



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
كلية العلوم الطبيعية والحياة
قسم بيولوجيا والحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

*Etude comparative entre la survenue de l'HTA
gravidique, la pré-éclampsie et le diabète
gestationnel chez la femme enceinte*

Présenté et soutenu par : ABDENNOUR Amira GHozlene

le : .././2020

BENSALAH Hanane

Jury d'évaluation :

Président : Dr CHELLAT Djalila (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : Dr DAOUI Zineb (MCB - Université Mostefa Ben Boulaïd, Batna 2).

Examineur : Dr SEDRATI Khadidja (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire
2019 – 2020**

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Dieu le tout puissant pour nous avoir donné le courage et la volonté pour achever ce travail.

Nous remercions toutes les personnes qui nous ont soutenus durant notre recherche, ainsi que notre encadreur qui nous a accompagnées durant notre recherche avec sa patience, ses conseils et ses orientations.

Dédicace

Avec un grand amour et un grand respect, je dédie ce Travail à :

Mes chers parents, qui

Je n'oublierai jamais leurs sacrifices et leur soutien.

Mes frère, mes sœurs, mes cousins.

Mon ami, mon binôme avec qui j'ai partagée de merveilleux moments.

Tous mes amis, connaissances et tous ceux qui ont partagé ma joie.

Tous les enseignants qui m'ont dirigé vers la porte de la réussite.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction	1
Chapitre 1 : Hypertension artérielle de la grossesse	
1 Généralité	3
1.1 Pression artérielle	3
1.2 Variation de la pression artérielle pendant la grossesse	3
1.3 Hypertension artérielle de la grossesse	4
2 Différents troubles hypertensifs de la grossesse	4
2.1 Hypertension artérielle chronique	5
2.2 Hypertension gestationnelle	5
2.3 Prééclampsie	6
2.4 Pré-éclampsie surajoutée (PESCH)	7
3 Epidémiologie	7
3.1 Données internationales	7
3.2 Données sur l'Algérie	9
4 Facteurs de risque	9
4.1 Facteurs de risque liés à la mère	9
4.2 Facteurs de risque liés au père	11
4.3 Facteurs de risque liés au couple	11
4.4 Facteurs de risque liés à la grossesse	12
4.5 Facteurs de risque liés au mode de vie	12
5 Complications maternelles et fœtales d'HTA gravidique	13
5.1 Complications maternelles	13
5.2 Complications fœtales	15
6 Physiopathologie de l'hypertension	15

6.1	Physiologie de la placentation	15
6.2	Étiologies des troubles hypertensifs	17
6.2.1	Défaut de placentation	17
6.2.2	Ischémie/reperfusion et stress oxydant	18
6.2.3	Dysfonction endothéliale et inflammation	18
6.2.4	Autres voies pour rentrer dans la maladie	20
7	Génétique de l'HTA de grossesse	21
7.1	Etudes à l'échelle du génome entier	21
7.2	Etudes d'association de gène-candidats	23
7.3	Etude bio-informatique	23
7.4	Présentation de quelques gènes impliqués dans l'HTA gravidique	24
7.4.1	Gène <i>STOX1</i>	24
7.4.2	Gène <i>NOS3</i> ou <i>eNOS</i>	27
7.4.3	Gène obèse <i>Ob</i> ou <i>LEP</i> et gène <i>DB</i> ou <i>LEPR</i>	28
7.4.4	Gène <i>APM1</i> ou <i>GBP28</i>	30
7.4.5	Gène <i>INSR</i>	31
7.5	Altérations épigénétiques de l'HTA gravidique	33
7.5.1	Altérations de la méthylation de l'ADN dans l'HTA gravidique	33
7.5.2	ARN non codants dans la l'HTA gravidique	33
7.5.2.1	LncRNA dans la l'HTA de grossesse	34
7.5.2.2	Micro ARN et l'HTA de grossesse	34

Chapitre 2 : Diabète gestationnel

1	Généralités sur le diabète	38
1.1	Définition du diabète	38
1.2	Classification-Historique	38
1.2.1	Diabète de type 1	38
1.2.2	Diabète de type 2	38
1.2.3	Diabète gestationnel	39
2	Épidémiologie	39
3	Facteurs de risque	41
3.1	Age maternel	41

3.2	Origine ethnique	41
3.3	Antécédents familiaux de diabète de type 2	41
3.4	Facteurs obstétricaux	42
3.5	Syndrome des ovaires polykystiques	42
3.6	Autres facteurs associés	43
3.7	Facteurs de risque modifiables de DG	43
4	Diagnostic et dépistage	45
4.1	Principes de dépistage	45
4.2	Méthodes de dépistage	45
5	Complications	47
5.1	Risques fœtaux	47
5.2	Risques maternels	48
6	Physiologie et physiopathologie	48
6.1	Changements physiologiques au cours de la grossesse	49
6.1.1	Métabolisme de base du glucose	49
6.1.2	Insulinosécrétion au cours de la grossesse	49
6.1.3	Insulinorésistance au cours de la grossesse	52
6.1.3.1	Rôle du récepteur à l'insuline	52
6.1.3.2	Anomalies de l'action périphérique de l'insuline	53
6.1.3.3	Autres facteurs favorisant l'insulinorésistance	54
6.2	Physiopathologie du DG	56
6.2.1	Modifications de la sensibilité à l'insuline	56
6.2.2	Insulinosécrétion	57
7	Génétique du DG	59
7.1	Causes génétiques de diabète	59
7.1.1	Mutation dans les gènes des Facteurs de transcriptions : HNF1A et HNF4A	59
7.1.2	Diabète lié au Canal potassique et gène de l'insuline	60
7.1.3	Diabète mono génique auto-immune	60
7.2	Gènes liés à la régulation de la glycémie	61
7.2.1	Famille des gènes <i>HFN</i>	61
7.2.2	Autres gènes	67
8	Impact du DG sur l'unité fœto-placentaire	70
8.1	Transport placentaire des nutriments dans Le diabète gestationnelle	70

8.1.1	Afflux de glucose	70
8.1.2	Afflux de lipides	70
8.1.3	Afflux d'acide aminé	73
8.2	Modification hormonales placentaires	73
8.2.1	Dysrégulation de l'axe glucose-IGFs-insuline placentaire	73
8.2.2	Dysrégulation de la production de la leptine placentaire	74
8.3	Modification des médiateurs de l'inflammation et de la réponse immunitaire	85
8.4	Modification de l'angiogénèse placentaire	76
8.5	Modification des échanges en oxygéné et le stress oxydatif	77
8.6	Modification de la régulation placentaire par les PPARs	77
8.6.1	Définition et classification des PPARs	77
8.6.2	Modifications du métabolisme lipidique via les PPARs	81
8.6.3	Modifications des médiateurs de l'inflammation via les PPARs	81
8.6.4	Modifications de la placentation via les PPARs	81
8.7	Altérations des micro-ARN placentaire dans le diabète gestationnelle	84

Chapitre 3 : Corrélation entre le DG, la PE et l'HTA gravidique

1	Dysfonctionnement endothélial	87
2	Insulinorésistance	88
3	Stress oxydatif et dysfonctionnement mitochondrial	89
4	Inflammation	90
4.1	Cytokines	90
4.2	Adipokines	91
4.3	Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes	92
5	Influences génétiques et épigénétiques	93
5.1	Génétique	93
5.2	Méthylation de l'ADN	94
5.3	Micro-ARN réglementaire	95
	Conclusion et perspectives	97
	Référence	99

Annexes

Résumé en français

Résumé en anglais

Résumé en arabe

Liste des abréviations

ABCC8	: Sous-unité (SUR1) du canal potassique ATP-dépendent
ACOG	: Collège américain des Obstétriciens et Gynécologues
ACE	: <i>Angiotensin I Converting Enzyme</i>
ADA	: Adénosine désaminase
ADA	: L'American Diabète Association
ADIPOQ	: Adiponectine
ADMA	: Diméthylarginine asymétrique
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADRB3	: <i>Récepteur Adrénérgique Bêta-3</i>
AIRE	: <i>Auto-Immune REgulator</i>
AGE	: <i>Glycation Avancée</i>
ALCAM	: <i>Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule</i>
APM1	: <i>Adipose Most Important Transcript 1</i>
APS1	: <i>Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1</i>
ARN	: Acide ribonucléique
ATP	: Adénosine-Triphosphate
CDKN1A	: <i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A</i>
C/EBP	: <i>CCAAT/enhancer-binding protein</i>
CoA	: Acetyl-Coenzyme
COX10	: Cytochrome c oxidase 10
CRP	: Protéine C Réactive
CSRP	: <i>Cysteine And Glycine-Rich Protein</i>
DBD	: <i>DNA-binding domain</i>
DG	: Diabète gestationnel
DT1	: Diabète de type 1
DT2	: Diabète de type 2
EFNA3	: <i>Ephrin A3</i>
ENOS	: <i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
ESR1	: <i>Estrogen receptor 1</i>
FABP	: <i>Fatty-acid-binding proteins</i>
FACLS	: <i>Fluorescence Activated Cell Sorting</i>

FATP1 : *Fatty acid transport protein 1*
FGF : *Fibroblast growth factor*
FID : International Diabète Fédération
FLT1 : *Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 1*
FOX : *Forkhead box*
FVL : Leiden du facteur V
GCK : Glucokinase
G-CSF : Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages
GED : Gènes exprimés différenciellement
Glu : Glucose
Glu-1-p : Glucose-1-phosphate
GLUT : Transporteur de glucose
GO : Ontologie génique
HAPO : *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*
HCG : Hormone chorionique gonadotrope
HELLP : *Haemolysis-elevated liver enzymes-low platelets count*
HG : Hypertension gestationnelle
HGPO : *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*
HIF-1 : *Hypoxia Inducible Factors 1*
HLA-G : Antigène du complexe majeur d'histocompatibilité de tupe G
HNF1A : *Hepatocyte nuclear factor 1 alpha*
HNF1B : *Hepatocyte nuclear factor 1 beta*
HOX : *Homeobox*
HP : *Haptoglobin*
HTA : Hypertension artérielle
HUVEC : Cellule endothéliale de la veine ombilicale humaine
IFN : Interférons
IGF : *Insulin-like growth factor*
IGF-BP4 : *Insulin-like growth factor-binding protein 4*
GLP1 : *Glucagon-like peptide-1*
GPX : *Gluthatione peroxidase*
IL : Interleukine
IMC : Indice de masse corporelle

INS : *Insulin*

I/R : Ischémie-reperfusion

IRS : *Insulin Receptor*

ISCU : *Iron-sulfur cluster assembly enzyme*

KCNJ11 : Sous-unité (Kir6, 2) du canal potassique ATP-dépendent

KEGG : *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*

LBD : *Ligand binding domain*

LDL : *Low density lipoproteins*

LEP : Leptine

LEP-R : *Leptin receptor*

LIF : Facteur inhibiteur de la leucémie

LncRNA : ARN longs non codants

MBL2 : *Mannose-binding lectin*

MiARN : Micro-ARN

MMP : Métalloprotéases matricielles

MTNR1B : Récepteur 1B de la mélatonine

MODY : *Maturity-onset diabètes of the Young de type 5*

NCBI : *National Center for Biotechnology Information*

Neuro D1 : *Neurogenic differentiation 1*

NF-KB : *Nuclear factor-kappa B*

NK : *Natural Killer*

NO : Monoxyde d'azote

NOX5 : NADPH Oxidase 5

NOS : NO-synthase

OB : *Obese*

OMS : L'organisation mondiale de la santé

OR : *L'Odd Ratio*

PA : Pression artérielle

Pb : Paire de bases

PAD : Pression artérielle diastolique

PAI : Pnhibiteur de l'activateur du plasminogène 1

PAPP : *Pregnancy Associated Plasma Protein*

PAS : Pression artérielle systolique

PDX	: Pancréas /duodénum homeobox protéine
PE	: Pré-éclampsie
PESCH	: Pré-éclampsie surajoutée
PGC-1	: <i>Peroxisome proliferator-activated receptor γ Coactivator-1</i>
PI3K	: Phosphoinositide 3-kinase
PIGF	: Facteur de croissance placentaire
PLA2	: Phospholipase A2
PLAT	: Activateur tissulaire du plasminogène
PLUGS	: Bouchons Trophoblastiques
PP13	: Placentaire 13
PPAR	: <i>Peroxisome proliferator activator receptor</i>
PTP1b	: Protéine tyrosine phosphatase 1B
PTX3	: Pentraxine 3
RCAD	: <i>Renal Cysts and Diabetes Syndrome</i>
RCIU	: Retard de croissance intra-utérin
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RT-PCR	: Reverse transcriptase réaction en chaîne par polymérase
RXR	: Récepteur de l'acide rétinoïque
SA	: Semaine d'aménorrhée
sENG	: Forme soluble de l'endogline
SFHTA	: Société Française d'HyperTension Artérielle
sFlt-1	: <i>Soluble fms-like tyrosine kinase 1</i>
SGHPL-5	: <i>Saint georges hospital placental cell line-5</i>
SHBG	: <i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
SLC25A	: <i>Solute Carrier Family 25 Member</i>
SNP	: Polymorphisme
SOCS3	: <i>Suppressor of cytokine signaling 3</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
STOX1	: <i>Storkhead Box 1</i>
sVEGFR-1	: Forme soluble du récepteur du VEGF de type 1
TCF7L2	: <i>Transcription factor 7-like 2,</i>
TGF	: <i>Transforming growth factor</i>
TNF-α	: <i>Tumour Necrosis Factor alpha</i>

UPA : *Urokinase plasminogen activator*
VEGF : *Vascular endothelial growth factor*
Vpr : *Viral Protein R*
Wnt2 : *Wingless-type MMTV integration site family, member 2*

Liste des figures

Figure 1 :	Distribution des désordres hypertensifs responsables de décès maternels dans le monde	8
Figure 2 :	Les régions chromosomiques associées à la PE	22
Figure 3 :	Résumé des variantes génétiques associées à la PE ou l'HG	23
Figure 4 :	Les différentes isoformes de STOX1	25
Figure 5 :	Structure de gène NOS3 ou Enos	28
Figure 6 :	Taille et caractéristiques des gènes obese murin et humain	29
Figure 7 :	Structure du gène APM1 et de sa région promotrice	31
Figure 8 :	Structure du gène du récepteur de l'insuline humaine et sa caractérisation pour l'amélioration M.	32
Figure 9 :	Dynamique de l'insulinosécrétion en dehors de la grossesse chez la personne saine.	50
Figure 10 :	les principales voies de signalisations initiées par l'insuline	53
Figure 11 :	Les modifications hormonales influençant l'équilibre glycémique pendant la grossesse.	54
Figure 12 :	Organes impliqués dans la physiopathologie du DG.	59
Figure 13 :	Localisation de gène HNF1A sur le chromosome 12	62
Figure 14 :	Localisation de gène HNF4A sur le chromosome 20.	63
Figure 15 :	La disposition des domaines et d'isoformes de gène HNF4A.	64
Figure 16 :	Les différentes fonctions régulent par le gène HNF4A	65
Figure 17 :	La localisation de gène HNF1B sur le chromosome 17.	66
Figure 18 :	Modification des voies de synthèse des triglycérides (TG), du cholestérol et des phospholipides en cas de DG.	71
Figure 19 :	A et B Modification des gènes impliqués dans le transport des lipides au niveau de la barrière en cas de DG.	72
Figure 20 :	Structure génomique de l'extrémité amorcée 5 du gène PPAR γ humain.	78
Figure 21 :	Les différents domaines de la protéine PPAR gamma avec leurs fonctions spécifiques	79
Figure 22 :	Schéma de l'activation transcriptionnelle de PPAR γ , ici activée par la prostaglandine (15d-PGJ2), le libérant au préalable de son hypothétique co-répresseur.	80

Figure 23 :	Hypothèse mécanistique de dysfonction placentaire induite par l'hyperglycémie	83
Figure 24 :	Mécanismes reliant le dysfonctionnement du placenta et du tissu adipeux aux lésions endothéliales	87

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Définitions de l'HTA au cours de la grossesse selon la SFHTA	4
Tableau 2 :	Classification des hypertensions artérielles survenant durant la grossesse.	5
Tableau 3 :	Incidence d'HG et la PE selon des thèses algérienne	9
Tableau 4 :	Facteurs sécrétés par le placenta dans la circulation maternelle et possiblement impliqués dans la physiopathologie de la PE.	20
Tableau 5 :	La fréquence de la prévalence du DG selon l'FID	40
Tableau 6 :	Fréquence du DG chez différents pays d'après	40
Tableau 7 :	Les gènes impliqués dans la régulation de la glycémie.	61
Tableau 8 :	La comparaison entre la séquence normale de gène GCK et une séquence mute.	68

Introduction

La maternité est un service particulièrement riche pour les diverses pathologies qui peuvent venir contrarier le déroulement physiologique de la grossesse. Parmi ces anomalies, l'hypertension artérielle de la grossesse et le diabète gestationnel (DG). Ses grands syndromes obstétricaux sont un nom collectif pour plusieurs complications de la grossesse qui affectent plus de 15% des grossesses. Ils peuvent entraîner des issues défavorables de la grossesse et une morbidité maternelle et fœtale (Pillar *et al.*, 2015).

L'hypertension artérielle (HTA) est une pathologie fréquente de la grossesse (6 à 8 % des grossesses). C'est une cause majeure de mortalité maternelle, fœtale, et néonatale. Qu'il s'agisse d'une hypertension chronique (présente avant la grossesse), gestationnelle (HG) ou gravidique (diagnostiquée pendant la grossesse), ses complications peuvent être potentiellement graves pour la mère et pour le développement du fœtus. De nombreux facteurs favorisent la survenue d'une prééclampsie (PE) (est l'apparition d'une HTA et d'une protéinurie après 20 SA) : femme primipare, antécédents de prééclampsie familiale, obésité, diabète, grossesse multiple, femme âgée de plus de 40 ans, néphropathie, HTA chronique, etc. L'HG disparaît habituellement en quelques semaines après l'accouchement. Cependant, environ 17 % des patientes restent hypertendues 3 mois après (Vehier, 2016).

Il est bien reconnu aujourd'hui que le placenta est à l'origine de l'HG. Son implication a été démontrée par le développement de la PE exclusivement en cas de grossesse, et par la régression des symptômes suite à la délivrance mais aussi par sa survenue possible lors de grossesse molaire ou dans des cas de grossesses extra-utérines où le placenta n'avait pas été évacué complètement.

Plusieurs études génétiques montrent la présence de la part des facteurs génétiques (maternels et fœtaux, avec une contribution équivalente des effets maternel et paternel). Cela suggère l'existence de « gènes » de la PE et donc l'apparition d'une HG. Pour identifier ces gènes plusieurs approches ont été utilisées, comme les études d'association par les études à l'échelle du génome entier, des approches gènes-candidats et étude bioinformatique.

La PE ou l'HG sont des pathologies complexes dans lesquelles des facteurs génétiques et environnementaux interviennent de façon indépendante et combinée, il y a plusieurs polymorphismes dans différents gènes qui peuvent favoriser le développement d'une PE, mais il ne s'agit pas d'une maladie monogénique

Récemment Plusieurs études sur la fonction des régulations épigénétiques dans l'HG et la PE montrent l'existence de la méthylation de l'ADN, l'ARN non codant avec un accent particulier sur l'ARN long non codant (lncRNA) et le microARN (miARN) dans leur étiologie (Kazmi *et al.*, 2019).

La présence d'un diabète au cours d'une grossesse peut correspondre soit à un diabète préexistant et diagnostiqué avant la grossesse ; soit à un diabète diagnostiqué au cours de la grossesse. Ce dernier cas, définit " le diabète gestationnel" (DG) qui est un trouble de la tolérance glucidique, de sévérité variable, diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quelles qu'en soit l'étiologie, l'ancienneté et l'évolution après la grossesse.

À l'heure actuelle, un consensus assez large est constaté sur la nature des risques inhérents au diabète au cours d'une grossesse, et sur les thérapeutiques à mettre en œuvre, de nombreuses controverses persistent encore sur les critères de diagnostic du DG et sur les objectifs thérapeutiques à rechercher pour limiter les complications de l'hyperglycémie.

La dysfonction placentaire reste une cause majeure d'anomalies de croissance fœto-placentaire dans la physiopathologie du DG. Pourtant, peu d'études se sont intéressées au placenta. Des travaux décrivant des changements histopathologiques placentaires ont été rapportés en cas de DG. Cependant, les mécanismes physiopathologiques exacts des liens entre la dysfonction, les gènes, les altérations des micros ARN et la croissance fœto-placentaires restent encore imprécis et doivent être élucidés.

