HDL₃-PL. Low HDL-C values might suggest a limited ability of HDL to provide cholesterol to cells in SGA infants. In addition, qualitative alterations of HDL₂ and HDL₃ particles in SGA might impair the functional role of HDL in reverse cholesterol transport. Lipoprotein impairments observed in SGA newborns are well known in hypertensive subjects, and are consistent with high atherogenic risk. Atherogenic ratios TC/HDL-C, HDL₃-C/HDL₂-C, HDL-C/HDL-PL, and TG/HDL-C were elevated in SGA compared to AGA newborns. Similar changes were observed in the hypertensive compared to control mothers. Thus, persisting lipoprotein abnormalities in SGA newborns could be one of the processes that link intrauterine growth retardation to adult metabolic diseases.

Follow-up studies on HDL profiles in SGA newborns are then necessary to investigate the long-term consequences of lipoprotein impairments at birth related to maternal hypertension.

Acknowledgements The authors are indebted to Anne Magnet, an English for specific purposes linguist at the University of Burgundy (France) for editing the manuscript. This work was supported by the International Research Extension grant 00 MDU 474 and a national organization of health research (ANDRS).

References

- Cekmen MB, Erbagci AB, Balat A, Duman C, Maral H, Ergen K, Ozden M, Balat O, Kuskay S (2003) Plasma lipid and lipoprotein concentrations in pregnancy induced hypertension. *Clin Biochem* 36:575–578
- Coata G, Frusca T, Baranzelli D, Cosmi EV, Renzo GC, Anceschi M (1992) Abnormal platelet lipid membrane composition in pregnancy induced hypertension. *J Perinat Med* 20:123–127
- Conz PA, Catalano C (2003) Physiopathology of pre-eclampsia. *Ital Nefrol* 20:15–22
- Descamps OS, Bruniiaux M, Guilmet PF, Tonglet R, Heller FR (2005) Lipoprotein metabolism of pregnant women is associated with both their genetic polymorphisms and those of their newborn children. *J Lipid Res* 46:2405–2414
- Eckardstein AV, Nofer JR, Assmann G (2001) High density lipoproteins and atherosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:13–27
- Glomset JA, Writh JL (1964) Some properties of cholesterol esterifying enzyme in human plasma. *Biochim Biophys Acta* 89:266–271
- Godfrey KM, Barker DJ (2001) Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr* 4:611–624
- Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH (1955) The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 34:1345–1353
- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F (2000) High triglycerides and low HDL cholesterol and blood pressure and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 36:226–232
- Ji Y, Jian B, Wang N (1997) Scavenger receptor BI promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J Biol Chem* 272:20982–20985
- Jonas A (2000) Lecithin:cholesterol acyltransferase. *Biochim Biophys Acta* 1529:245–246
- Kaaja R, Tikkanen MJ, Vinikka L, Ylikorkala O (1995) Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol* 85:353–356
- Knipping G (1986) Isolation and properties of porcine lecithin: cholesterol acyltransferase. *Eur J Biochem* 154:289–294
- Langford H, Watson RL (1980) Prepregnant blood pressure, hypertension during pregnancy, and later blood pressure of mothers and offspring. *Hypertension* 2:130–133
- Laurel CB (1966) Quantitative estimation of protein by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Anal Biochem* 15:568–574
- Law CM, Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJP, Cuddas AM (1993) Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 306:24–27
- Lorentzen B, Drevon CA, Endresen MJ, Henriksen T (1995) Fatty acid pattern of esterified and free fatty acids in sera of woman with normal and pre-eclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 102:530–537
- Lorentzen B, Endresen MJ, Haug E, Henriksen T (1991) Sera from pre-eclamptic women increase the content of triglycerides and reduced the release of prostacyclin in cultured endothelial cells. *Thromb Res* 63:363–372
- Lorentzen B, Henriksen T (1998) Plasma lipids and vascular dysfunction in preeclampsia. *Sem Reprod Endocrinol* 16:33–39
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RI (1951) Protein measurement with the folin reagent. *J Biol Chem* 193:265–275
- Mc Cowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G (1996) Prenatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 103:123–129
- Merzouk H, Lamri MY, Meghelli-Bouchenak M, El-Korso N, Prost J, Belleville J (1997) Serum lecithin:cholesterol acyltransferase and HDL₂ and HDL₃ composition in small for gestational age newborns. *Acta Paediatr* 86:528–532
- Merzouk H, Meghelli-Bouchenak M, El-Korso N, Belleville J, Prost J (1998) Low birth weight impairs cord serum lipoprotein compositions and concentrations. *Eur J Pediatr* 157:321–326
- Ophir E, Dourleshter G, Hirsh Y, Fait V, German L, Bornstein J (2006) Newborns of pre-eclamptic women: a biochemical difference present in utero. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85:1172–1178
- Pardi G, Marconi AM, Cetin I (2002) Placental foetal interrelationship in IUGR fetuses—a review. *Placenta* 23:136–141
- Quintao EC, Medina W, Passarelli M (2000) Reverse cholesterol transport in diabetes mellitus. *Diabet Metab Res Rev* 16:237–250
- Read MA, Leibel IM, Giles WB, Bisits AM, Boura ALA, Walters WAW (1981) 11-46619-mediated vasoconstriction of the fetal placental vasculature in vitro in normal and hypertensive pregnancies. *J Hypertension* 17:389–396
- Redgrave TG, Roberts DCK, West CE (1987) Separation of plasma lipoprotein gradient ultracentrifugation. *Anal Biochem* 65:42–49