En Algérie, aucune étude antérieure ou en cours sur la corrélation entre le DG, PE et HG. Par conséquent, le but de ce travail est de :

- présenter la physiologie et la physiopathologie de chaque maladie (HG, PE et DG).
- montrer l'impact génétique sur le développement des pathologies associées à la grossesse.
- analyser les études publiées sur l'apparition et la relation entre l'HG, la PE et le DG chez la femme enceinte.
- exposer les perspectives qui sont intéressants pour suivre ce travail et donner une explication de cette corrélation.

Chapitre 1 :
Hypertension artérielle
de la grossesse

1. Généralité

1.1. Pression artérielle

La tension artérielle, ou pression artérielle, (PA) est une variable biologique régulée par l'organisme, Elle mesure la force exercée par le sang sur les parois des artères. Quatre pressions (systolique, diastolique, moyenne et pulsée) différentes sont déterminées et appartenant toutes à un même phénomène périodique.

La PA moyenne est une pression théorique, équivalente à celle qui assurerait un débit de sang dans l'organisme identique tout au long des cycles cardiaques. Ses principaux déterminants sont le débit cardiaque et les résistances vasculaires qui sont elles-mêmes déterminées par le calibre et le nombre des petites artères et artérioles.

La PA est maximale au moment du battement cardiaque, c'est-à-dire lorsque le cœur se contracte. Il s'agit de la PA systolique (PAS).

La PA est minimale entre deux battements cardiaques, c'est-à-dire lorsque le muscle cardiaque se relâche. C'est la PA diastolique (PAD).

La PA pulsée qui est égale à la pression systolique moins la pression diastolique (PAS - PAD) semble donc représenter, en particulier chez le sujet âgé, un meilleur marqueur du risque cardio-vasculaire que les pressions systoliques ou diastoliques prises isolément (Asmar, 2007).

1.2. Variation de la pression artérielle pendant la grossesse

Au cours de la grossesse normale, il s'agit une baisse progressive de la PA dès le premier trimestre, elle concerne surtout la diastolique qui diminue de 7 à 10 mmHg, puis, la PA se stabilise au 2ème trimestre, et s'élève lors des dernières semaines de gestation pour retrouver des chiffres antérieurs à la grossesse. Le rythme nyctéméral de la PA est, quant à lui, conservé lors des grossesses normales (Waugh *et al.*, 2000).

Ces variations pendant la grossesse sont la conséquence des modifications physiologiques des paramètres hémodynamiques, le volume intravasculaire augmente de 35-50%. Proportionnellement, le volume plasmatique croît plus que la masse des érythrocytes, respectivement 50% versus 20-30%, participant ainsi au phénomène d'"anémie physiologique" de la parturiente. L'activation du système rénine – angiotensine via les œstrogènes et la progestérone favorise une rétention hydrosodée par le biais d'une sécrétion d'aldostérone et d'hormone anti-diurétique. Une augmentation de la concentration

plasmatique de prostaglandines (PGI2 et PGE2) s'associe à une diminution de la réponse vasoconstrictrice à l'angiotensine II, permettant ainsi de conserver un volume intravasculaire augmenté en présence d'une PA normale (Louis et Brochu, 2007).

1.3. Hypertension artérielle de la grossesse

L'HTA de la grossesse est une pathologie fréquente, notamment au cours de la première grossesse, symptômes tardifs (à partir du deuxième trimestre de la grossesse) d'un trouble de la placentation, survenant entre 12 et 16 semaines d'aménorrhée (SA). Il s'en suit une dysfonction endothéliale généralisée avec des complications maternelles et fœtales, parfois létales (Vehier et Delsart, 2009).

L'HTA au cours de la grossesse et en post-partum immédiat (6 semaines après l'accouchement) est définie comme une pression PAS ou égale à 140 mmHg et/ou une PAD ou égale à 90 mmHg mesurée à deux reprises et à quelques heures d'intervalle (de 4 à 6 h) (Vehier et Delsart, 2009).

Selon les recommandations de la société française d'HTA (SFHTA) est définie par la comme suit :

Tableau 1 : Définitions de l'HTA au cours de la grossesse selon la SFHTA (Vehier *et al.*, 2016).

HTA lors de la grossesse	PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90 mm Hg
HTA légère à modérée	PAS = 140-159 mm Hg ou PAD = 90-109 mm Hg
HTA sévère	PAS \geq 160 mm Hg ou PAD \geq 110 mm Hg

2. Différents troubles hypertensifs de la grossesse

Il n'y a pas « une » seule HTA au cours de la grossesse mais « des » HTA de mécanismes et de conséquences différents pour la mère et le fœtus. Il existe deux types d'hypertension artérielle durant la grossesse, L'hypertension préexistante est présente avant la grossesse ou avant la 20esemaine de grossesse, et l'HG apparaît à partir de 20 semaines de grossesse. Chacun des deux types d'hypertension peut être accompagné ou non de comorbidité et/ou être accompagné ou non de PE (Ferland et Pharm, 2008).

Tableau 2 : Classification des HTA survenant durant la grossesse (Ferland et Pharm, 2008)

	Protéinurie < 300 mg/24 heures	Protéinurie > 300 mg/24 heures
PA normale avant la grossesse Elévation après 20 semaines d'aménorrhée (SA)	HTA gestationnelle	pré-éclampsie (PE)
HTA avant la grossesse	HTA chronique	PE surajoutée

2.1. Hypertension artérielle chronique

L'HTA chronique est définie par une PAS \geq 140 mmHg et/ou une PAD \geq 90 mmHg, documentées avant la grossesse ou avant la vingtième semaine d'aménorrhée (SA) (Jaafar *et al.*, 2014).

L'HTA préexistante à la grossesse n'est pas une conséquence directe de l'ischémie placentaire mais elle peut en favoriser son apparition par la dysfonction endothéliale souvent présente chez ces hypertendues chroniques (Granger *et al.*, 2001).

Toute HTA découverte pour la première fois au cours de la grossesse et ne disparaissant pas en post-partum (> 12 semaines) est classée aussi comme HTA chronique. La connaissance du niveau de la PA avant la grossesse permet de différencier les hypertensions chroniques préexistantes, des HG. Plusieurs études ont montré que les femmes ayant présenté une HTA chronique ont un risque élevé de développer une PE ou de présenter une forme grave d'HTA (Cowan *et al.*, 1996)

2.2. Hypertension gestationnelle (HG)

L'HG ou HTA gravidique se définit au cours de la grossesse par des chiffres de PA supérieure ou égale à 140 mmHg pour la PAS et/ou 90mmHg pour la PAD en fonction de la moyenne d'au moins deux mesures, effectuées à au moins 15 minutes d'intervalle, à partir du même bras. Elle est constatée chez les femmes enceintes pour la première fois après 20 semaines de gestation sans élévation pathologique de la protéinurie ou atteinte d'organes. Lorsque la valeur de la PA régresse complètement dans les 12 semaines suivant

l'accouchement, il s'agit d'une hypertension transitoire de la grossesse, qu'en absence de normalisation en post-partum peut prédire une HTA chronique dans l'avenir. Le diagnostic de l'HG n'est établi qu'en post-partum (Braunthal et Brateanu, 2019).

La protéinurie se définit par la présence de protéines dans l'urine et peut être liée à de nombreuses pathologies, particulièrement rénales.

2.3. Prééclampsie (PE)

La PE est l'une des complications de la grossesse qui a le potentiel de causer la mort soit de l'enfant, la mère, ou les deux, même dans les pays développés. Ce syndrome est caractérisé par l'apparition d'une hypertension de novo, accompagné d'une protéinurie ou d'autres désordres systémiques dans la deuxième partie de la grossesse soient après 20 semaines de grossesse. La définition est semblable à celle de l'HG soit une PAS ≥ 140 et/ou d'une PAD ≥ 90 mmHg. La protéinurie est présente chez 14 % des femmes avec une PE et chez 20 % des femmes avec une éclampsie. La survenue de convulsions définit l'éclampsie. L'ACOG a révisé les critères de diagnostics de la PE qui est maintenant être diagnostiquée sans protéinurie lorsque l'hypertension est accompagnée de thrombocytopénie, de lésions rénales aiguës, d'œdèmes pulmonaires ou des symptômes neurologiques ou visuels ce qui distingue la PE de l'HG (Mariotti *et al.*, 2007).

Le risque de PE et d'éclampsie est plus élevé chez les filles de mères ayant elles-mêmes souffert de PE suggérant que des composantes génétiques augmentent le risque d'engendrer une grossesse avec PE. De plus, les hommes de mères qui ont été atteintes de PE ont un risque plus élevé d'induire la PE ou l'éclampsie à leur femme. Les facteurs de risque suivants pour la PE ont été décrits : l'HTA avant la grossesse, l'ethnie africaine, nordique ou de l'Asie du Sud, l'âge ($20 <$ et > 40 ans), les grossesses multiples ou gémellaires, un DT2, un antécédent personnel ou familial de PE, le syndrome des anticorps antiphospholipides, un indice de masse corporelle ≥ 35 kg/m² (obèse) (Xiong *et al.*, 2002).

La PE est asymptomatique avant la 20^e semaine de grossesse, et l'accouchement peut être provoqué lorsqu'il y a de l'hypoxie fœtale ou lorsqu'il y a risque de mortalité maternelle. Mondialement, la PE et les troubles hypertensifs gestationnels sont la première cause de maladie et de décès maternels-fœtaux estimés à 76 000 décès maternels et 500 000 décès fœtaux chaque année (Kuklina *et al.*, 2009).

2.4. Pré-éclampsie surajoutée (PESCH)

Elle touche environ 20 à 25 % des femmes souffrant d'une hypertension chronique, ou d'une atteinte rénale même modérée comme une néphropathie diabétique. Elle se définit par une hypertension chronique prégestationnelle et d'une augmentation ≥ 30 mmHg après 20 semaines de grossesses accompagnées d'une protéinurie. Les critères de PESCH et la PE sont très similaires, la différence étant que chez les femmes qui développent la PESCH, il s'agit d'une augmentation de PA par rapport à avant la gestation, alors qu'une partie du diagnostic est basé sur les valeurs de PA (Feihl *et al.*, 2009).

3. Epidémiologie

Les troubles hypertensifs de la grossesse restent encore un problème de santé publique du fait de ses conséquences périnatales à la fois sur le fœtus et sur la mère. Les chiffres rapportés concernant l'incidence de ces troubles sont très variables. Des estimations précises sont difficiles à obtenir, en raison du manque de standardisation des critères diagnostiques dans les bases de données démographiques.

3.1. Données internationales

L'HTA au cours de la grossesse reste, par ses complications, la première cause de morbidité et mortalité maternelles. Une hypertension chronique préexistante est observée dans 1 à 5 % des grossesses. Une HG sans protéinurie apparaît dans 5 à 6 % des grossesses. Une PE se développe dans 1 à 2 % des grossesses, mais beaucoup plus fréquemment (jusqu'à 34 %) en présence de facteurs de risque (Fauvel, 2016).

Aux États-Unis, les taux de l'HG et la PE ont augmenté de manière significative passant de 2,4% entre 1987 et 1988 à 2,9% entre 2003 et 2004. Autres études ont retrouvé un taux de 2.4% entre 1993 et 2002. Ce chiffre pourrait être lié à une augmentation de la prévalence des troubles prédisposant, certains groupes ethniques et le statut socioéconomique faible. Wallis et al. ont réalisé une étude sur les variations des taux de PE, ils ont retrouvé que les taux ont augmenté de manière significative entre 1987 et 2004, passant de 10.5% à 29.7%. Cependant, le taux d'éclampsie a diminué sur la même période. Cette diminution peut s'expliquer également par l'amélioration de la prise en charge sur les dernières décennies (CAUGHEY *et al.*, 2005 ; RAO *et al.*, 2006).

En Amérique latine l'incidence de la PE est deux fois plus importante selon l'étude rétrospective de Conde-Agudelo et al. Entre 1985 et 1997 (4,9%). Les taux des décès maternels sont également élevés. Les données norvégiennes ont également affiché des taux

croissants, passant de 3,7% entre 1988 et 1992 à 4,4% entre 1998 et 2002 (Tanaka *et al.*, 2007).

En France, dans l'étude multicentrique sur la prévention de la PE sur plus de 3133 patientes à bas risque réalisée dans 17 centres, l'incidence de la PE était de 1,0 %. L'enquête périnatale française rapporte qu'en 2010 : 2,1% des grossesses ont été compliquées de PE et 2,8% de HG (Goffinet *et al.*, 2001).

Dans les pays développés, la PE reste la première cause de morbidité et de mortalité fœto-maternelle. Son incidence générale dans la population obstétricale se situe aux alentours de 7 à 10%. La méta-analyse de Khan et al. En 2006 a montré que les pays d'Amérique latine et des Caraïbes ont un taux de mortalité maternel lié aux désordres hypertensifs le plus élevé (25,8%) comparés aux pays développés (16,1%), d'Afrique (9,1%), et d'Asie (9,1%) (Khan *et al.*, 2006).

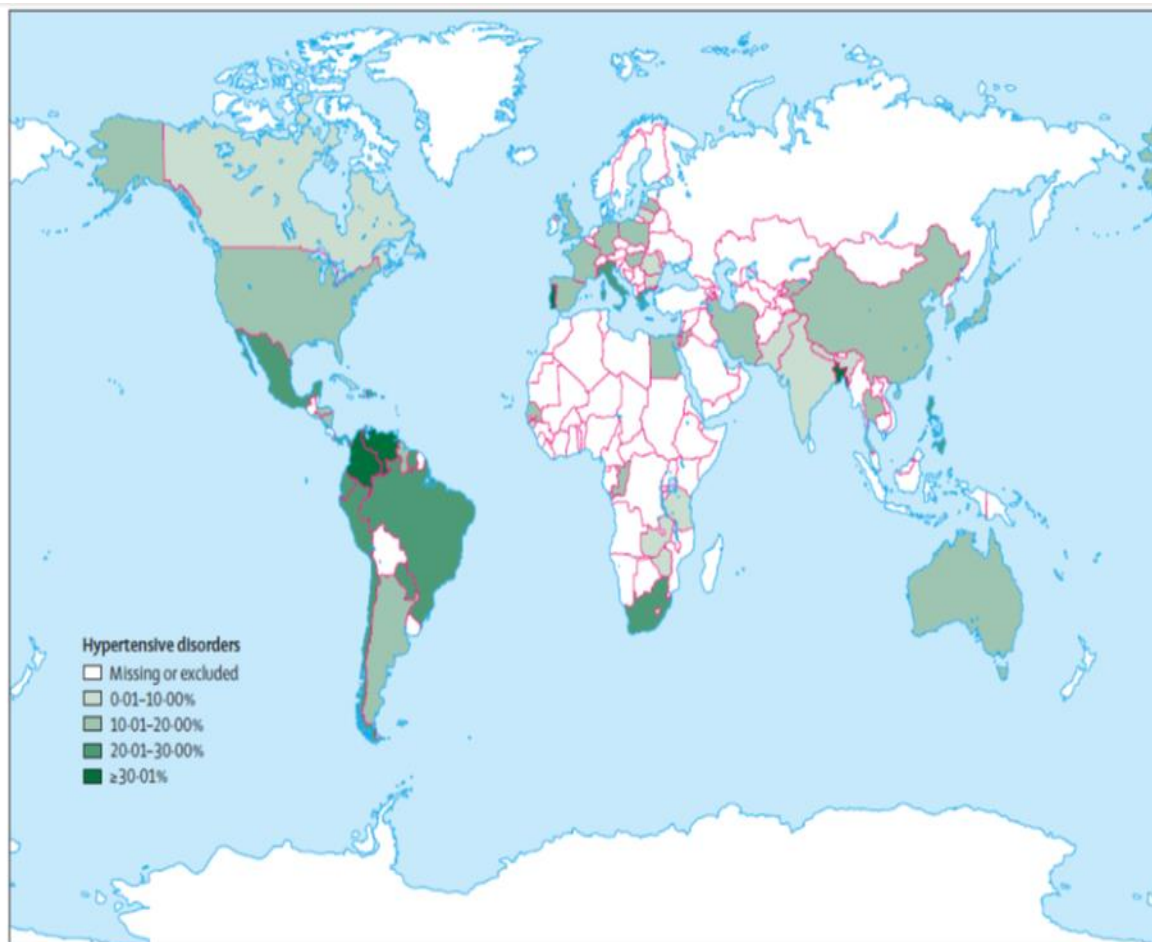


Figure 1 : Distribution des désordres hypertensifs responsables de décès maternels dans le monde (Khan *et al.*, 2006).

3.2. Données sur l'Algérie

L'Algérie, pays en voie de développement n'échappe pas à cette affection, 14% des décès maternels proviennent des complications liées à la HG (Bouisri, 2001 ; Lebane *et al.*, 2005).

La PE a été notée entre 0,4 % et 8 % des cas, surtout chez la jeune primipare selon l'étude rétrospective du Kichou *et al* en 2015 qui a exploité des travaux d'étude prospective observationnelle descriptive, incluant les femmes enceintes consultant pour un suivi de grossesse systématique, dans les 2 maternités de Tizi-ouzou, entre janvier 2012 et juin 2013. Les complications maternelles ont été représentées essentiellement par l'hématome rétro placentaire et l'éclampsie qui ont atteint chacun 10 % des cas selon certaines séries. Les complications périnatales ont été représentées essentiellement par la mort fœtale in utero et la prématurité. De même, nous avons rassemblé les données des travaux de thèses pour savoir l'incidence approximative de la GH et LA PE en Algérie (Kichou *et al.*, 2015).

Tableau 3 : Incidence d'HG et la PE selon des thèses algérienne (Beldjilali 2012 ; Belouar et Idami, 2018).

Thèses	Lieux	Incidence de GH en %	Incidence de PE en %
Beldjilali, 2012	CHU Oran	5,23	2,6
Belouar et Idami, 2018	CHU Ibn Badis de Constantine	13,07	52,94

4. Facteurs de risque

L'HG et la PE sont des pathologies multifactorielles sous-tendues par différents facteurs de risque. Ceux-ci peuvent être classés en facteurs maternels, facteurs paternels, facteurs liés au couple, facteurs liés à la grossesse et facteurs liés au mode de vie (Duckitt et Harrington, 2005).

4.1. Facteurs de risque liés à la mère

Plusieurs facteurs génétiques sont impliqués dans l'apparition de l'HTA chez la femme enceinte. Ainsi, si la mère d'une femme a eu une grossesse compliquée par une PE, cette femme a 3 fois plus de risque de développer une PE (Hohlfeld *et al.*, 2012).

De façon encore plus importante, les antécédents personnels augmentent très fortement le risque de développer une PE à la prochaine grossesse (Klungsoyr *et al.*, 2012).

❖ Pathologies pré- existantes

La HTA chronique, le diabète, les maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides), les maladies néphropathie chronique et la thrombophilie qui semble également favoriser le développement d'une PE. Ainsi, une méta-analyse a montré que la mutation de Leiden du facteur V (FVL), qui est une forme de thrombophilie génétique, est significativement associée à un risque accru de développer une PE. L'inflammation jouant un rôle important dans le développement de la PE, des infections chroniques induisant un état d'inflammation pourraient favoriser le développement de cette pathologie (López-Jaramillo *et al.*, 2008).

❖ Âge

Le risque de développer une PE est plus élevé chez les femmes de 40 ans et plus. Mais à l'opposé, les adolescentes (de moins de 16 ans) ont aussi un risque accru de développer une HG et donc probablement une PE (Tsikouras *et al.*, 2012).

❖ Origine ethnique

L'incidence de la PE est plus élevée chez les femmes d'origine africaine (population où les risques d'hypertension sont d'emblée plus élevés, plus faible chez les femmes asiatiques et intermédiaire chez les caucasiennes (Caughey *et al.*, 2005).

❖ Obésité

Un poids maternel excessif avant la grossesse est un facteur de risque associé à plusieurs problèmes périnataux. Il a été démontré que le risque de PE est deux fois plus élevé pour un IMC .avant la grossesse supérieure ou égale à 25 et trois plus élevé pour un IMC > ou = 30 par rapport aux femmes ayant un IMC de 20 (Nguyen et Carbonne, 2010).

L'obésité abdominale est un critère de diagnostic du syndrome métabolique. En effet l'adiposité de la partie supérieure du corps est souvent associée à des anomalies métaboliques observées dans le diabète de type II et les maladies cardiovasculaires (Weyer *et al.*, 2001).

Certaines femmes sont atteintes de syndrome métabolique avant la grossesse, constituant un réel risque de maladie cardiovasculaire pouvant être majoré pendant la grossesse. Les femmes atteintes d'un syndrome métabolique avant la grossesse sont exposées à risque accru de PE par le développement d'une résistance à l'insuline, une augmentation de la glycémie veineuse, une élévation de taux de triglycérides et une diminution du taux de HDL cholestérol (King, 2006).

Les deux principales conséquences obstétricales de ces anomalies sont la survenue de complications tensionnelles et/ou d'une insulino-résistance pendant la grossesse. En effet, l'obésité peut être à l'origine d'une HG et/ou d'un DG. Il a été démontré que le risque de survenue d'une HG est multiplié par deux chez les patientes obèses alors que le risque de développer un DG est lui multiplié par trois chez les femmes obèses (Deruellea, 2011).

4.2. Facteurs de risque liés au père

Les antécédents familiaux de PE dans la famille du père favorisent également le développement d'une PE chez la partenaire de cet homme. Ainsi, les hommes qui sont nés d'une grossesse prééclampsique sont significativement plus à risque d'induire des grossesses prééclampsiques chez leur compagne, comparés à ceux nés d'une grossesse non compliquée.

De même, si une femme est enceinte d'un homme qui a déjà eu une partenaire ayant développé une PE, elle a un risque accru de développer une PE à son tour. Ces éléments indiquent que des facteurs génétiques paternels hérités par le fœtus peuvent participer au développement de la PE (Esplin *et al.*, 2001; Skjaerven *et al.*, 2005).

4.3. Facteurs de risque liés au couple

Concernant le couple, il a été montré que le risque de PE était supérieur si les 2 membres du couple avaient des origines ethniques différentes (Caughey *et al.*, 2005).

En effet, une grande partie des PE de la seconde ou de la troisième grossesse se développent suite à un changement de partenaire, cela corrobore le fait que le risque de développer une PE après un changement de partenaire est équivalent à celui d'une primipare. Cela suggère également qu'une seconde grossesse avec le même partenaire est moins susceptible d'être compliquée d'une PE. Cela a mené à une proposition dans laquelle la PE n'aurait pas été éliminée au cours de l'évolution, car elle encouragerait la fidélité et cela aurait un impact positif pour élever les enfants au sein d'un noyau familial uni. Une des hypothèses actuelles concernant ces observations est que la mère développerait une tolérance spécifique pour les alloantigènes d'origine paternelle lors de la première grossesse qui serait bénéfique aux grossesses ultérieures avec le même père (Dekker et Robillard, 2007).

La PE a donc une composante immunologique indubitable et elle est considérée comme une maladie de la première grossesse, et plus récemment, de la première grossesse d'un couple (Williams, 2012).

4.4.Facteurs de risque liés à la grossesse

Un intervalle long entre 2 grossesses augmente les risques de développer une PE. Le risque augmente pour chaque année comprise entre 2 grossesses et lorsque cet intervalle dépasse 10 ans, le risque avoisine celui de femmes nullipares (Skjaerven *et al.*, 2002).

Les techniques d'assistance médicale à la procréation semblent également augmenter le risque de PE. Cela pourrait être lié à l'accumulation d'altérations épigénétiques aux cours de la manipulation des gamètes et des embryons lors de la culture in vitro, qui perturberaient le développement fœto-placentaire. Cependant, l'impact des techniques d'assistance médicale à la procréation sur la grossesse semble assez faible, et il n'est pas toujours détectable. Dans le cas d'une grossesse gémellaire, le risque de développer une PE est multiplié par 4. D'autres conditions, telles que les môles hydatiformes, les grossesses extra-utérines, certaines anomalies congénitales ou chromosomiques du fœtus, entraînent également une augmentation du volume placentaire et favorisent également la survenue d'une PE (Marchand *et al.*, 2011; Thomopoulos *et al.*, 2013).

4.5.Facteurs de risque liés au mode de vie

Des conditions socioéconomiques défavorables, un faible niveau d'éducation des mères et une alimentation insuffisante ont été associés à la PE. Cela est cohérent avec la plus grande occurrence de la PE dans les pays en développement. Cependant, ceci pourrait être lié aux différences ethniques. Il est possible que la pauvreté extrême et qu'un mauvais accès aux soins dans ces pays ait une influence sur le risque de PE. Cependant, ces facteurs ne font pas consensus et dans les pays occidentaux, le statut économique des patientes n'aurait pas d'influence réelle sur leur risque de développer une PE (Lawlor *et al.*, 2005).

La vie en haute altitude serait un autre facteur de risque. Cela serait lié à l'hématocrite (pourcentage relatif du volume des cellules circulant dans le sang par rapport au volume total du sang, donc liée à la viscosité) plus élevé des femmes vivant en altitude par rapport à celles vivant au niveau de la mer. Chez les femmes enceintes, cette viscosité est encore accrue. Les femmes enceintes vivant en altitude, auraient également une pression d'oxygène dans le sang réduite favorisant l'hypoxie placentaire, et ainsi l'occurrence d'anomalies du développement placentaire. En règle générale, une viscosité accrue du sang et une hypoxie placentaire relative sont associées à la PE (Zamudio, 2003 ; Kametas *et al.*, 2004).

Le tabac : est, quant à lui, associé à une réduction du risque de PE. Une hypothèse est que le tabac ferait pencher la balance vers une fausse couche précoce en cas d'anomalies qu'auraient pu aboutir à une PE si la mère n'avait pas fumé (la PE n'étant dans ce modèle

qu'un état intermédiaire entre une grossesse réussie et un échec complet se traduisant par une fausse-couche). Cependant, il a récemment été décrit que le tabagisme induit un taux sérique plus élevé de PIGF (Placental Growth Factor), ce qui favoriserait un bon développement placentaire et contrebalancerait alors efficacement des prédispositions à la PE (Llurba *et al.*, 2013).

5. Complications maternelles et fœtales de l' HTA gravidique

Une HTA sévère met en danger la vie de la mère et de son enfant et peut entraîner des complications graves dans 10 % des cas. Lorsque la PE est suspectée les tableaux cliniques peuvent être de présentations et gravités diverses. La situation est toujours potentiellement évolutive et peut mettre en jeu le pronostic vital. La souffrance fœtale chronique peut se compliquer rapidement en souffrance fœtale aiguë et en mort fœtale par perturbation des échanges fœto-placentaires. Cette instabilité nécessite une surveillance de tous les instants dès lors que le diagnostic d'hypertension est posé (Allen *et al.*, 2004).

5.1. Complications maternelles

❖ La pré-éclampsie sévère

La PE est dite sévère lorsqu'elle est accompagnée d'au moins d'un des signes cliniques, témoignant une souffrance viscérale (défaillance rénale, neurologique...). Selon l'ACOG, les critères aggravants d'une PE sont :

- Une PAS \geq 160 mmHg ou PAD \geq 110 mmHg à deux reprises en six heures au repos ;
- Des céphalées, troubles visuels, barre épigastrique, réflexes vifs ;
- Protéinurie $>$ 5 g/24 heures ou 3+ de protéines dans les urines à deux reprises en quatre heures ;
- Une oligurie $<$ 500 ml/24 heures ;
- Un oedème aigu du poumon ou une cyanose ;
- Un retard de croissance intra-utérin (RCIU) (Aronow, 2017).

❖ L'éclampsie

L'éclampsie est définie comme une manifestation convulsive et/ou des troubles de la conscience survenant dans un contexte de PE et ne pouvant être rapportés à un problème neurologique préexistant. Il s'agit d'une complication grave de la PE qui met en jeu rapidement le pronostic vital maternel en l'absence de prise en charge adaptée. L'éclampsie

complice 1 % à 2 % des PE sévères. Une surveillance clinique régulière au cours de la grossesse et l'extraction fœtales en cas de PE sévère minorent ce risque. L'incidence de la maladie est nettement plus élevée dans les pays en voie de développement où l'éclampsie peut représenter jusqu'à 16% des décès. L'éclampsie peut cependant survenir en l'absence de signe de PE ou d'HTA dans 25% des cas. Au niveau clinique on recherche essentiellement la présence de prodromes (ou signes d'imminence) afin d'instaurer un traitement préventif efficace pour éviter la survenue de la crise convulsive : élévation rapide de la PA, céphalées rebelles aux traitements antalgiques simples, troubles visuels, réflexes vifs et poly cinétiques, apparition ou exacerbation d'une douleur en barre épigastrique, et troubles du comportement. Ces prodromes peuvent être absents dans 21% des cas (Vehier, 2016).

❖ Le syndrome HELLP

Le syndrome HELLP (anémie hémolytique, micro angiopathie avec thrombopénie, et une cytolysé hépatique) est considéré comme une variante de la PE sévère et peut se produire dans 10 à 20% des cas de PE. Il peut apparaître avec ou sans protéinurie ou d'HTA sévère. Le syndrome HELLP a souvent un début aigu, et l'état maternel se dégrade rapidement. Le syndrome HELLP est le témoin biologique de la microangiopathie thrombotique maternelle pouvant survenir au cours de la PE. La lésion de l'endothélium au cours de la PE est responsable d'une atteinte microvasculaire provoquant une vasoconstriction et une activation de la coagulation à l'origine de microthrombi disséminés. L'hémolyse est ainsi la conséquence de la destruction des hématies sur les dépôts endothéliaux de fibrine. La thrombopénie est liée à l'agrégation et à la consommation des plaquettes au contact des lésions endothéliales. La cytolysé hépatique traduit pour sa part la nécrose hépatocytaire. Cette nécrose, essentiellement péri-portale, est la conséquence ischémique des dépôts intravasculaires de fibrine à l'intérieur des sinusoides hépatiques. Des lésions hépatiques hémorragiques peuvent également être observées, causées par l'hyperpression intra-parenchymateuse, et pouvant exceptionnellement être à l'origine d'un hématome sous capsulaire du foie, voire d'une rupture hépatique (Collineta et Jourdain, 2006).

Les complications maternelles sont également représentées par :

- L'hématome rétro placentaire (HRP). Il s'agit d'un décollement prématuré du placenta qui peut être responsable de troubles de l'hémostase maternelle tels que la coagulation intra vasculaire disséminée.

- L'atteinte hépatique peut également se manifester par une insuffisance hépatique, un hématome sous-capsulaire ou une rupture
- Les complications neurologiques qui comprennent hormis les convulsions de l'éclampsie, les accidents vasculaires cérébraux ou le déficit neurologique ischémique réversible, la cécité corticale, le décollement de la rétine.
- Les complications cardiorespiratoires qui comprennent l'ischémie myocardique et l'œdème aigu du poumon.
- L'atteinte rénale, marquée par une insuffisance rénale aigue plus ou moins réversible.
- Et dans les cas extrêmes, le décès (Collange, 2010).

5.2. Complications fœtales

Les complications fœtales et néonatales de la PE comprennent la restriction de croissance intra-utérine (RCIU), la mort foetale in utéro, et l'admission en unité de soins intensifs. La morbi-mortalité néonatale est avant tout liée à la prématurité induite et au RCIU qui lui est associé. La PE correspond à la première cause de prématurité induite avant 33 SA. Près de 80 à 90 % des cas de RCIU sont liés à une insuffisance placentaire qui s'intègre dans le cadre d'une pathologie vasculaire placentaire (Sibai *et al.*, 2005 ; Spence *et al.*, 2012).

6. Physiopathologie de l'hypertension

6.1. Physiologie de la placentation

L'HG provient avant tout d'un trouble précoce de la placentation. La placentation nécessite une connexion entre le placenta et les vaisseaux maternels, notamment une augmentation de calibre des vaisseaux maternels pour assurer un débit sanguin suffisant afin d'assurer de bons échanges (Beaufils, 2002).

Le placenta commence à se former, 6 à 7 jours après fécondation de l'oeuf, à l'insertion du blastocyste entre les cellules épithéliales de la muqueuse utérine. Le syncytiotrophoblaste se trouve en périphérie du blastocyste. Les propriétés très invasives du syncytiotrophoblaste permettent au blastocyste de s'ancrer et de s'enfouir complètement au sein de l'endomètre : c'est la nidation. Le trophoblaste se différencie en trophoblaste villositaire et trophoblaste extra villositaire après la nidation. Le trophoblaste villositaire a pour rôle les échanges gazeux et de nutriments entre la mère et le fœtus. Il est en contact avec les cellules circulantes de la mère car il est en contact avec le sang maternel. Le trophoblaste extra-villositaire est quant à lui au

contact de la muqueuse utérine et du myomètre. Il est donc en contact avec les cellules maternelles retrouvées au niveau de l'utérus.

Le syncytiotrophoblaste a des propriétés d'échanges (échange actif, transfert facilité, diffusion simple) entre la mère et le fœtus. C'est également la cellule endocrine du placenta : sécrétion d'hormones stéroïdes (oestrogène, progestérone), d'hormones polypeptidiques (human Chorionic Gonadotropin, hormone de croissance placentaire), de facteurs de croissance, de cytokines et de neuropeptides. De plus, le syncytiotrophoblaste ayant des caractéristiques endothéliales, il produit certains facteurs de régulation de l'hémostase dans la chambre intervillieuse. Il existe des jonctions communicantes nécessaires à la formation du syncytiotrophoblaste. Cette formation est inhibée par l'hypoxie, le LIF et le TGF β .

La première phase de l'invasion trophoblastique, à partir de 8 semaines après la fécondation, est caractérisée par la migration du cytotrophoblaste extra villositaire dans la décidua et jusqu'aux artères spiralées du myomètre. La chambre intervillieuse est progressivement envahie par le sang maternel. La seconde phase est plus tardive. Elle est caractérisée par une invasion endovasculaire des artères spiralées du myomètre. Les cellules trophoblastiques vont subir une transformation leur conférant une propriété endothéliale. C'est cette transformation qui va déterminer la bonne circulation materno-fœtale.

Les cellules épithéliales à la base des villosités crampons ont des propriétés invasives et migratoires. Elles sont regroupées dans la partie proximale de la villosité. Par la suite, ces cellules migrent et envahissent l'endomètre maternel. Cette étape nécessite une interaction avec les cellules de l'immunité telles que les macrophages et les cellules *Natural Killer* (NK). L'allo-greffe, que représente la formation de placenta, n'est pas rejeté par l'organisme maternel grâce à la présence d'antigène spécifiques type HLA-G et la sécrétion de cytokines et autres immunorégulateurs.

Les artères spiralées du myomètre sont colonisées aux alentours de 8 S.A. et jusque 15 S.A. Le cytotrophoblaste extra villositaire remplace l'endothélium des artères utérines et crée les bouchons trophoblastiques (PLUGS) : ceci permet une protection mécanique et biochimique de l'embryon au cours du premier trimestre.

Au deuxième trimestre, les PLUGS s'ouvrent, le sang maternel pénètre dans la chambre inter villositaire. La circulation hémochoriale du placenta se met en place. Les PLUGS migrent et érodent la paroi des artères utérines dans leur tiers supérieur : elle perd ses propriétés contractiles et élastiques, son diamètre est augmenté, il n'y a plus de résistance. Le débit sanguin est continu jusqu'à la fin de la grossesse (Challier *et al.*, 2001).

6.2.Étiologies des troubles hypertensifs

Tous les troubles hypertensifs de la grossesse peuvent entraîner une PE. Elle survient chez jusqu'à 35% des femmes souffrant d'HG et 25 jusqu'à 32% de celles souffrant d'hypertension chronique. La physiopathologie sous-jacente qui confirme cette transition ou superposition de la PE n'est pas bien comprise. En l'état actuel des connaissances, il semble que la physiopathologie de la PE fasse intervenir plusieurs étapes successives :

- Un défaut de placentation,
- Une hypoxie placentaire et des phénomènes d'ischémie-reperfusion du placenta,
- Un dysfonctionnement endothélial maternel et une inflammation (Braunthal et Brateanu, 2019).

6.2.1. Défaut de placentation

Au cours de la PE, la transformation incomplète des artères spiralées se traduit par la persistance de cellules musculaires lisses au sein de leurs parois, en particulier au niveau de leur portion basale située au sein de la zone de jonction. L'invasion trophoblastique est défaillante pour environ 30 % à 50 % des artères spiralées du lit placentaire. Si une certaine vasomotricité persiste dans 30 à 50 % des artères utéro-placentaire, cela va conduire non seulement à une diminution de la perfusion de la chambre intervillieuse, mais également et surtout à une perfusion intermittente de celle-ci. Le placenta et le fœtus en développement ayant besoin d'extraire continuellement de l'O₂ pour leur métabolisme respectif, cela provoque une hypoxie transitoire à l'intérieur de la chambre inter-villieuse. En conséquence, le placenta est exposé à un phénomène de type ischémie-reperfusion (I/R) chronique de bas grade (Espinoza *et al.*, 2006).

Le mécanisme aboutissant à une invasion trophoblastique défaillante n'est pas encore complètement élucidé : il s'agit des causes inconnues de la PE. Il pourrait y avoir des causes immunologiques ou une protéolyse insuffisante, les enzymes protéolytiques sécrétées par les cellules trophoblastiques ayant pour rôle de permettre à ces dernières l'invasion des artères spiralées du myomètre. Ainsi que la spécificité de la PE dans l'espèce humaine est liée à la spécificité humaine concernant l'invasion profonde des trophoblastes humains dans le myomètre maternel La PE précoce serait le résultat d'un défaut de placentation caractérisée par une infiltration incomplète du lit placentaire par le Cytotrophoblaste extra villieux et une transformation limitée des artères spiralées en artères utéro-placentaires (Dubar, 2012).

6.2.2. Ischémie/reperfusion et stress oxydant

Le phénomène d'I/R est un puissant inducteur de stress oxydant, beaucoup plus puissant que l'hypoxie simple même prolongée car le tissu placentaire commence son développement dans un environnement physiologiquement bas en O₂. Le stress oxydant stimule progressivement la libération dans la circulation maternelle de débris placentaires trophoblastiques apoptotiques et nécrotiques, des cytokines pro-inflammatoires, et des facteurs antiangiogéniques comme le sFlt-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase 1*) ou sVEGFR-1 (forme soluble du récepteur du VEGF de type 1) et l'endogline soluble. Ces différentes substances libérées dans la circulation maternelle, ainsi que l'activation des leucocytes circulants maternels lors de leur passage dans la chambre inter-villeuse du placenta, sont responsables d'une réponse inflammatoire systémique, d'une altération de la fonction endothéliale et du développement de l'HTA (Jauniaux et Burton, 2016).

6.2.3. Dysfonction endothéliale et inflammation

De nombreux travaux ont ainsi mis en évidence des marqueurs d'activation ou de lésion cellulaire endothéliale au cours de la PE dont, entre autres, l'augmentation dans la circulation maternelle du facteur von Willebrand, de l'endothéline, de la thrombomoduline et de la fibronectine. L'identification du sFlt-1 et de l'endogline, produits en quantité excessive au cours de la PE, a mis en évidence le lien entre l'anomalie placentaire et la dysfonction endothéliale. Le sFlt-1 fixe ses ligands (le VEGF et le PlGF) qui sont impliqués dans la survie des cellules endothéliales, la vasodilatation périphérique et l'intégrité de l'endothélium fenêtré glomérulaire au cours de la grossesse normale. Les taux circulants de VEGF et de PlGF libres sont ainsi habituellement effondrés chez les patientes pré-éclamptiques, d'où un déséquilibre anti-angiogénique aboutissant à une dysfonction endothéliale maternelle et à la néphropathie glomérulaire (Boulangier et Flamantb, 2007).

L'endogline est le récepteur du TGF- β (*transforming growth factor beta*), protéine possédant une action sur l'homéostasie vasculaire par l'intermédiaire de la Nitric Oxide Synthase endothéliale (eNOS). La forme soluble de l'endogline (sENG) prévient donc la liaison du TGF- β à ses récepteurs membranaires. Elle potentialise la dysfonction endothéliale induite par le sFlt-1, et contribue à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et à l'HTA. Elle joue un rôle, en association avec le sFlt-1, dans l'apparition des formes sévères de la maladie et semble également être impliquée dans la physiopathologie du HELLP syndrome. Les altérations cellulaires endothéliales, à la fois morphologiques et fonctionnelles, sont des éléments clés du retentissement de la PE sur les organes maternels. Ainsi une altération de la

réponse vasomotrice conduisant à l'augmentation des résistances périphériques totales et à l'apparition d'une HTA (Venkatesha *et al.*, 2006).