29. Sattar N, Bedomir A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ (1997) Lipoprotein subfraction in pre-eclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol* 89:403–408
30. Von Versen-Hoeyneck FM, Powers RW (2007) Maternal fetal metabolism in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Front Biosci* 12:2457–2470
31. Wadsack C, Tabano S, Maier A, Hiden U, Alvino G, Cozzi V, Huttinger M, Schneider WJ, Lang U, Cetin I, Desoye G (2007) Intrauterine growth restriction (IUGR) is associated with alterations in placental lipoprotein receptors and maternal lipoprotein composition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292:E476–E484
32. Walsh SW (1994) Lipid peroxidation in pregnancy hypertension. *Pregnancy* 13:1–32
33. Williams DL, Connelly MA, Temel RE (1999) Scavenger receptor BI and cholesterol tracking. *Curr Opin Lipidol* 10:329–339
34. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann M, Friedrich I, Kinner M, Baumstark M, Wieland H (2003) Triglyceride-rich lipoproteins are associated with hypertension in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1162–1166
35. Zuspan FP (1987) The hypertensive disorders of pregnancy: report of a WHO study group. Technical report series 758. WHO, Geneva

Résumé

Les objectifs de ce travail de doctorat sont de mettre en évidence les altérations du métabolisme des lipides et de la balance oxydante/antioxydante lors d'une grossesse compliquée par l'hypertension artérielle gravidique avec protéinurie (HTA-G, pré-éclampsie). Un prélèvement sanguin est réalisé chez 140 femmes pré-éclampsiques et 200 femmes témoins en vue des dosages des paramètres biochimiques (glucose, urée, créatinine, acide urique, bilirubine, lipides, lipoprotéines, acides gras), des minéraux (Na, K, P, Ca, Zn et Cu) et des marqueurs du statut oxydant/antioxydant (pouvoir antioxydant total, vitamines A, E et C, enzymes antioxydantes (SOD, catalase, glutathion oxydase et réductase), MDA, hydroperoxydes, protéines carbonylées et oxydation in vitro des lipoprotéines). De plus, une étude sur les paramètres lipidiques, protéiques et de l'activité lipolytique du placenta des mères est réalisée. A la délivrance 340 échantillons de sang de cordon et de placenta sont prélevés. L'étude histologique du placenta confirme l'existence de zone ischémique. Différentes enquêtes sont menées afin de déterminer les conditions socioéconomiques et les comportements alimentaires des mères. Nos résultats montrent que les facteurs à l'origine de la pré-éclampsie dans la région de Tlemcen sont des conditions socioéconomiques défavorables et un apport nutritionnel insuffisant en protéines, lipides, glucides, vitamines et minéraux. Les femmes hypertendues présentent une augmentation des teneurs sériques en acide urique, créatinine et urée. Les teneurs sériques en TG, VLDL-TG et des acides gras saturés sont augmentées alors que celles en PL, HDL-C, HDL-PL, apo A-I, acides gras polyinsaturés et de l'activité de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT) sont diminuées chez les mères pré-éclampsiques et leurs nouveau-nés, comparées à leurs témoins respectifs. D'importantes modifications de la balance oxydante-antioxydante (augmentation du MDA, hydroperoxydes, protéines carbonylées et de l'oxydation in vitro des lipoprotéines et diminution de la catalase, SOD, ORAC, vitamines A, E et C) sont notées chez les pré-éclampsiques et leurs nouveau-nés comparés aux témoins. De plus, on note une diminution des teneurs en lipides, protéines, vitamine C et activité de la LPL au niveau du placenta, et une augmentation de la SOD et MDA placentaires.

En conclusion, l'unité mère-placenta-fœtus est altérée au cours de la grossesse compliquée d'une pré-éclampsie d'où la nécessité d'une prise en charge précoce.

Mots clés : pré-éclampsie - grossesse - nouveau-nés - placenta - lipides - protéines - lipoprotéines - apolipoprotéines - LCAT - statut oxydant-antioxydant - LPL - acides gras.