Cette altération de la réponse vasomotrice est liée à une production accrue d'endothéline et de thromboxane A₂, qui sont des substances vasoconstrictrices, et plus particulièrement à une inhibition de la production de NO et de prostacycline, qui sont des substances vasodilatatrices. On note également une augmentation des résistances vasculaires périphériques due à l'activation du système rénine-angiotensine par les cytokines placentaires. Les activités endothéliales eNOS et cyclooxygénase qui augmentent au cours de la grossesse sont en effet inhibées dans la PE d'où une vasoconstriction et une modification de la perméabilité capillaire en partie responsables de l'œdème et de l'HTA. Les patientes pré-éclamptiques peuvent présenter des lésions d'athérosclérose localisées au niveau des artères spiralées avec activation plaquettaire (production de TxA₂), dépôts de fibrine et de complément, et présence de cellules spumeuses. Les patientes ayant un antécédent de PE ont ainsi un risque cardiovasculaire augmenté, notamment après la ménopause. Enfin, au niveau rénal, les cellules endothéliales des capillaires glomérulaires accumulent les lipides et obstruent fréquemment la lumière de ces capillaires : l'atteinte histologique caractéristique est l'endothéliose glomérulaire suggérant un rôle central pour l'endothélium dans la PE (Staff *et al.*, 2013).

Le défaut de remodelage vasculaire utérin ne peut pas expliquer toutes les PE. Une PE peut en effet survenir chez des patientes présentant une vascularisation utéro-placentaire normale (Doppler utérins normaux, pas de RCIU). C'est notamment le cas lorsqu'une PE survient en présence d'une grossesse multiple (gros placenta), d'un diabète, d'un placenta post-mature ou d'une infection. Il s'agit alors en général de PE tardives. La dysfonction placentaire trouve donc son origine dans d'autres causes. A l'inverse, le défaut de perfusion placentaire n'est cependant pas suffisant pour induire un syndrome pré-éclamptique. En effet, un défaut de remodelage vasculaire utérin et d'invasion trophoblastique s'observe également en cas de RCIU sans PE associée et dans un tiers des accouchements prématurés, ce qui souligne l'influence de paramètres maternels spécifiques sur l'apparition ou non du syndrome pré-éclamptique (Stegers *et al.*, 2010 ; Guerby *et al.*, 2015).

Par ailleurs, la dysfonction placentaire génère d'autres facteurs qui sont libérés dans la circulation maternelle et qui sont impliqués dans les lésions endothéliales maternelles. Une liste non exhaustive de ces facteurs est présentée dans le tableau (Tsatsaris).

Tableau 4 : Facteurs sécrétés par le placenta dans la circulation maternelle et possiblement impliqués dans la physiopathologie de la PE (Tsatsaris).

Hormones	Facteurs de croissance	Cytokines	Enzymes	Autres
↓HCG ↑leptine	↓VEGF ↓PIGF ↑sFlt1 ↑Endogline soluble IGF-II TGF α/β	↑TNF- α ↓IL-1 ↑IL-6 IL-10 IFN LIF Prostagland	↓ Protéases (PAPP-A, MMPs)	↑HIF-1 α ↑Fragment placentaires circulants ↑ROS ↑Lipides oxydés

6.2.4. Autres voies pour rentrer dans la maladie

A côté du défaut d'invasion trophoblastique existent d'autres voies pour rentrer dans la maladie.

- ❖ Les grossesses multiples et les cas où le placenta ne peut totalement satisfaire à la demande sont à l'origine d'une hypoxie relative.
- ❖ Les états d'insulino-résistance s'accompagnent d'un état inflammatoire infraclinique, initié par des adipokines (dont les leptines), et amplifié par la grossesse. L'obésité ne joue pas un rôle important dans les PE précoces, mais dans les tardives, il existe un déséquilibre léger entre les facteurs antiangiogéniques (augmentation du sFlt-1) et angiogéniques (diminution du PIGF).
- ❖ Les états thrombophiliques sont un facteur de PE précoces et sévères. Leur mécanisme d'action est sans doute variable, mais ils interviennent en entraînant une ischémie placentaire. L'hypercoagulabilité qu'ils entraînent se manifeste au niveau du placenta, et l'anomalie fœtale, jointe à l'anomalie maternelle favorisent les lésions placentaires.
- ❖ Des facteurs favorisants nutritionnels ou hémodynamiques, sans être directement en cause, pourraient amplifier ou favoriser d'autres anomalies et en amplifier les effets. C'est le cas de l'hypocalcémie, qui favorise une sécrétion de parathormone, accroît la sécrétion d'endothéline et augmente la réactivité vasculaire (Fournié, 2011).

7. Génétique de l'HTA gravidique

Les études génétiques qui ont été réalisées sur les femmes enceintes qui souffrent d'une HTA, ont montré la présence de 55% de la part des facteurs génétiques, dont 35% de facteurs maternels, et 20% de facteurs fœtaux (avec une contribution équivalente des effets maternel et paternel). Cela suggère l'existence de « gènes » de la PE et donc l'apparition d'une HG. Plusieurs approches ont été utilisées pour identifier ces gènes : les études à l'échelle du génome entier, dans des familles (liaisons avec des cas familiaux de PE) ou dans des individus sans lien de parenté, des études d'association par des approches gènes candidats, et des études bio-informatique (Cnattingius *et al.*, 2004).

7.1. Etudes à l'échelle du génome entier

Plusieurs études génétiques à l'échelle du génome entier ont été réalisées et elles révèlent plusieurs loci de susceptibilité (Figure 2).

Trois loci sur le chromosome 2(p13, q22, p25 et q23) ont été identifiés dans des familles islandaises, australiennes, finlandaises et néozélandaises. À partir des mêmes familles, d'autres loci ont été décrits sur les chromosomes : 4 (4q), 5 (5q), 9 (9p13), 11 (11q23-24) et sur le chromosome 13 (13q) Une méta-analyse a permis d'identifier de nouveaux loci sur les chromosomes : 2 (deux loci différents en 2q), 3 (3q), 7 (7q), 9 (9q), 10 (10q22), 11 (11q) 18 (18p) et le chromosome 22(22q) (Zintzaras *et al.*, 2006 ; Johnson *et al.*, 2012).

Ainsi, bien que ces études aient permis d'identifier des régions associées à la PE, elles ont rarement permis de trouver directement des gènes dont des variantes prédisposeraient à la PE. Mais elles ont pu mener à certains gènes candidats à l'intérieur de ces régions, par exemple le cas d'ACVR2A (Activin receptor type 2) en 2q22, de TNFSF13B (Tumor necrosis factor superfamily member 13 B) en 13q (Fenstad *et al.*, 2010) et de STOX1 (Storkhead box 1) en 10q22 (Moses *et al.*, 2006).

Une équipe de recherche internationale vient de publier une étude mettant en évidence que le patrimoine génétique du fœtus pourrait influencer le risque de PE. Les chercheurs ont pu détecter et confirmer que deux variantes génétiques d'un gène (FLT1, situé sur le chromosome 13) des bébés sont liées à un risque accru de PE chez la mère. L'analyse a porté sur l'ADN de 4 380 bébés nés de grossesses compliquées de PE, qui ont été comparés à l'ADN de 310000 bébés nés de grossesses normales. Une première variante génétique du gène FLT1 est associée significativement à la PE. Portée par la moitié de la population, elle majore de 20% le risque de PE tardive. Une seconde variante génétique de ce gène est

également associée au risque de PE tardive, sans lien avec la première variante identifiée. Cette étude est la première à relier une complication pathologique de la grossesse à un gène porté par le fœtus. Elle confirme la susceptibilité génétique à la maladie, mais surtout l'importance de connaître les antécédents à la fois de la mère et du père. D'autres facteurs de risque génétiques pourraient être découverts dans les années à venir. Ils pourraient permettre à terme de concevoir un test génétique de dépistage du risque de PE (Gray *et al.*, 2018).

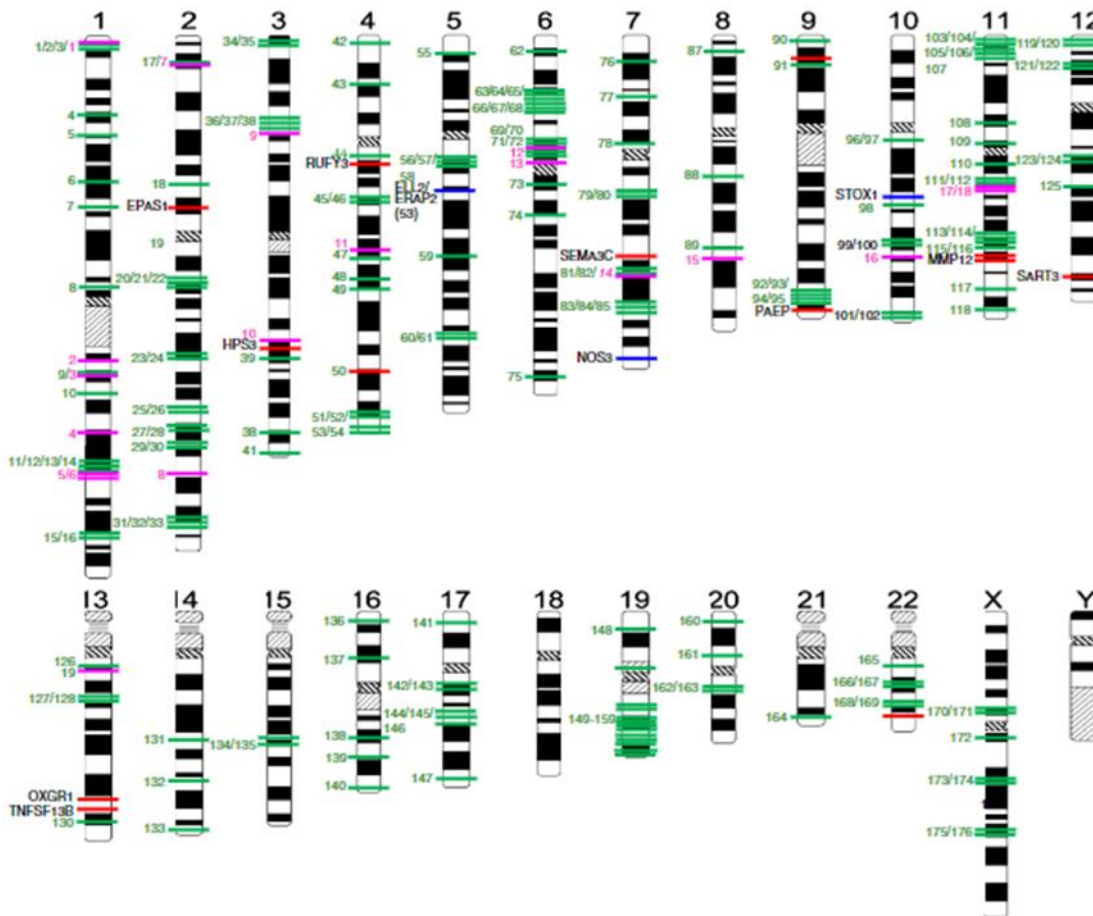


Figure 2 : Les régions chromosomiques associées à la PE (Jebbink *et al.*, 2012)

- Les lignes vertes représentent les gènes récupérés par la recherche PubMed.
- Les lignes rouges représentent les résultats de recherche chevauchant les loci de sensibilité rapportés sur la base de l'analyse d'échantillons de biopsie villositaire chorionique de patients destinés à développer une PE
- Les lignées bleues représentent les gènes qui se chevauchent avec les locus de susceptibilité
- Les lignées roses représentent les gènes associés au syndrome HELLP

7.2. Etudes d'association de gène-candidats

Des approches «gènes candidats» ont été réalisées sur les connaissances de la physiopathologie de la PE, et en particulier sur le système rénine-angiotensine (essentielle à la régulation de la PA), le stress oxydatif, l'inflammation, l'immunité, le métabolisme des lipides et l'apoptose.

Ainsi, une étude a été réalisée pour tous les polymorphismes associés à la PE. Plusieurs variantes génétiques influençant la prédisposition à l'PE étaient signalées peut estimer entre 20 et 2000 variantes sont impliqués dans la transcription des facteurs de risque et des facteurs de protection.

Globalement, il y a un ensemble de polymorphismes dans différents gènes qui peuvent favoriser le développement d'une PE, mais il ne s'agit clairement pas d'une maladie monogénique à hérédité Mendélienne. Ainsi, la PE ou l'HG sont des pathologies complexes, dans lesquelles des facteurs génétiques et environnementaux interviennent de façon indépendante et combinée (Michita *et al.*, 2018).

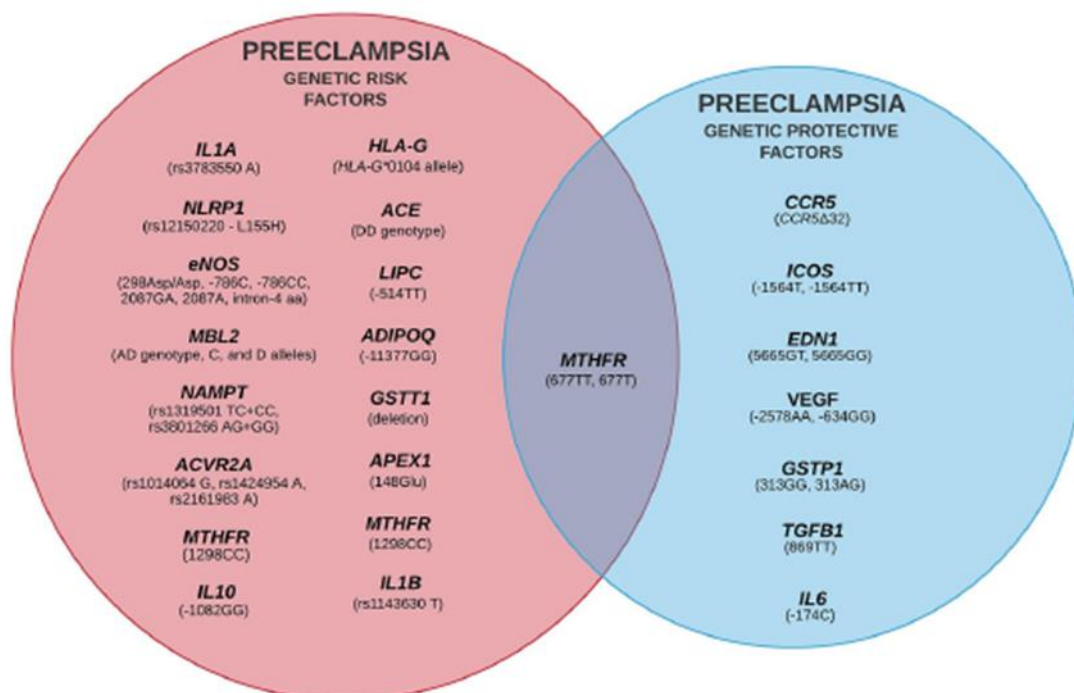


Figure 3 : Résumé des variantes génétiques associées à la PE ou l'HG (Michita *et al.*, 2018)

7.3. Etude bio-informatique

Une autre approche «bio-informatique» était choisie pour avoir si les gènes qui augmentent l'expression pendant le processus de maturation endométriale normale avant et après l'implantation seront diminués dans l'endomètre des femmes destinées à développer une PE ou une HG. C'est-à-dire que le développement de la PE est précédé par des troubles de la maturation de l'endomètre avant et après l'implantation.

Une étude a été réalisée pour confirmer cette hypothèse, 396 gènes exprimés différemment (GED) ont été identifiés dans des échantillons de villosités chorales de femmes à ≈ 11.5 semaines de gestation qui ont développé PE ou HG 6 mois plus tard, par rapport à des échantillons de villosités chorales de grossesses normales. Fait remarque que 154 ou 40% de ces 396 GED se chevauchaient de manière significative avec des GED associées à différents stades de maturation endométriale normale avant et après l'implantation. Deuxièmement, au moins 75 % ou 116 de ces 154 GED se chevauchaient de manière significative avec des gènes exprimés de manière différentielle associés à la maturation normale de l'endomètre en l'absence de trophoblaste extravagant, c'est-à-dire l'endomètre sécrétoire tardif et l'endomètre décidualisé de la grossesse ectopique des trompes. Enfin, 73 % ou 112 des 154 GED régulés à la hausse ou à la baisse dans l'CVS des femmes PE ont changé dans le sens inverse dans les ensembles de données des microarrays liés à la maturation endométriale normale (Rabaglino *et al.*, 2014).

Les conclusions de cette étude soulèvent la possibilité qu'une altération de la maturation de l'endomètre et un nombre et/ou une fonction déficients des cellules NK déciduales dans la phase de sécrétion (pré-décidualisation) et au début de la grossesse (décidualisation) précèdent le développement de la PE ou l'HG. Comme le (pré) décidualisation et la fonction des cellules NK déciduales associées sont en train de devenir des acteurs importants dans la réussite de la placentation, la perturbation de ces processus biologiques peut contribuer à l'étiologie de la PE, du moins chez un sous-ensemble de femmes qui développent la maladie. La PE ou l'HG peut survenir chez certaines femmes présentant peu ou pas de pathologie endométriale ou placentaire (Rabaglino *et al.*, 2014).

7.4. Présentation de quelques gènes impliqués dans l'HTA gravidique

7.4.1. Gène STOX1

La première étude a été effectuée par Graves *et al* en 1998, mettant en évidence une implication des gènes soumis à empreinte dans la PE. Ensuite, une analyse a été réalisée sur 24 familles a permis de confirmer la présence d'un gène de susceptibilité STOX1, localisé en

10q22.1, ce gène contient 5 exons alternativement épissés. Les exons 1 et 2 sont séparés par un intron de 54 Kb, et le codon de départ dans l'exon 1 est contenu dans un îlot CpG d'environ 1,5Kb (Dijk *et al.*, 2005).

La RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*) a détecté quatre variantes d'épissage de STOX1 dans le placenta précoce, y compris des trophoblastes extra villoeux envahissants. Les variantes codent pour 3 protéines sont générées : les isoformes A, B et C (989, 227 et 169 acides aminés respectivement). L'exon 2 (portant le SNP : *Single Nucleotide Polymorphism*) est présent dans toutes ces isoformes.

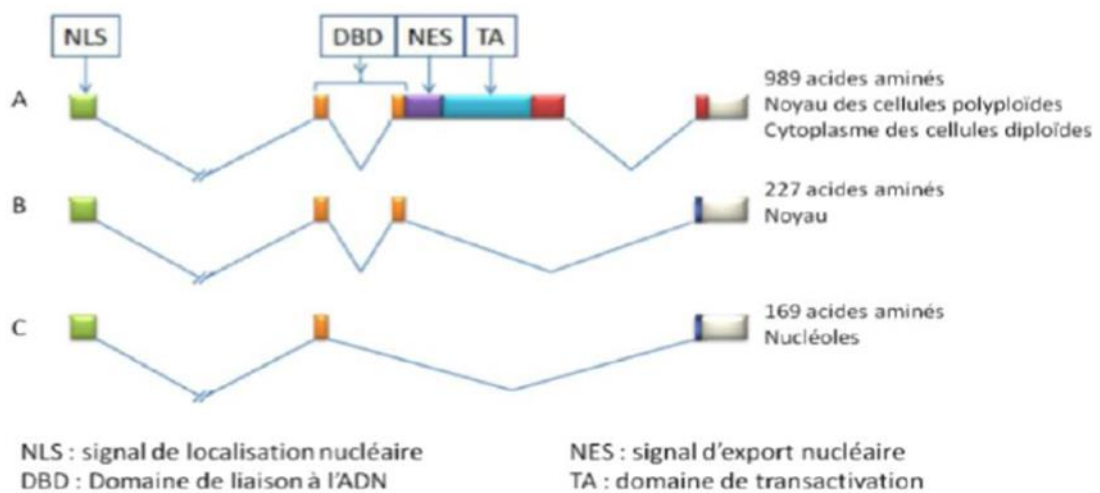


Figure 4 : Les différentes isoformes de STOX1 (Rigourd *et al.*, 2009).

L'analyse de la structure secondaire prédit un domaine de liaison à l'ADN de type winged helix de 87 acides aminés. Ce type de domaine est également présent dans les facteurs de transcription de la famille FOX (*Forkhead box*), et l'alignement de ces différents domaines révèle d'ailleurs une grande similarité dans leur organisation. La présence et la position d'acides aminés contrôlant la stabilité du domaine et influençant la liaison à l'ADN sont conservées dans les deux familles de protéines. STOX1 est donc apparenté à la famille des facteurs de transcription FOX. De plus, l'alignement avec les homologues de STOX1 dans les autres espèces montre que l'acide aminé en position 153 est assez fortement conservé (soit une Tyrosine, soit une Phénylalanine). Ainsi, cette mutation est prédite comme délétère selon les critères de conservation (Rigourd *et al.*, 2009).

Des signaux de localisation (NLS) et d'export nucléaire (NES) sont également prédits dans l'exon 1 et 3, respectivement. Ces signaux pourraient contrôler la localisation nucléaire

ou cytoplasmique de STOX1, comme c'est le cas pour les protéines FOX. La transfection des isoformes (recombinantes fluorescentes) dans une lignée cellulaire de trophoblaste extravilleux (SGHPL-5 : Saint georges hospital placental cell line-5) a montré la localisation exclusivement nucléaire des isoformes B et C (de façon cohérente avec l'absence de signal d'export dans ces isoformes) et une localisation soit nucléaire, soit cytoplasmique de l'isoforme A. L'expression nucléaire de STOX1A semble être restreinte aux cellules polyplœides, qui se forment spontanément dans cette lignée cellulaire (Rigourd *et al.*, 2009).

En 2005, Van Dijk *et al* ont identifié 5 mutations faux-sens différentes dans le gène STOX1. La mutation Y153H, était la plus fréquente, est responsable de la substitution d'un acide aminé Tyrosine en Histidine (Y153H). Cette modification de séquence existe également chez des femmes ayant eu des grossesses normales avec une prévalence de l'allèle C de 50%. Donc, le gène *STOX1* à effet maternel et que la perte de fonction de STOX1 dans le placenta sous-tend la PE.

Iglesias-Platas *et al* concluent que leurs données ne corroboraient pas l'hypothèse selon laquelle STOX1 jouerait un rôle dans la transmission maternelle du phénotype de la PE, soit par un mécanisme épigénétique, soit par la transmission matrilineaire de variantes polymorphes. Dans leurs cohortes, les changements d'acides aminés observés se sont comportés comme de simples polymorphismes plutôt que comme des mutations associées à une condition pathogène. Ils ont observé une fréquence élevée du génotype CC de la variation Y153H dans les grossesses non compliquées, démontrant que cet allèle ne peut être considéré comme une mutation prédisposant à la PE. Donc la PE se manifeste dans au moins 2 formes, placentaire et maternelle, qui diffèrent par l'étiologie et par le risque génétique et l'hérédité. La forme placentaire se déroule dans les familles, avec une récurrence entre les générations et l'occurrence au sein des familles. La forme maternelle est susceptible d'impliquer un gène de susceptibilité maternelle avec un faible effet. L'incidence élevée du RCIU confirme l'origine placentaire précoce de la forme familiale (Iglesias-Platas *et al.*, 2007).

Il semble également y avoir un biais de la transmission de cet allèle aux enfants (ce qui est cohérent avec une expression placentaire de l'allèle d'origine maternelle exclusivement) : dans 12 cas rapportés de grossesses pré éclamptiques où l'ADN de l'enfant était disponible, la mutation a été retrouvée chez l'enfant (donc transmis par la mère). Alors que dans les grossesses normales au sein de ces mêmes familles, la mutation était présente chez l'enfant mais transmise par le père dans 2 cas sur 3, ce qui suggère une pénétrance incomplète (Oudejans *et al.*, 2007).

En conclusion, Daniel et son équipe ont obtenu et caractérisé un modèle de PE sévère, le seul existant montrant un phénotype hypertensif très marqué et très précoce. Ce modèle est un outil puissant pour découvrir de nouvelles voies impliquées dans la physiopathologie de la PE, pour rechercher de potentiels marqueurs diagnostiques précoces, tester des approches thérapeutiques innovantes et explorer les mécanismes responsables des conséquences à long terme de la PE (Daniel, 2013).

7.4.2. Gène NOS3 ou eNOS

Marsden et al furent les premiers à cloner et déterminer l'organisation du gène codant la NO-synthase (NOS), ce gène est localisé sur le chromosome 7 en q36, il contient 26 exons et s'étend sur 21 kpb, la taille de l'ARNm est de 4052 nucléotides. Le monoxyde d'azote (NO), un puissant vasodilatateur, est synthétisé à partir de l'acide aminé L'arginine. L'enzyme NO synthase endothéliale (eNOS ou NOS3) catalyse cette réaction d'oxydation au niveau vasculaire. Deux autres enzymes NOS sont décrites : la NO-synthase inductible (iNOS ou NOS2) et neuronale (nNOS ou NOS1) (Andrews *et al.*, 2002).

D'un point de vue fonctionnel, le NO est impliqué directement dans l'homéostasie du tonus vasculaire et la régulation des plaquettes sanguines en plus de son rôle dans la relaxation des muscles lisses gastro-intestinaux et la réponse immunitaire. Par ailleurs, de par sa fonction vasodilatatrice cruciale, son effet sur le tonus vasculaire et le rôle clé qu'il pourrait jouer dans la dysfonction endothéliale (Imamura *et al.*, 2004).

Un locus de susceptibilité à l'HTA gravidique avec ou sans protéinurie a été localisé en 7q36, lequel encode le gène eNOS. Un polymorphisme d'intérêt fut donc identifié au cœur de l'exon 7, est une substitution d'un nucléotide G > T en position 894, sur le gène *NOS3* menant à une permutation d'une glutamine pour une asparagine au codon 298 (Glu298Asp) du peptide eNOS (Figure 5) (Yoshimura *et al.*, 2000).

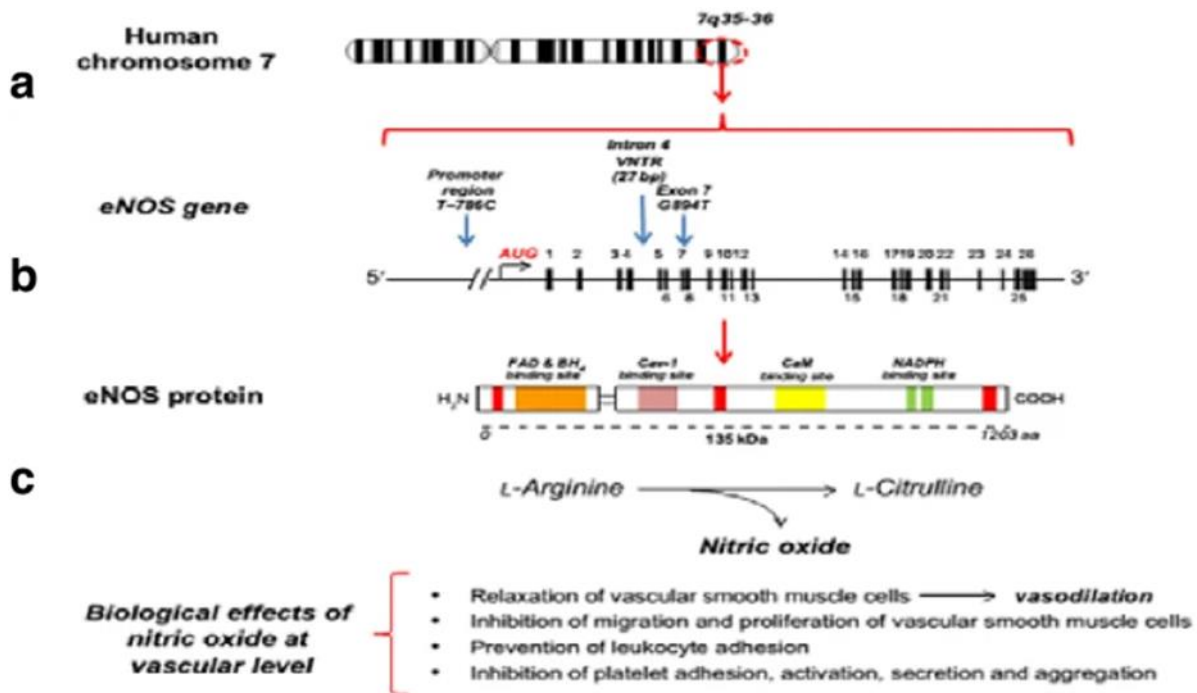


Figure 5 : Structure de gène *NOS3* ou *Enos* (Yoshimura et al., 2000)

7.4.3. Gène obèse *Ob* ou *LEP* et gène *DB* ou *LEPR*

Le gène « obese », codant pour la leptine, il est localisé sur le bras long du chromosome 7q31.3, il compte environ 20 kilobases (kb), et est composé de 3 exons séparés par deux introns. Le premier exon donne le début de la séquence 5' non transcrite. Le deuxième exon code pour la fin de la séquence 5' non transcrite et les 48 premiers acides α aminés. Le troisième exon donne le reste de la séquence codante (118 ou 119 acides α aminés) et l'extrémité 3' non transcrite. Le premier intron mesure 10.6 kb et le deuxième 2.3 kb (Isse *et al.*, 1995).

L'analyse informatique de la région 5' flanquant du gène a permis d'identifier de nombreux sites permettant la liaison de facteurs de transcription. Entre -24 et -30 pb on reconnaît une boîte TATA, nécessaire à la constitution du complexe d'initiation de la transcription. On trouve ensuite 3 séquences consensus riches en GC permettant la fixation de protéines activatrices à doigt de zinc de type Sp1 (situées à -17, -93 et -98 pb). Le promoteur contient également un CRE (*AMPC response element*), un GRE (*glucocorticoid response element*), un site C/EBP (*CCAAT/enhancer-binding protein*), une E-box et un site AP-2 (56,80) (figure 6) (He *et al.*, 1995 ; Miller *et al.*, 1996).

La séquence codante de la protéine leptine est localisée au niveau des exons 2 et 3 et code pour un ARNm de 20kb ; La leptine est une protéine de 16 kDa, 67% de sa séquence

peptidique est conservée entre les différentes espèces étudiées à ce jour. Elle est initialement traduite à partir du transcrit du gène Ob en une protéine de 167 acides aminés dont les 21 premiers, formant un peptide signal N-terminal de 16 kDa, sont ensuite clivés (Zhang *et al.*, 1997).

Le gène Ob, s'exprime principalement au niveau du tissu adipeux mais il a également été trouvé à un niveau d'expression plus faible dans d'autres organes comme l'hypothalamus, l'hypophyse, l'épithélium gastrique, les muscles squelettiques, les glandes mammaires, les gonades et le placenta joue un rôle important dans la régulation de la PA (Bado *et al.*, 1998).

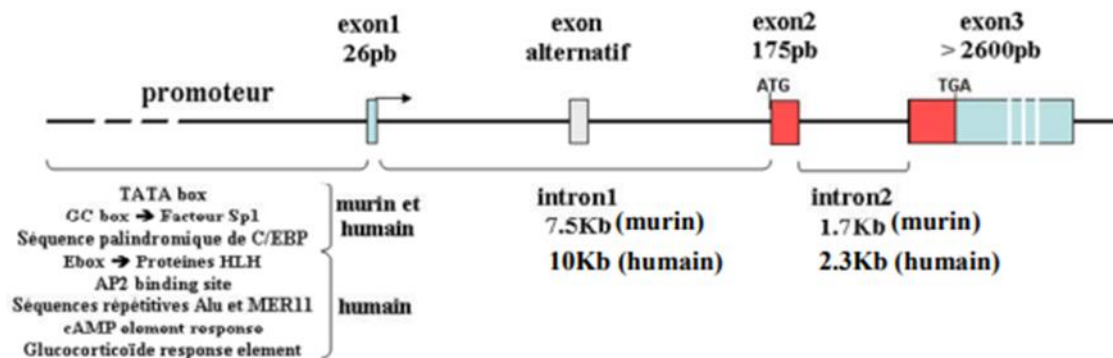


Figure 6 : Taille et caractéristiques des gènes obese murin et humain (Isse *et al.*, 1995).

Le récepteur de la leptine appartient à la famille des récepteurs de cytokines de classe I contenant notamment les récepteurs aux interleukines 2, 3, 4, 6, 7, au G-CSF, à la GH, à la prolactine et l'érythropoïétine (Bazan, 1989).

Le gène codant pour le récepteur à la leptine a été identifié en 1995 par l'équipe de Tartaglia, il est localisé sur le bras court de chromosome 1p31.3 et possède 24 exons communs à toutes les isoformes. Ce gène subit des mécanismes d'épissage alternatif conduisant à 6 isoformes différents leur conférant chacun des rôles précis : LEBR-a à LEPR-f. Suite à l'épissage, l'isoforme LEPR-e ne possède pas de domaine transmembranaire, il est donc une forme soluble du récepteur et serait impliqué dans le contrôle de la leptinémie. L'isoforme le plus court, LERR-a, permet le transport de la leptine à travers la BHE. Enfin, l'isoforme le plus long, LEPR-b, possède un domaine intracellulaire lui permettant d'activer différentes voies de signalisation suite à sa liaison avec la leptine (Park et Ahima, 2014 ; Munzberg et Morrison, 2015).

La liaison de la leptine sur son récepteur LEPR active 5 voies différentes de signalisation. La cascade de signalisation se termine par l'induction des facteurs de transcription Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) et STAT5. Deux protéines sont impliquées dans le rétrocontrôle négatif : suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) et protéine tyrosine phosphatase 1B (PTP1b) (Park et Ahima, 2014).

Néanmoins, les polymorphismes dans la leptine (LEP) et les gènes des récepteurs de la leptine (LEPR) semblent avoir le potentiel d'influencer la pression artérielle pendant la grossesse en tant qu'effet indirect sur la sensibilité à l'insuline et l'IMC, et sont donc pertinents dans la physiopathologie de l'EP et l'HG (Fan et Say, 2014 ; Taylor *et al.*, 2015).

Dans une étude, les variantes LEP (rs7799039), est une substitution G > A en position 2548, et sur le gène LEPR menant à une permutation d'une lysine pour une arginine au codon 109 (Lys109Arg) du peptide LEPR ont été évaluées quant à leur influence sur la PA maternelle pendant la grossesse et la période post-partum. La migration de la leptine joue un rôle dans l'activation autonome de l'insulinorésistance ou dans l'effet direct sur l'endothélium avec d'autres facteurs angiogéniques dans la pathophysiologie de la PE et l'HG (Farias *et al.*, 2017).

7.4.4. Gène APM1 ou GBP28

Le gène APM1 (*Adipose Most Important Transcript 1*) codant pour l'adiponectine .ce gène est situé sur le bras long du chromosome 3 (région 3q27) et comporte trois exons dont deux seulement sont traduits en protéine. Dans le promoteur du gène, on trouve trois régions potentiellement régulatrices de liaison à la protéine CEBP (impliquée dans la différenciation adipocytaire) ainsi qu'un PPRE, site fonctionnel de liaison au récepteur nucléaire PPAR γ (rôle primordial dans la différenciation adipocytaire et la sensibilité à l'insuline) (figure 7) (Nakano *et al.*, 1996).

Le gène APM1 est traduit à une protéine de 244 acides aminés et de masse moléculaire 28 kDa ; En dehors d'un peptide signal pouvant être clivé, elle contient un domaine globulaire et un domaine de type collagène, avec une structure en triple hélice. Sa structure générale, plus particulièrement le domaine globulaire, à une grande homologie avec certaines formes de collagène, le facteur C1q du complément et les cytokines de la famille du TNF. La protéine native n'existe pas sous forme isolée et s'assemble par la partie globulaire entrimères. Ces trimères peuvent ensuite s'associer de manière plus complexe par les triples hélices du domaine collagène, et on retrouve ainsi dans le plasma des oligomères formés par association de deux à six trimères (soit six à dix-huit unités).

L'adiponectine est une adipokine qui pourrait être impliquée dans la prévention de la PE ou l'HG par ses effets cardioprotecteurs. La plupart des études ont rapporté que les taux d'adiponectine étaient significativement plus élevés chez les patientes atteintes de PE comparativement aux femmes enceintes normales. Cependant, d'autres études ont montré que les niveaux d'adiponectine diminuaient ou restaient les mêmes chez les patientes pré-éclampsiques (Hendler *et al.*, 2005).

De nombreuses mutations ponctuelles (SNP) au sein de la séquence du gène APM1. Parmi elles, La mutation 276 (G-T) semble être associée à la PE. Plus précisément, la présence de l'allèle T protégerait les femmes de la survenue de cette pathologie ou limiterait sa gravité. Le polymorphisme -11377 (C-G) déjà identifié comme étant associé l'hypertension semble lui aussi impliqué. L'allèle G prédispose les individus à la PE (Machado *et al.*, 2014).

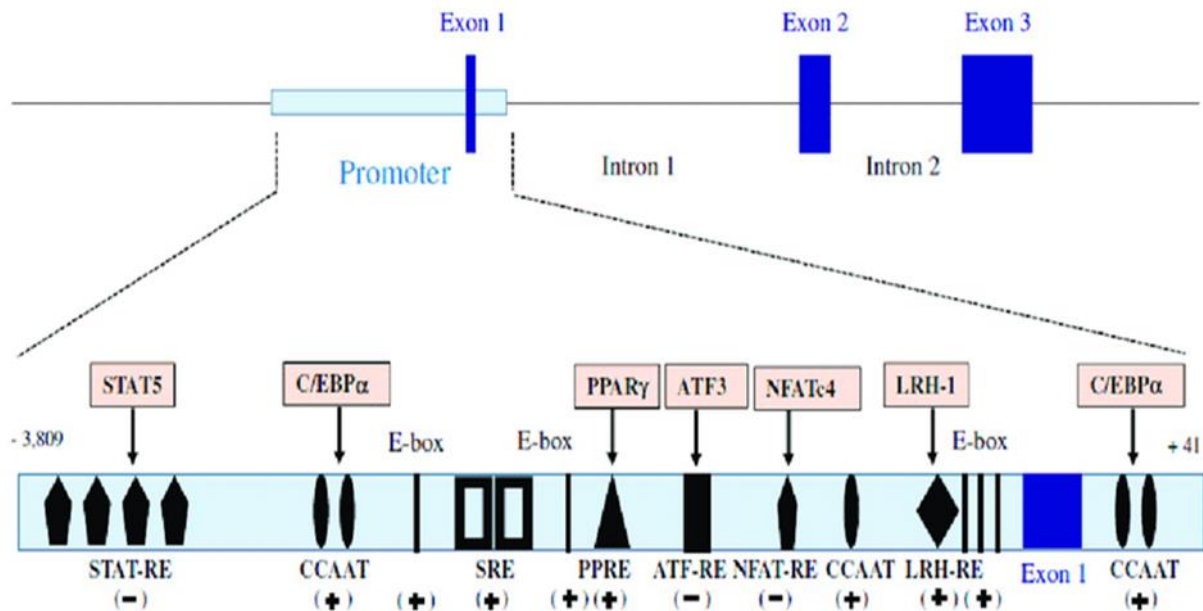


Figure 7 : Structure du gène *APM1* et de sa région promotrice. (Nakano *et al.*, 1996)

7.4.5. Gène INSR

Le récepteur d'insuline (RI) est codé par un gène INSR du chromosome 19 ayant plus de 120 Kbs et comprenant 22 exons dans sa région codante, séparés les uns des autres par 21 introns. Les 11 exons codant pour la sous-unité α mature, sont dispersés sur plus de 90 Kpbs alors que les 11 autres codant pour la sous-unité β sont compactés dans une région d'environ 30 Kpbs. Cette organisation segmentée exon/intron a permis de définir des éléments structuraux et fonctionnels du RI mature. Par exemple, les exons 1, 2 et 3 sont connus pour coder respectivement le peptide signal, la région de liaison putative du ligand et la région riche

en cystéine de la sous-unité α . Au niveau de la sous-unité β , le domaine transmembranaire codé par l'exon 15 est séparé du domaine tyrosine kinase (codée par les exons 17 à 21), par une courte région associée à l'exon 16, alors que le domaine carboxyle-terminal provient de l'exon 22. En outre, l'exon 11 est sujet à un épissage alternatif qui résulte en la formation de deux isoformes du RI : Le RI-B et le RI-A. Ces isoformes, exprimées in vivo, diffèrent par la présence (RI-B) ou l'absence (RI-A) d'une séquence de 12 acides aminés codés par l'exon 11 dans la région carboxyle-terminale de la sous-unité α (figure 8) (Glendorf *et al.*, 2011).