Abstract

The aim of this study was to determine lipid alterations and oxidant/antioxidant status during pregnancy induced hypertension with proteinuria (PIH, preeclampsia). Blood samples were collected from 140 pregnant women with PIH and 200 control women and were used to investigate biochemical parameters (glucose, urea, creatinine, uric acid, bilirubine, lipids, lipoproteins, fatty acids), minerals (Na, K, P, Ca, Zn et Cu) and oxidant/antioxidant markers (total antioxidant capacity, vitamins A, E, C, enzymes SOD, catalase, glutathion oxidase and reductase), MDA, hydroperoxides, carbonyl proteins and in vitro oxidation of lipoproteins). Placental lipid, protein contents and lipase activity were also analyzed. At delivery, 340 cord blood and placenta were collected. Histological study confirmed the presence of ischemic place. Maternal socioeconomic conditions and nutritional status were also investigated. Our results showed that predictive factors of PIH at Tlemcen were low socioeconomic status and deficient nutritional intake in proteins, lipids, carbohydrates, vitamins and minerals. PIH women had high uric acid, creatinine and urea levels. Serum TG, VLDL-TG and saturated fatty acids were high while PL, HDL-C, HDL-PL, apo A-I, polyunsaturated fatty acid levels and lecithine cholesterol acyltransferase (LCAT) activity were low in PIH mothers and in their newborns compared to their respective controls. Important modifications of oxidant / antioxidant balance (high MDA, hydroperoxydes, carbonyl proteins and in vitro lipoprotein oxidation; low catalase, SOD, ORAC, vitamins A, E, C) were showed in PIH mothers and their newborns. Indeed, placental lipid, protein, vitamin C and LPL were decreased while placental SOD and MDA were increased in PIH.

In conclusion, mother - placenta - fetus unit was altered in preeclampsia which imply a precocious management.

Key words: preeclampsia - pregnancy - newborns - placenta - lipids - proteins - lipoproteins - apolipoproteins - LCAT - oxidant antioxidant status - LPL - fatty acids.

ملخص

تمثل أهداف هذا البحث تسليط الضوء على التغيرات في التمثيل الغذائي وأكسدة الدهون و في التوازن / المضادة للاكسدة في الحمل مع ارتفاع ضغط الدم الحلمي تعقيدا مع بروتينية (HTA-G تسمم الحمل). تم تنفيذ عينة من الدم في 140 امرأة الحمل ارتفاع ضغط الدم الحلمي و 200 النساء شهود تم تنفيذ المقاييس البيوكيميائية (الجلوكوز واليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك، البيليروبين، الدهون، البروتينات الدهنية والأحماض الدهنية)، الدم، والمعادن (الصوديوم والفوسفور والكالسيوم) وعلامات من حالة الأكسدة / مضادات الأكسدة (مضادات الأكسدة مجموع فيتامينات أ، ج، هـ، والإنزيمات المضادة للاكسدة (DOS) الكاتالاز، الجلوتاثيون بيروكسيداز واختزال)، PHY، ADM، والبروتينات الكربونيل و أكسدة البروتينات الدهنية). وبالإضافة إلى ذلك، يتم تنفيذ دراسة عن الدهون والبروتين والنشاط دهون من المشيمة من الأمهات. وتجمع إصدار 340 عينات من دم الحبل السري والمشيمة. أكدت دراسة نسيجية من المشيمة وجود المنطقة الدماغية. ويتم إجراء المسوحات المختلفة لتحديد الظروف الاجتماعية والاقتصادية والعادات الغذائية للأمهات. نتاجنا تظهر ان العوامل المسؤولة عن تسمم الحمل في منطقة تلمسان هي الظروف الاجتماعية والاقتصادية غير المواتية، وكمية التغذية الفقيرة من البروتينات، والدهون والكربوهيدرات والفيتامينات والمعادن. ارتفاع ضغط الدم النساء لهن أعلى من حمض اليوريك في الدم، الكرياتينين واليوريا. مستويات في TG و VLDL-TG والأحماض الدهنية مرتفعة أما apoA1، HDL-C، PL والأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة ونشاط (LCAT) انخفضت في الحمل ارتفاع ضغط الدم الحلمي عند الأمهات وأطفالهن حديثي الولادة، مقارنة مع شهود. تغييرات كبيرة في ميزان أكسدة، مضادات الأكسدة (زيادة MDA والبروتين الكربونيل أكسدة البروتينات الدهنية وانخفاض الكاتالاز، ORAC، فيتامين أ، هـ، ج) في مرحلة ما قبل تسمم الحمل وأطفالهن حديثي الولادة مقارنة مع الضوابط وبالإضافة إلى ذلك، هناك انخفاض في الدهون والبروتين وفيتامين C والنشاط LPL في المشيمة، وزيادة MDA و SOD المشيمة. وفي الختام، تم تغيير وحدة المشيمة من الأم إلى الجنين أثناء الحمل تعقيدا بسبب تسمم الحمل حيث تكون الحاجة للعلاج المبكر. الكلمات الرئيسية، الدهون - البروتينات الدهنية - الأحماض الدهنية - LCAT - حالة الأكسدة / المشيمة - الحمل - الأطفال - ارتفاع ضغط الدم الحلمي - مضادات الأكسدة - LPL.