Outre les différences d'expression au cours de la différenciation cellulaire et de la phase développementale (RIA est plus exprimée au cours du développement du fœtus alors que B est majoritaire dans les tissus adultes) (Frasca *et al.*, 1999), l'expression de ces isoformes varie suivant les tissus (Mosthaf *et al.*, 1990).

Ainsi, chez l'humain, les deux isoformes sont fortement exprimées dans les tissus squelettiques, adipeux, les reins, le cœur et le placenta. L'isoforme RI-B est la plus abondante dans les tissus sensitifs à l'insuline. Elle est la plus abondante dans le foie alors que l'isoforme RI-A est plus fortement exprimée dans le cerveau, la rate, les tissus.

Une étude a été réalisée par Andraweera, P. et ses équipes ont déterminé que le SNP rs2059806 est associé à des phénotypes de PE dans deux cohortes indépendantes, ce qui suggère que la susceptibilité génétique peut être impliquée dans le lien entre la PE (maladies vasculaires) et les maladies métaboliques (Andraweera *et al.*, 2017).

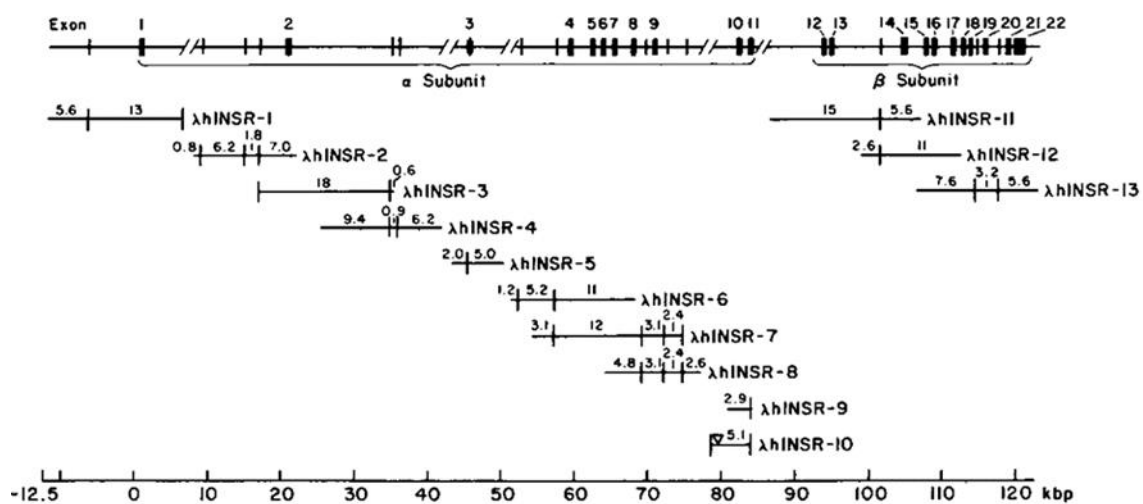


Figure 8 : Structure du gène du récepteur de l'insuline humaine et sa caractérisation pour l'amélioration M (Seino et Bell, 1989).

7.5. Altérations épigénétiques de l'HTA gravidique

Les caractéristiques épigénétiques sont impliquées dans la pathogenèse de la PE. Il a été décrit que la procréation médicalement assistée augmente le risque d'PE suggérant que des altérations gamètes précoces (d'origine épigénétique) peuvent être suffisantes pour induire des anomalies placentaires (Wang *et al.*, 2002). Ces mécanismes comprennent la méthylation de l'ADN, les modifications d'histones et la biogenèse et l'action des ARN non codants (ARNnc).

7.5.1. Altérations de la méthylation de l'ADN dans l'HTA gravidique

Les anomalies de la méthylation de l'ADN dans la PE ont été analysées à partir de différentes sources. Parmi elles, l'analyse des cellules placentaires. De nombreuses études ont révélé une expression altérée de divers gènes dans les placentas pathologiques ; Ces altérations de l'expression génique s'expliquent en partie par l'existence de dérégulations épigénétiques. En PE, de nombreuses dérégulations de méthylation ont été trouvées dans le pathologique par rapport aux placentas témoins, certaines études (mais pas toutes) prenant en compte l'âge gestationnel, un problème récurrent lors de la comparaison des placentas normaux et pathologiques, pour lesquels il y a souvent une différence de plus de 6 semaines, Ces changements épigénétiques proviennent de l'environnement placentaire anormal en PE, caractérisé par des alternances de faible tension d'oxygène et d'hyperoxie (Jia *et al.*, 2012).

Une étude réalisée par Yeung et ses collègues, ont identifiés 303 régions différentiellement méthylées dans PE, 214 hyper et 89 hypométhylées, après ajustement pour l'âge gestationnel. Les gènes situés à proximité ou englobant des régions hyperméthylées ont été enrichis en Termes d'ontologie génique (GO) tels que «transport ATP», dans les voies KEGG, «hormone stéroïde biosynthèse », « sénescence cellulaire » et dans les voies Reactome, telles que « l'induction médiée par Vpr d'apoptose par membrane externe mitochondriale (SLC25A6 et SLC25A4) ». L'annotation des clusters aussi a révélé une altération des groupes de gènes homeobox, (en particulier les gènes HOXD), la signalisation des cellules Wnt2 ; gènes de fécondation et d'implantation ; signalisation des espèces réactives de l'oxygène (NOX5) et adhésion cellulaire (ALCAM) gènes (Leavey *et al.*, 2018).

7.5.2. ARN non codants dans la l'HTA gravidique

Les ARN non codants se sont avérés être exprimés de manière différentielle dans la PE par un nombre des sources. Certaines études se sont concentrées sur l'étude des modèles d'expression différentiels entre PE échantillons placentaires de différentes sévérités par rapport aux groupes témoins recherchant des miARN ou des lncRNA, sans identifier de

manière générale les signatures consensuelles. Dans le but d'identifier des biomarqueurs potentiels qui pourraient être utilisés à des fins diagnostiques pour prédire l'apparition de la PE, de nombreux groupes ont décidé d'identifier des molécules exprimées différemment dans le plasma des patients, qui pourraient détecter au moyen d'un simple test sanguin (Lykoudi *et al.*, 2018).

LncRNA et miRNA sont les deux classes de non-codant Les ARN qui ont dominé la scène des molécules non codantes dans la PE. Autres classes de des ARN non codants ont été identifiés, comme les ARN circulaires, apparus récemment dans le cadre de Le développement de PE et les recherches futures permettront de comprendre le rôle de ces molécules dans la régulation de l'expression génique et de la maladie (Tong *et al.*, 2014).

7.5.2.1.LncRNA dans l'HTA de grossesse

Les ARN longs non codants sont des molécules d'ARN de plus de 200 nucléotides impliquées dans régulation de la fonction cellulaire par un large éventail de mécanismes. Les lncARN sont exprimés dans le noyau sous forme de molécules d'ARN simple brin, qui peuvent fonctionner sous leur forme native ou subir une maturation par l'ajout d'une queue 5'cap et poly A ; cependant, ils ne sont jamais traduits en protéine produit (Zhang *et al.*, 2014).

Ils régulent la fonction cellulaire par un large éventail de mécanismes : altération de la stabilité de ARNm cibles, recrutement direct d'enzymes de modification de la chromatine, ségrégation de la transcription facteurs par le biais de sites de liaison spécifiques contenus dans la séquence de lncRNA, l'entreposage de miARN comme «Éponges miARN», une fonction partagée avec les ARN circulaires (Hansen *et al.*, 2013 ; Marchese *et al.*, 2017). Les analyses transcriptomiques des ARN totaux du placenta et de la caduque ont permis d'identifier différemment les lncRNA exprimés entre l'PE et les patients témoins (Long *et al.*, 2016).

7.5.2.2.Micro ARN et l'HTA de grossesse

Les micro-ARN sont des petits ARNs non codants de 21 à 25 nucléotides qui régulent de manière post-transcriptionnelle environ 30 % des gènes humains. Découverts en 1993, le nombre de mi- ARN identifiés chez l'Homme ne cesse d'augmenter. Actuellement, on estime qu'il existe entre 1000 et 2000 mi- ARN dans l'espèce humaine. Les mi- ARN régulent de nombreux processus cellulaires tels que la différenciation, la prolifération, la migration cellulaire et l'apoptose. De nombreuses études ont suivi, visant à identifier les micros ARN

(miR) exprimés de manière différentielle dans le placenta et dans échantillons de plasma de femmes PE. La première étude sur les miRs dans la PE a été publiée en 2007. Dans cette étude, les niveaux d'expression d'un sous-ensemble de 157 miARN exprimés dans le placenta ont été testés par qRT-PCR en échantillons placentaires humains issus de grossesses sans complications avec PE et petit pour les résultats de l'âge gestationnel (SGA). 153 miARN ont été détectés dans les échantillons d'ARN placentaire et trois d'entre eux ont été réglementés positive en PE : miR-210, miR-155, miR-200b (Pineles *et al.*, 2007).

Le premier mondial une analyse transcriptomique des microARN a été réalisée avec 20 échantillons placentaires PE et 20 contrôles, avec la technologie microarray par Zhu et ses collaborateurs. Comparaison des profils d'expression génique de le groupe PE sévère avec les contrôles, 11 microARN ont été régulés positif et 23 négatif. Parmi eux, de nombreux microARN sont organisés en grappes chromosomiques : des grappes régulées négatif sont trouvées en 13q31.3, 14q32.31, Xq26.2, Xq26.3, tandis que les clusters régulés positif se trouvent en 19q13.42 suggérant profils de corégulation (Zhu *et al.*, 2009).

Bien que de nombreuses études aient suivi, la plupart d'entre elles visaient à identifier les miRs exprimés différentiellement dans le placenta et dans les échantillons de plasma de femmes PE. Moins d'études se sont concentrées sur d'autres types de cellules présentes dans le placenta. Par exemple, dans les cellules endothéliales fœtales, la régulation négative de miR-29a-3p et miR-29c-3p et la régulation positive de miR-146a sont observés chez les patients PE. MiR-29a et miR-29c montrent des fonctions proangiogéniques en stimulant la prolifération des HUVEC et la formation de tubes par Voies de migration cellulaire induites par VEGFA et FGF2. Cependant, d'autres études suggèrent un rôle antiangiogénique de miR-29c par la régulation négative des protéines IGF-1 au niveau post-transcriptionnel. D'autre part, miR-146a inhibe la formation de novo des vaisseaux sanguins in vitro et réduit la capacité de formation de tube dans les HUVEC (Zhou *et al.*, 2017; Butalia *et al.*, 2018).

MiR-210 est un microARN impliqué dans la régulation de la fonction mitochondriale et de l'hypoxie réponse. Dans des conditions hypoxiques, miR-210 altère la fonction mitochondriale en favorisant un passage métabolique à la glycolyse. Ceci est réalisé par négatif ciblage de gènes impliqués dans la chaîne de transport d'électrons la protéine d'assemblage du cytochrome C oxydase (COX10) et iron- sulfur cluster scaffold homolog (ISCU). En conséquence, miR-210 augmente également les niveaux d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Chen *et al.*, 2010).

En cas d'hypoxie, miR-210 et HIF-1 établissent une régulation de rétroaction positive qui maintient l'expression des deux facteurs. Ceci est réalisé par miR-210 régulation négative

de l'ARNm de glycérol-3-phosphate déshydrogénase 1-like, qui autrement contribuer à cibler HIF1 sur le protéasome pour la dégradation. Inversement, HIF1 stabilisé directement active l'expression miR-210 (Kelly *et al.*, 2012).

MiR-210 est un modulateur important de la physiologie des trophoblastes. Une étude *in vitro* utilise les trophoblastes primaires et la lignée cellulaire trophoblastique JAR, ont prouvé comment l'hypoxie induit une augmentation de Niveaux miR-210. La surexpression artificielle de miR-210 dans les cellules JAR a provoqué une régulation négative significative de migration et d'invasion. Dans les cellules trophoblastiques, l'hypoxie et les ROS peuvent activer HIF1 mais plus surtout NF -B p50 - qui se trouve régulée positif dans les tissus prééclampsiques du placenta. NF -B p50 se lie à une séquence consensus dans le promoteur miR-210, activant son expression. Dans les trophoblastes, miR-210 interagit avec une correspondance parfaite avec le 30-UTR du facteur de transcription homeobox-A9 (HOXA9), provoquant à la fois une dégradation de l'ARNm et une régulation négative de la traduction. Une autre cible directe est Ephrin-A3 (EFNA3), un ligand des récepteurs de liaison à l'éphrine, dans ce cas miR-210 se lie au 30UTR de le gène avec une correspondance imparfaite, ne provoquant qu'une régulation négative de la traduction. Ces deux transcriptions facteurs activent les profils d'expression impliqués dans la migration, l'invasion et la vascularisation. Par conséquent, dans le trophoblaste, l'expression de miR-210 est corrélée à une régulation négative de la migration et de l'invasion, médiée par une régulation négative de l'EFNA3 et de HOXA9, en réponse à l'hypoxie, ROS et activée Signalisation NF -B (Zhang *et al.*, 2012).

MiR-155 est régulé positivement dans les placentas prééclampsiques. Cette régulation positive est inversement corrélée avec le taux de protéine 61 riche en cystéine (CYR61) qui est un facteur sécrété par différents types de cellules, y compris le trophoblaste, impliqués dans la promotion de la migration, l'invasion, l'angiogenèse et vascularisation (Zhang *et al.*, 2010).

miR-155 cible directement le 30-UTR de l'ARNm de CYR61 avec un parfait match, provoquant une répression transcriptionnelle et traductionnelle. Expériences *in vitro* (HTR-8 / SVneo trophoblaste) a montré comment miR-155 inhibe l'expression médiée par CYR61 du VEGF, inhibant migration des trophoblastes. Une diminution de la sécrétion de VEGF médiée par le trophoblaste serait affect angiogenèse et vascularisation au site de développement du placenta (Zhang *et al.*, 2010).

MiR-155 régule la prolifération et la migration des trophoblastes également en ciblant directement la cellule gène du cycle Cycline D1. La cycline D1 est impliquée dans la progression, la migration et l'invasion du cycle cellulaire des lignées de trophoblastes,

régulées négativement dans les placentas prééclamptiques au niveau de l'ARNm et des protéines niveaux. Des études *in vitro* ont montré comment miR-155 par ciblage direct du 3'UTR de l'ARNm de Cycline D régule négativement les niveaux d'ARNm et de protéines, ce qui entraîne une migration négative, provoquant arrêt du cycle cellulaire et diminution de la prolifération dans les cellules HTR-8 / SVneo. La sortie du cycle cellulaire est une étape de la différenciation terminale, ce qui suggère comment la surexpression de miR-155, telle que trouvée dans la prééclampsie, pourrait conduire à une différenciation prématurée des cytotrophoblastes, induisant éventuellement une syncytialisation. Ce phénomène entraînerait un épuisement du pool de cytotrophoblastes, accélérant le vieillissement placentaire (Deloia *et al.*, 1997 ; Yung *et al.*, 2008).

MiR-155 a été impliqué dans la régulation de la production d'oxyde nitrique (NO) dans les cellules endothéliales. Le NO est un vasodilatateur puissant et des niveaux réduits de NO ont été associés à la PE étiologie. Des études *in vitro* utilisant des HUVEC ont prouvé comment l'oxyde nitrique synthase endothélial (eNOS) l'ARNm est une cible directe de miR-155 ; les stimuli pro-inflammatoires régulent positive l'expression de miR-155 dans ces cellules *in vitro*, régulant négative la production d'eNOS et de NO. Les microARN peuvent être trouvés dans le plasma et le miR-155 est régulés positivement dans le plasma des femmes PE. Les microARN peuvent être libres en circulation ou voyager à l'intérieur des vésicules et des exosomes, qui peuvent être absorbés par cellules cibles, activant les voies de signalisation, affectant les profils d'expression (Sun *et al.*, 2012).

Shen et collaborateurs ont élégamment montré comment les exosomes d'échantillons de plasma de patients prééclamptiques peuvent affect ARNm eNOS et niveaux de protéines dans les HUVEC. En particulier, le traitement des HUVECs *in vitro* avec exosomes isolés du plasma de patients prééclamptiques (par rapport aux exosomes du groupe témoin) a provoqué une diminution statistiquement significative des taux d'ARNm et de protéines d'eNOS, corrélée à diminution de la production de NO. Lors de l'analyse de la composition des exosomes, miR-155 s'est avéré être régulée positivement dans le groupe prééclamptique. Des tests de suivi *in vitro* ont prouvé comment miR-155 se trouvait dans les exosomes affectent la régulation eNOS dans les cellules endothéliales (Théry *et al.*, 2002 ; Shen *et al.*, 2018).

Chapitre 2 : Diabète gestationnel

1. Généralités sur le diabète

1.1. Définition du diabète

Le diabète sucré est un syndrome de déséquilibre métabolique, caractérisé par une hyperglycémie pathologique, en relation avec un déficit en sécrétion d'insuline et/ou une diminution de son efficacité biologique. D'autres types de diabète peuvent apparaître secondairement à certains médicaments, à des syndromes endocriniens ou pancréatiques exocrines (Vella *et al.*, 2003).

1.2. Classification-Historique

Traditionnellement le diabète est classé selon l'âge du malade lors du diagnostic ou du début des symptômes (diabète juvénile). Par la suite, à la fin des années 70, on a employé les termes de diabète insulino-dépendant type 1 et diabète non insulino-dépendant type 2 selon la dépendance d'une prise exogène d'insuline. Toutefois, ce classement thérapeutique du diabète est grossier, puisque le diabète non insulino-dépendant type 2 comprend un ensemble de situations cliniques nécessitant l'administration d'insuline. Par ailleurs, avec la mise en évidence d'auto-anticorps pouvant avoir un rôle pathogène ou du moins déclenchant la maladie, il semble plus logique de classer le diabète selon des critères étiologiques (Hecketsweiler *et al.*, 2006).

1.2.1. Diabète de type 1

La pathogénie du diabète de type 1 (DT1), anciennement nommé insulino-dépendant, est caractérisée par une carence absolue en insuline dont la cause est une destruction des cellules bêta de Langerhans d'origine auto-immune qui touche essentiellement les sujets jeunes. En effet, un ou plusieurs anticorps sont présents dans 85 à 90% des cas, entre autres des anticorps anti-ilots de Langerhans et anti-insuline. L'étiologie du DT1 comprend aussi des facteurs génétiques, environnementaux, d'origine inconnue plus ou moins brutale (diabète idiopathique). Cependant, d'autres pathologies auto-immunes peuvent être associées au diabète (Jordan *et al.*, 2007).

1.2.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2), anciennement nommé non insulino-dépendant, est caractérisé par une résistance à l'insuline et/ou une réponse compensatoire inadéquate de

sécrétion d'insuline induite par des facteurs génétiques et environnementaux. Son incidence augmente avec l'âge et l'obésité (Jordan *et al.*, 2007).

1.2.3. Diabète gestationnel

Selon l'OMS, le DG est un trouble de la tolérance glucidique de gravité variable apparu ou découvert pendant la grossesse. Cette définition n'exclut pas les diabètes préexistants à la grossesse, jusque-là méconnus. Elle englobe, de ce fait deux entités différentes :

- Un diabète patent, le plus souvent de DT2, préexistant à la grossesse et découvert seulement à l'occasion de celle-ci et qui persistera après l'accouchement.
- Une anomalie de la tolérance glucidique réellement apparue en cours de la grossesse, généralement en deuxième partie, et disparaissant, au moins temporairement, en post-partum. Le DG peut à long terme être suivi d'un diabète permanent (Pirson *et al.*, 2016).

2. Épidémiologie

Le diabète a aujourd'hui atteint des proportions épidémiques malgré le fait que ce ne soit pas une maladie infectieuse : 240 millions d'individus sont atteints de diabète de par le monde et il fait autant de victimes que le sida (3,8 millions de décès estimés dans le monde en 2007). Et la prévalence du DG varie selon la population étudiée de 1 à 22 %. Elle est d'autant plus élevée que la prévalence de DT2 dont la population est plus élevée (Pirson *et al.*, 2016).

Selon les estimations de la FID, en 2013, 21,4 millions d'enfants, soit 16,8% des enfants nés vivants ont une mère ayant développé une forme quelconque d'hyperglycémie durant leur grossesse. 16% des cas étaient dus à un diabète préexistant à la grossesse, et auraient dû être suivis attentivement pendant la grossesse et après l'accouchement. Des différences régionales s'observent en ce qui concerne la prévalence de l'hyperglycémie durant la grossesse (Cho *et al.*, 2013).

Tableau 5 : la fréquence de la prévalence du DG selon l’FID (Cho *et al.*, 2013).

Cases inlive burths (millions)	Comparative prévalence %
Afrique	4,6
Europe	1,7
Middel East Afrique	3,4
North America	0,9
South and central America	0,9
Southeast Asia	6,3
Western Pacific	3,7

En France, la prévalence du DG varie de 2% à 7%, et de 1,6% jusqu'à 7,3% aux USA. En Australie, Yue et al, observent une prévalence de 7% à partir d'une base de données hospitaliers, mais des différences importantes selon l'ethnie : 3% en cas d'origine caucasienne, 7% en cas d'origine arabe, 10% en cas d'origine vietnamienne, 15% en cas d'origine chinoise et, 17% en cas d'origine indienne. En suisse, la fréquence du DG est de 10,2%, de 1,2% en Suède et de 2% au Danemark (Trivin *et al.*, 2003 ; Deruelle *et al.*, 2009).

Au Maroc, dans une étude recrute 18394 femmes enceintes, (dans le CHU Mohamed VI Marrakech). Entre juin 2011 et décembre 2012, dont 0,45% étaient diabétiques, la fréquence du diabète pré-gestationnel dans cette série est de 0,3%, et prévalence du DG était de 0,15%, notant que la majorité des femmes enceintes dans cette étude, ne sont pas suivies en consultation prénatale, et que le dépistage du DG est rarement prescrit par les médecins généralistes qui sont la première destination des femmes enceintes (Moumhil, 2013).

Tableau 6 : Fréquence du DG chez différents pays (Moumhil, 2013).

Pays	Hollande	Suède	Danemark	Viêtnam	Chine	Maroc
Fréquence	0,6%	1,2%	2%	10%	15%	0,15%

En Algérie, entre 15 et 20% des femmes enceintes étaient susceptibles du DG, dans une étude réalisée sur 432 femmes enceintes dépistées selon les critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS), 6,3 % [IC 95 % ; 4,2–9,1] d'entre elles présentaient un DG. En se référant aux critères élaborés par l'IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group), la fréquence de DG atteint 14,6 %. Toutes les femmes avec DG

dépistées présentaient des facteurs de risque. Et la macrosomie a été retrouvée chez 22,2 % des DG (Bensalem *et al.*, 2014).

3. Facteurs de risque

3.1. Age maternel

Dans une étude américaine réalisée, la prévalence du DG augmentait avec l'âge des patientes et ce, quel que soit l'origine ethnique. Dans la revue de la littérature menée par Galtier, la plupart des études rapporte une augmentation de la prévalence du DG avec l'âge. L'âge maternel est un facteur de risque de DG. L'accroissement du risque est linéaire, l'âge « seuil » pour définir les femmes à risque varie selon les études entre 25 et 45 ans (Galtier, 2010).

3.2. Origine ethnique

Il existe de grandes disparités inter-ethniques. Là encore, les données de la littérature sont nombreuses. L'étude de Chu et al. Mettait en évidence une prévalence plus importante chez les Amérindiennes (5,13%) et chez les populations d'origine Asiatique (6,28%) que chez les Caucasiennes (3,82%). En Australie, Yue et al.observaient une prévalence du DG à 7% avec, également une importante variabilité interethnique : 3% pour les populations d'origine Caucasienne, 7% pour les populations d'origine Arabe, 10% en cas d'origine Vietnamiennne, 15% en cas d'origine Chinoise et 17% en cas d'origine Indienne (Yue *et al.*, 1996 ; Chu *et al.*, 2009).

Pour l'ADA, les populations à risque de DG sont les populations à haut risque de DT2 dans la population générale à savoir les femmes d'origine hispano-américaine, amérindienne, asiatique, afro-américaine ou originaires des îles du Pacifiques aborigènes d'Australie (ADA, 2010).

3.3. Antécédents familiaux de diabète de type 2

En présence d'un DT2 dans la famille, le risque de DG est augmenté. Dans sa revue de la littérature, Galtier rapporte que sur 14 études menées entre 1995 et 2010, le « sur-risque » de présenter un DG est présent lorsqu'il existe une histoire familiale de diabète. Les Odds Ratio (OR) variaient entre 1,58 et 3,03 (Galtier, 2010).

Certains travaux ont montré que ce facteur de risque est différent selon le parent atteint. En effet, un antécédent de diabète chez un apparenté du côté maternel entraînerait un excès de

risque par rapport à un antécédent du côté paternel. Les résultats sont discordants et cet excès de risque varie selon les études. Dans l'étude Tabak et al, le risque de survenue d'un DG est plus que doublé en cas d'antécédent de diabète maternel au premier degré (OR : 2,90 ; IC à 95% : 0,99-8,49) ou chez les apparentés du côté maternel (OR : 2,83 ; IC à 95% : 1,16-6,89) alors que l'histoire paternelle de diabète n'est pas associée à un sur-risque de développer cette pathologie (Tabak *et al.*, 2009).

Enfin, cet excès de risque serait encore plus élevé en cas d'antécédent de diabète dans la fratrie. Dans l'étude de Kim et al, l'OR pour ce facteur est à 7,1 (IC à 95% : 1,6-30,9) (Kim *et al.*, 2009).

3.4.Facteurs obstétricaux

La récurrence du DG est fréquente et ce d'autant plus que l'ethnie est à risque. La revue de la littérature de Kim et al. A montré qu'après une première grossesse compliquée d'un DG, le taux de récurrence variait de 30 à 84%. Les taux de récurrence dans les populations hispaniques, noires et asiatiques variaient entre 52 et 69%, celui des « minorités blanches non-hispaniques » entre 30 et 37%. Deux autres études ont par ailleurs montré qu'en cas de recours à l'insuline lors d'une précédente grossesse la probabilité de récurrence atteint 75 à 77% (Major *et al.*, 1998 ; Spong *et al.*, 1998).

Les antécédents de macrosomie ou de mort fœtale in-utero sont également classiquement rapportés comme facteurs de risque (Who, 1999).

La multiparité est souvent associée au risque de survenue de DG. Il existe des facteurs confondant comme l'âge et l'IMC maternel. En effet, les femmes à parité élevée sont souvent plus âgées et ont souvent un IMC plus élevé. Cette association est toutefois inconstante dans la littérature, il ne semble donc pas opportun de considérer ce facteur comme un facteur indépendant de DG (Galtier, 2010).

Enfin, bien que les données soient encore insuffisantes, il y aurait un risque accru de DG dans le cas de grossesses multiples notamment dizygotes, sur-risque pouvant être lié à la double placentation (Rauh-Hain *et al.*, 2009).

3.5. Syndrome des ovaires polykystiques

Nombreuses sont les études qui ont mis en évidence un risque accru de DG chez les patients présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). L'une des plus importantes, réalisée par Lo et al, analyse rétrospectivement une cohorte de plus de 90 000 femmes suivies en Californie entre 2002 et 2004. L'importance de l'effectif a permis de

réaliser une analyse multivariée montrant un risque accru de DG en cas de SOPK avec un OR ajusté à 2,44 (IC à 95% : 2,1-2,83) après ajustement sur l'âge, la parité et l'origine ethnique. Deux méta-analyses confirment ces résultats avec un OR à 2,94 (IC à 95% : 1,70-5,8) et à 2,89 (IC à 95% : 1,68-4,98) (Lo *et al.*, 2006 ; Toulis *et al.*, 2009).

3.6. Autres facteurs associés

D'autres études évoquent un lien entre faible poids de naissance et survenue ultérieure d'un diabète gestationnel avec toutefois un impact modéré.

Bien qu'encore mal expliquée, il existerait une relation entre une petite taille maternelle et le risque de développer un DG. Une étude américaine a montré qu'une femme mesurant plus de 1,70 m avait un risque de présenter un DG diminué de 60% par rapport à une femme mesurant moins de 1,60 m (Risque Relatif (RR) : 0,4 ; IC à 95% : 0,17-0,95). Cette prévalence accrue de DG chez les femmes de petite taille est observée dans différentes populations d'origine ethnique homogène. Dans l'étude de Kousta et al cette différence de taille significative est retrouvée à la fois chez les femmes d'origine européenne (différence de 2,4 cm, $p < 0,0001$) et chez les femmes d'origine Sud-Asiatique (différence de 3 cm, $p = 0,003$) (Kousta *et al.*, 2000 ; Rudra *et al.*, 2007).

3.7. Facteurs de risque modifiables de DG

❖ Surpoids et obésité

Dans la littérature, l'utilisation de l'IMC comme facteur de risque de DG est un critère constant dans les différentes études préconisant un dépistage ciblé.

Dans la Nurses'Health Study, un IMC supérieur à 25 multiplie ce risque par 2,36 (IC à 95% : 2,12-3,77) (Yeung *et al.*, 2010).

La méta-analyse de Torloni *et al.* Des études observationnelles publiées de 1977 à 2007 a évalué et quantifié le risque de DG selon l'IMC. Pour chaque augmentation de 1 kg/m², la prévalence augmentait de 0,92% (IC à 95% : 0,73-1,1). Le risque relatif de présenter un DG pour le surpoids, l'obésité modérée et l'obésité morbide était respectivement à 1,97 (IC à 95% : 1,77-2,19), à 3,01 (IC à 95% : 2,34-3,87) et à 5,55 (IC à 95% : 4,27-7,21) (Torloni *et al.*, 2009). Il existe une relation forte entre le surpoids à l'âge adulte et le risque de DG.

❖ Activité physique

La méta-analyse de Tobias *et al.* A conclu que la pratique d'une activité physique avant ou au début de la grossesse était associée à un risque plus bas de survenue d'un DG. L'OR était à

0,45 (IC à 95% : 0,28-0,75) en comparant les femmes ayant le niveau le plus élevé d'activité physique et celles ayant le niveau le plus bas (Tobias *et al.*, 2011).

Dans l'étude de Dempsey *et al.*, la pratique d'une activité de loisir dans l'année précédant la grossesse et/ou en début de grossesse était significativement associée à une diminution du risque de présenter un DG. Lorsque cette activité était présente lors des deux périodes, ce risque était davantage réduit (Dempsey *et al.*, 2004).

Il existe une relation inverse entre le niveau d'activité physique avant et pendant la grossesse et la survenue d'un diabète DG. Cette réduction de risque dépend de l'intensité et de la durée de l'exercice et est liée à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline induite par l'activité physique (Retnakaran *et al.*, 2009).

❖ Alimentation

Les études qui se sont intéressées à l'association entre l'alimentation et le risque de survenue du DG sont récentes. Certains travaux suggèrent que la consommation d'aliments riches en acides gras polyinsaturés aurait un effet protecteur sur le risque de développer un DG, les régimes alimentaires à haute teneur en acides gras saturés auraient l'effet inverse (Wang *et al.*, 2000 ; Bo *et al.*, 2001).

Une étude prospective a montré une augmentation du risque de survenue du DG en cas d'augmentation des apports lipidiques et de diminution des apports glucidiques (Saldana *et al.*, 2004).

Bien que le nombre de travaux soit limité, l'alimentation et plus précisément, la qualité des apports alimentaires seraient liée au risque de développer un DG. Un régime hypercalorique et hyperlipidique pourrait augmenter ce risque.

❖ Autres facteurs

La prise de poids maternelle au cours de la grossesse est évoquée comme facteur de risque de développer un DG. Très peu de travaux ont toutefois analysé ce paramètre de façon indépendante. Les résultats des différentes études sont discordants et ne permettent pas d'affirmer l'existence d'une association indépendante entre la prise de poids maternelle et le DG. Cependant, il paraît licite de considérer qu'une prise de poids élevée peut refléter une situation globalement à risque

Les données concernant le tabac ne sont pas en faveur d'une association avec le DG.

Les traitements par 17-OH progestérone (notamment pour la prise en charge d'une menace d'accouchement prématuré), les traitements par bêtamimétiques, les toxiques professionnels et le niveau socio-économique bien qu'évoqués, sont encore insuffisamment évalués et quantifiés pour être considérés comme associés au DG (Galtier, 2010).

4. Diagnostic et dépistage

4.1. Principes de dépistage

Il existe plusieurs arguments en faveur du dépistage du DG : L'augmentation de la morbidité maternelle et néonatale associée à l'hyperglycémie maternelle, l'existence d'un test de dépistage valide et fiable, l'efficacité démontrée de la prise en charge thérapeutique sur l'incidence des complications et le caractère acceptable des effets adverses du dépistage et de la prise en charge. Idéalement la stratégie de dépistage retenue doit permettre d'identifier les femmes à haut risque d'évènements pathologiques, les plus à même de bénéficier d'une prise en charge intensive et de préserver les autres d'une intervention excessive (Vambergue *et al.*, 2010).

Deux modalités existent pour le dépistage du DG

❖ Le dépistage systématique

L'OMS, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques recommandent le dépistage systématique du DG par la réalisation d'un test de charge en glucose à 50 g ou 75 g (OMS), chez toutes les femmes entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse. Pour les femmes à risque élevé de DG (afin de ne pas passer à côté d'un DT2 méconnu), ce dépistage devrait être précédé le plus tôt possible dès la première consultation prénatale (Lepercq et Timsit, 2003 ; Clay *et al.*, 2007 ; Mission *et al.*, 2012).

Les recommandations écossaises et anglaises préconisent un dépistage systématique du DG par la réalisation d'une glycémie à jeun ou postprandiale lors de la première consultation anténatale (et à la 28^e semaine de gestation) et la réalisation d'une mesure de la glycosurie à chaque visite. La présence d'une glycosurie doit conduire à la réalisation d'une mesure de la glycémie plasmatique. Seules les femmes, présentant une glycémie anormale à la déclaration ou lors du suivi de la grossesse (glycémie à jeun $\geq 1,0$ g/l ou glycémie $\geq 1,26$ g/l à deux heures suivant un repas), doivent bénéficier d'un test diagnostique (test d'hyperglycémie provoquée par voie orale) (Ducarme., 2008).

❖ Le dépistage ciblé

Le dépistage sélectif (ou ciblé) consiste à réaliser un test uniquement chez les patientes enceintes dites à haut risque. Les facteurs de risques de DG doivent alors être dépistés lors de la première consultation médicale. L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Ainsi que la Canadian Medical Association, recommandent le dépistage sélectif du DG entre 24 et 28 SA, alors que l'ADA, qui appelait au dépistage systématique du DG, recommande depuis 1997 le dépistage sélectif en s'appuyant sur l'étude de Naylor et ses collègues (Kautzky-Willer *et al.*, 1997 ; Naylor *et al.*, 1997).

Trois stratégies ont été définies en fonction des scores obtenus :

- Risque faible : pas de dépistage.
- Risque moyen : dépistage classique entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée.
- Haut risque: seuil de positivité plus bas au test de dépistage (1,30 g/l), après validation par le groupe témoin, les auteurs concluaient à la validité de cette stratégie de dépistage sélectif qui permettait de réduire de 34,6 % le nombre des femmes soumises à un test de dépistage, sans altérer le taux de détection (81,2 % versus 78,3 %, NS), mais en réduisant le taux de faux-positif (15,4 % versus 17,9 %, $p = 0,001$) (DANET *et al.*, 2005).

4.2. Méthodes de dépistage

❖ Teste de O 'Sullivan

Charge oral de glucose de 50g à n'importe quel moment de la journée avec un dosage de la glycémie après 1h.

- Si la glycémie $>2\text{g/l}$ diagnostique de diabète.
- Si la glycémie $>1,30\text{g/l}$, le teste est positif \Rightarrow une hyperglycémie provoquée par voie orale doit être réalisée (Bailey *et al.*, 2001).

❖ HGPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)

Charge oral de glucose 100g de chez une patiente à jeun glycémie dosées à 1h, 2h et 3h. Diagnostic de DG retenu si 2 chiffres de glycémie sont pathologique à jeun $\geq 0,95\text{g/l}$.

- 1h $\geq 1,80\text{g/l}$
- 2h $\geq 1,55\text{g/l}$
- 3h $\geq 1,40\text{g/l}$

D'après l'OMS l'organisation mondiale de la sante, si la glycémie $\geq 1,40\text{g/l}$ après 75g de glucose \Rightarrow c'est le DG.

L'étude HAPO apporte des informations sur les relations entre morbidité materno-fœtale et niveaux glycémiques de l'HGPO avec 75 g de glucose. La méthode a l'avantage d'une meilleure tolérance, d'une réduction du délai de la prise en charge et d'une meilleure observance (Metzger *et al.*, 2008).

Les caractères biologiques de diagnostic ont été établis par le comité international d'experts de l'American Diabètes Association (ADA).

Le diagnostic de diabète peut être posé de 4 façons :

- Glycémie plasmatiques $\geq 1,26$ g/l (mmol/l) après un jeûne d'au moins 8h sur deux mesures réalisé des jours différents (valeur normale 1,10 g/l).
- Et/ou glycémie plasmatiques $\geq 2,00$ g/l (11,1 mmol/l) 2h après la prise orale de 75g de glucose (valeur normale $\leq 1,4$ g/l)
- Et/ou présence des symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids ...etc.) avec glycémie ponctuelle $\geq 2,00$ g/l (11,1 mmol).
- Et/ou Hba1c $\geq 6,5$ %. (ADA, 2010).

5. Complications

Il est nécessaire de bien contrôler la glycémie plasmatiques de la femme enceinte. Si est mal équilibré et reste élevé, y a un plus grand risque pour la maman et son bébé :

5.1. Risques fœtaux

- Présenté des malformations au niveau du cœur, des reins, et de l'appareil uro-génital, du cerveau, de la moelle épinière et du squelette de l'enfant. Ce risque est faible car les anomalies de la glycorégulation sont absentes au premier trimestre de la grossesse.
- L'hyperglycémie maternelle cause une macrosomie fœtal, c'est d'avoir un bébé avec un poids plus élevée que la moyenne à la naissance (poids supérieur à 4Kg ou 9 livres).
- D'être prématuré, conséquence principale d'un hyperinsulinisme fœtal stimulé par l'hyperglycémie maternelle. L'augmentation de risque d'excès de liquide et d'hydramnios en cas de mauvais équilibre glycémique.
- D'avoir une jaunisse.
- Présenté une baisse de sucre, l'hypoglycémie qui survient dans les premiers heures/jours (en général dans les 12 heures) de vie et est d'autant plus sévère que le diabète à été mal équilibré pendant la grossesse et surtout à l'accouchement

- La cardiomyopathie hypertrophique asymétrique (épaississement du septum inter ventriculaire. Est une complication fréquente, et transitoire, traité par bêta bloquants en cas d'insuffisance cardiaque.
- De manque de calcium dans le sang à la naissance.
- D'avoir des difficultés respiratoires à la naissance liées à un retard de la maturation des poumons.
- D'avoir une anomalie de la production des globules rouges (polyglobulie ou hyper viscosité sanguine).
- De connaître une mort périnatale (Pirson *et al.*, 2016).

5.2. Risques maternels

- Le DG est associé à une incidence augmentée de l'HTA gravidique, même après ajustement sur l'indice de masse corporelle IMC.
- Les complications obstétricales peuvent laisser des séquelles, comme les déchirures périnatales et les césariennes
- A long terme, le DG est associé à une incidence accrue de syndrome métabolique, et de DT2.
- Il faut être donc particulièrement vigilant dans les situations suivantes :
- DG apparu précocement (avant 10 à 15 SA)
- Insulinothérapie nécessaire précoce et /ou à forte dose.
- Découlement de placenta (Feig *et al.*, 2018).

6. Physiologie et physiopathologie

Le métabolisme de la mère évolue au cours de la grossesse. Les modifications métaboliques qui apparaissent permettent d'assurer un apport nutritionnel et énergétique continu au fœtus malgré le caractère intermittent de la prise alimentaire. Elles sont adaptées aux besoins de la mère et de l'unité fœto-placentaire en croissance et contribuent à favoriser (Feld-Rasmussen et Mathiesen, 2011).

- La mise en réserve du glycogène et des lipides lors du premier trimestre. L'anabolisme est alors favorisé.
- La mise à disposition des substrats (glucose, acides gras, acides aminés) pour l'enfant à partir du second trimestre de grossesse. Les mécanismes de catabolisme sont facilités.

6.1. Changements physiologiques au cours de la grossesse

6.1.1. Métabolisme de base du glucose

Le glucose est le principal nutriment acheminé au fœtus via le placenta, le métabolisme glucidique maternel doit par conséquent s'adapter pour assurer les apports nécessaires. Une insulino-résistance physiologique, progressive et réversible se met en place progressivement et s'associe à un hyperinsulinisme réactionnel. Ces mécanismes sont transitoires (Catalano *et al.*, 1992).

Dans les premières semaines de la grossesse, la sensibilité à l'insuline est légèrement augmentée, la sécrétion d'insuline se majore et la consommation périphérique du glucose est accrue. De ce fait, la glycémie à jeun maternelle diminue progressivement de 10 à 15% et atteint son nadir vers la 17^e semaine de gestation. L'aptitude au stockage est alors améliorée (Catalano *et al.*, 1992).

A partir du second trimestre, un état d'insulino-résistance modéré s'installe et se majore progressivement permettant d'augmenter la disponibilité des substrats énergétiques pour le fœtus, favorisant ainsi sa croissance. Le métabolisme du glucose est donc altéré, la capacité de stockage diminue même si la sécrétion de l'insuline par le pancréas continue de s'accroître. En parallèle, la production hépatique de glucose augmente de manière importante en fin de grossesse et l'utilisation périphérique du glucose par la mère diminue progressivement (pour atteindre -30 à -70% en fin de grossesse) permettant ainsi d'optimiser la disponibilité du glucose pour le fœtus (Lain et Catalano, 2006).

Afin de bien comprendre les mécanismes complexes impliqués dans cette adaptation métabolique, nous étudierons dans un premier temps les données concernant l'insulinosécrétion chez la femme enceinte puis les mécanismes pouvant être à l'origine de l'insulino-résistance au cours de la grossesse normale (Catalano *et al.*, 1992).

6.1.2. Insulinosécrétion au cours de la grossesse

Au premier trimestre de grossesse, sous l'effet de l'imprégnation hormonale (hormones lactogènes, progestérone, œstrogènes), l'insulinosécrétion augmente. Il en résulte une légère augmentation de la réponse insulinique au glucose sans qu'il n'y ait de majoration importante de l'insulino-résistance et donc une diminution modérée de la glycémie maternelle. L'insulinémie à jeun augmente progressivement au cours de la grossesse. Les taux sont multipliés par deux entre le premier et le troisième trimestre (Catalano *et al.*, 1991).

Après les repas, l'hyperinsulinisme permet la mise en réserve rapide des nutriments. Lors d'une charge orale en glucose, les insulinémies des femmes enceintes sont plus élevées qu'en

dehors de la grossesse. Après une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse, les profils de sécrétion d'insuline diffèrent également au cours d'une grossesse : le pic précoce de sécrétion d'insuline (figure 9) est augmenté chez la femme enceinte (Bowes *et al*, 1996).

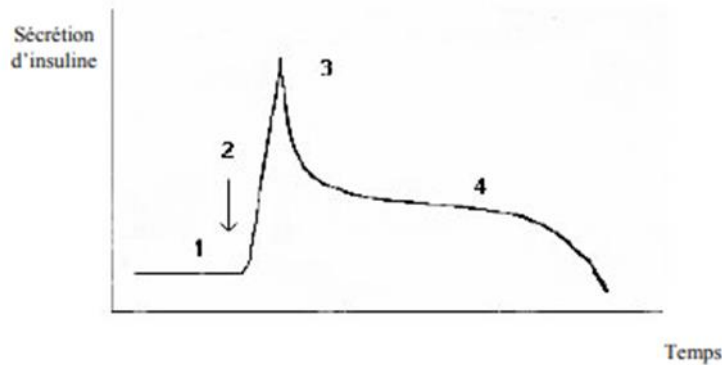


Figure 9 : Dynamique de l'insulinosécrétion en dehors de la grossesse chez la personne saine (Bowes *et al*, 1996).

- 1 : sécrétion basale (ou plateau) ;
- 2 : stimulation par glucose intraveineux ;
- 3 : pic précoce (sécrétion aiguë) ;
- 4 : seconde phase.

Pour s'adapter à cette augmentation des besoins en insuline, les îlots de Langerhans subissent des modifications. Les études chez les rongeurs sont nombreuses et mettent en évidence une augmentation de la masse cellulaire β de 3 à 5 fois à laquelle s'associe une augmentation de la sécrétion d'insuline (entre 4 et 8 fois supérieure à la sécrétion d'insuline en dehors de la grossesse). Cette hyperplasie s'explique principalement par une réplification accrue des cellules β préexistantes, mais, certaines études ont également montré la formation de nouvelles cellules β à partir de cellules précurseurs ductales ou acineuses chez les souris gestantes. Parallèlement à ce mécanisme de prolifération, le taux très faible d'apoptose et l'hypertrophie des cellules bêta existantes expliqueraient également cette augmentation de la sécrétion d'insuline (Rieck *et Kaestner*, 2012).

Chez l'Homme, très peu d'études sont disponibles. Néanmoins, elles ont permis de rapporter des données morphologiques concernant la masse cellulaire β au cours de la grossesse. Les travaux de Van Assche *et al.* ont montré, chez cinq femmes enceintes décédées au dernier trimestre de grossesse, un doublement de la masse des cellules β pancréatiques comparativement à cinq femmes « témoins » de poids et d'âge semblables.

L'étude de Butler et al. a également observé une augmentation de la masse cellulaire β pancréatique chez 18 femmes décédées au cours de leur grossesse en comparaison à 20 femmes non enceintes. Cette hyperplasie n'était alors pas associée à une augmentation de la prolifération, de la taille des cellules, ni à une modification des mécanismes d'apoptose mais à une augmentation du nombre de cellules ductales exprimant l'insuline. Cette néogénèse de cellules β à partir de cellules ductales pancréatiques serait à l'origine de l'expansion de cette masse cellulaire β au cours de la gestation humaine.

Bien que les données chez l'Homme et chez le rongeur soient discordantes, l'expansion compensatoire et physiologique de la masse cellulaire β est présente dans les deux populations même si ce phénomène est moins marqué chez l'Homme. Du fait du nombre d'études encore restreint chez l'être humain, les données concernant les mécanismes à l'origine de cette adaptation restent à confirmer (Butler *et al.*, 2012).

Une étude danoise récente a montré que la réponse post-prandiale de glucagonlike peptide-1 (GLP-1) au cours de la grossesse tendait à diminuer. Valsamakis et al. ont observé une augmentation de la sécrétion à jeun de GLP-1 entre les second et troisième trimestres de la grossesse qui pourrait être impliquée dans les mécanismes de compensation de l'insulinorésistance induits par la grossesse. Les données sont encore peu nombreuses, toutefois, l'action des incrétines et en particulier du GLP-1 serait modifiée chez la femme enceinte (Bonde *et al.*, 2013).

La dégradation de l'insuline se fait essentiellement au niveau hépatique, la dégradation placentaire étant trop faible pour être prise en compte. Chez la femme enceinte, on observe une réduction de l'extraction insulinaire hépatique. Cette donnée est également considérée comme un phénomène d'adaptation à l'insulinorésistance permettant d'augmenter la disponibilité de l'insuline en périphérie (Bowes *et al.*, 1996).

Par ailleurs, la mise en place progressive de cette hyperinsulinémie au cours du premier trimestre de grossesse favorise la lipogénèse et donc le stockage des graisses. Enfin, notons que le placenta étant imperméable à l'insuline, la production fœtale de cette hormone débute très tôt lors de la gestation, autour de la 14^e semaine. Cette hormone assure un rôle de facteur de croissance pour le fœtus.

L'hyperinsulinisme est donc réactionnel, réversible et prédomine en situation postprandiale. Il permet le maintien d'une glycémie normale

6.1.3. Insulinorésistance au cours de la grossesse

L'insulinorésistance au cours de la grossesse est un mécanisme physiologique, progressif et réversible. Elle s'installe à partir du second trimestre. Au niveau hépatique et musculaire, elle permet l'épargne du glucose qui sera alors davantage disponible pour le fœtus. Parallèlement, l'insulinorésistance périphérique induit une lipolyse facilitant également la disponibilité des acides gras pour le fœtus (Lain et Catalano, 2006).

Un certain nombre d'études s'est intéressé à l'évolution de la sensibilité à l'insuline au cours de la grossesse. La réduction de l'insulinosensibilité est observée dès la 14^e semaine de gestation pour atteindre entre -50 et -60% au troisième trimestre. Si l'implication des facteurs hormonaux dans la modulation insulinique au cours de la grossesse est aujourd'hui bien connue, d'autres mécanismes interviennent dans le développement de cette insulinorésistance mais sont encore mal définis (Lain et Catalano, 2006).

6.1.3.1. Rôle du récepteur à l'insuline

Les études concernant l'implication de la liaison de l'insuline à son récepteur dans les mécanismes d'insulinorésistance pendant la grossesse sont contradictoires. Certaines d'entre elles ont montré que cette liaison était diminuée, d'autres qu'elle était inchangée ou augmentée (Bouglé et Annane, 2009).

Cette liaison est soumise aux variations hormonales au niveau de l'adipocyte notamment : l'œstradiol accroît cette liaison, la progestérone pourrait l'augmenter ou la diminuer et la prolactine la diminue (Bouglé et Annane, 2009).

Toutefois, les troubles de l'affinité de l'insuline pour son récepteur ne semblent pas permettre d'expliquer les mécanismes de l'insulinorésistance (Bouglé et Annane, 2009).

Anomalies post-récepteur

Le récepteur à l'insuline possède une activité tyrosine kinase au niveau de ses deux sous-unités transmembranaires. La liaison de l'insuline à son récepteur stimule l'activité tyrosine kinase intrinsèque permettant l'activation de cascades de signaux intracellulaires (figure 10) (Bouglé et Annane, 2009).

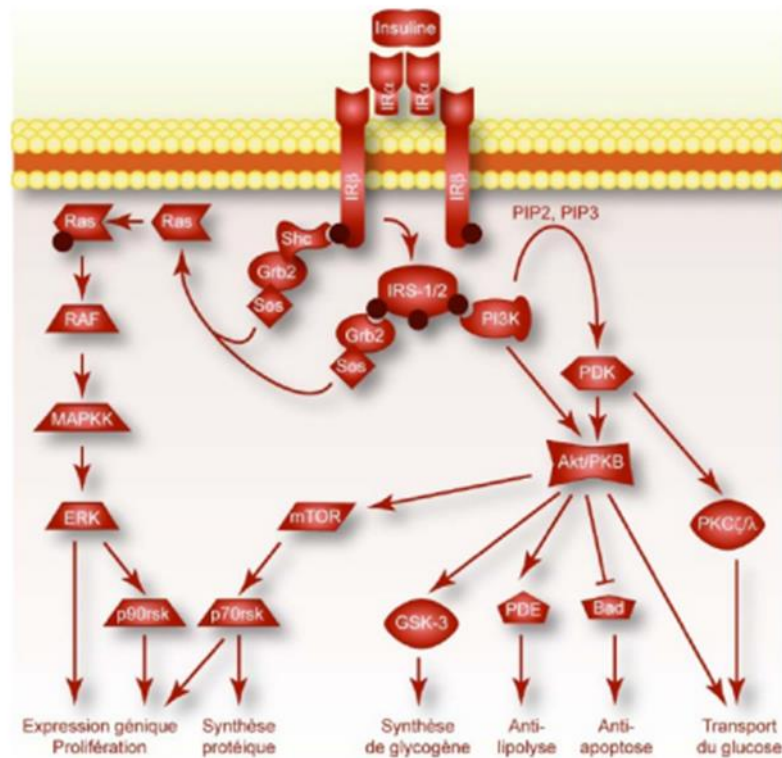


Figure 10 : Les principales voies de signalisations initiées par l'insuline (Capeau, 2003).

Des études réalisées chez le rat ont mis en évidence une diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline dans le foie au cours de la gestation. Chez l'Homme, Friedman et al. ont rapporté une diminution de cette enzyme au niveau de muscle squelettique chez des femmes enceintes obèses (comparativement à des femmes non enceintes, appariées sur l'IMC) (Yamashita *et al*, 2000).

Une diminution de l'expression d'IRS1 dans le foie et le muscle de rats en cours de gestation a été mise en évidence et serait à l'origine d'une réduction de l'association entre IRS1 et la PI3-kinase. La phosphorylation d'IRS1 y serait également réduite. Chez l'homme, l'étude de Yamashita et al. a mis en évidence une diminution du taux d'IRS1 de 22% dans le muscle squelettique au cours de la grossesse. Les différents travaux s'accordent davantage sur un mécanisme post-récepteur (Yamashita *et al*, 2000).

6.1.3.2. Anomalies de l'action périphérique de l'insuline

Une possible anomalie au niveau du transport du glucose a été évoquée. Une diminution significative de la concentration du transporteur de glucose insulino-dépendant GLUT4, a été mise en évidence dans l'étude d'Okuna et al, dans le tissu adipeux des femmes enceintes comparativement à des femmes non-enceintes. Concernant l'action hépatocytaire, la

stimulation par l'insuline de la pénétration du glucose dans l'hépatocyte n'est pas différente chez le rat en cours de gestation ou non (Okuna *et al.*, 1995).

Toutefois, une étude réalisée chez le lapin en cours de gestation met en évidence une diminution de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique de glucose par rapport au lapin non gestant. Ces données n'ont néanmoins pas été confirmées chez l'Homme (Okuna *et al.*, 1995).

Enfin, au niveau musculaire, il y aurait une diminution de la glycolyse dans le tissu musculaire de la femme enceinte par diminution de l'activité de kinases (Okuna *et al.*, 1995).

6.1.4. Autres facteurs favorisant l'insulinorésistance

❖ Les hormones maternelles

La production des hormones au cours de la grossesse débute avec l'implantation du trophoblaste (figure 11).

Les hormones lactogènes (prolactine, hormone lactogène placentaire et hormone chorionique somatotrope) sont considérées comme des facteurs dominants dans la mise en place de l'insulinorésistance maternelle. Des essais cliniques ont montré que des taux sériques de prolactine élevés ou des infusions d'hormone lactogène placentaire chez l'humain conduisent à un état de résistance à l'insuline et à une hyperinsulinémie (Newbern et Freemark, 2011).

Les œstrogènes sont également augmentés chez la femme enceinte. Ils proviennent à la fois de la sécrétion placentaire et de l'aromatisation des androgènes du fœtus. Ils s'élèvent à partir du 35^e jour de gestation. La nature de l'implication des œstrogènes est discutée. Les effets seraient toutefois minimes (Newbern et Freemark, 2011).

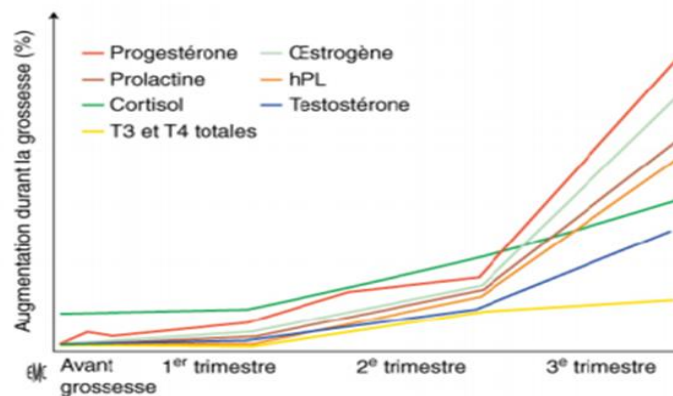


Figure 11 : Les modifications hormonales influençant l'équilibre glycémique pendant la grossesse (Vérier-Mine *et al.*, 2012).

La progestérone dont la concentration s'élève au soixante-cinquième jour de la grossesse a un effet direct sur le métabolisme glucidique. Elle est à l'origine d'une diminution de la tolérance au glucose en réduisant la capacité de l'insuline à inhiber la production hépatique de glucose (Nelson *et al.*, 1994).

Le cortisol qui est l'hormone la plus diabétogène, voit sa concentration augmenter pendant la grossesse. En fin de grossesse, la cortisolémie est deux fois et demie plus élevée qu'avant.

❖ Les adipokines

La leptine est une hormone satiétogène produite par le tissu adipeux. Cependant, au cours de la grossesse, de nombreux travaux ont suggéré une production placentaire dominante avec une augmentation de la leptinémie d'environ 30% au premier trimestre même avant toute prise pondérale. Toutefois, malgré cette élévation des taux plasmatiques de leptine, la prise alimentaire augmente également. Un état de résistance à la leptine pourrait s'installer pendant la grossesse. Des travaux réalisés chez des rats en gestation ont mis en évidence une diminution d'expression des récepteurs à la leptine au niveau du noyau hypothalamique ventromédian, siège de régulation de la satiété. Cette résistance centrale participerait à la mise en place de l'insulinorésistance (Lepercq *et al.*, 2007).

Bien que le mécanisme exact soit discuté, les études s'accordent quant à la perte d'action de l'adiponectine pendant la grossesse à l'origine d'une régulation négative de l'insuline sur son récepteur favorisant ainsi la résistance à l'insuline (D'Ippolito *et al.*, 2012).

Enfin, la résistine dont les taux augmentent à partir du second trimestre de grossesse pourrait constituer un autre facteur impliqué dans l'installation de l'insulinorésistance (D'Ippolito *et al.*, 2012).

❖ Les cytokines

Plus récemment, le rôle du TNF- α , Tumor Necrosis Factor, dans l'instauration de l'insulinorésistance a été évoqué. La sécrétion de cette cytokine pro-inflammatoire pendant la grossesse provient des adipocytes et plus majoritairement du placenta. L'augmentation des niveaux circulants de TNF- α chez les femmes enceintes pourrait être un facteur déterminant dans la mise en place de la résistance à l'insuline notamment par son effet répressur sur la sécrétion et l'expression de l'adiponectine. Kirwan *et al.* ont montré qu'il existait, au troisième trimestre de grossesse, une corrélation négative entre les taux circulants de TNF- α et la sensibilité à l'insuline. Il participerait également à l'altération de la voie de signalisation insulinique intracellulaire dans les tissus cibles périphériques par le biais d'une diminution de

la phosphorylation des molécules IRS. Enfin, il exerce un rôle inhibiteur de translocation de la protéine de transport du glucose GLUT4 (Kirwan *et al.*, 2002).

6.2. Physiopathologie du DG

Le DG résulte de deux facteurs : une insulino-résistance accentuée pouvant même préexister à la grossesse et une sécrétion insulino-réactionnelle insuffisante. Cette dernière serait l'élément majeur du déclenchement de cette pathologie (Plows *et al.*, 2018).

6.2.1. Modifications de la sensibilité à l'insuline

Comme nous venons de l'étudier, la sensibilité à l'insuline est diminuée au cours de la grossesse normale. Au cours du DG, l'insulino-résistance apparaît un peu plus rapidement qu'au cours d'une grossesse normale mais n'est pas plus importante en fin de grossesse que lors d'une grossesse sans diabète (Buchanan *et al.*, 1990).

Les études de Catalano *et al.* ont observé une diminution de l'insulino-sensibilité dans les mêmes proportions chez des femmes enceintes avec une tolérance glucidique normale et chez celles présentant un DG. Toutefois dans la seconde étude, la consommation de glucose par le muscle et l'insulino-sensibilité au niveau hépatique étaient légèrement diminuées, en fin de grossesse, dans le groupe de femmes présentant un DG. Pour certains auteurs, la diminution de l'insulino-sensibilité ne serait pas significativement différente chez les femmes enceintes présentant un DG ou non (Catalano *et al.*, 1993).

D'autres auteurs ont montré des résultats différents. Ont mis en évidence une différence significative ($p < 0,05$) entre la réduction de l'insulino-sensibilité chez les patientes présentant un DG (réduction de 84% par rapport à un groupe de femmes minces non enceintes) et la réduction de cette insulino-sensibilité chez les patientes enceintes ne présentant pas de DG (réduction de 66%) (Kautzky-Willer *et al.*, 1997).

Certaines études ont observé, chez des patients insulino-résistants, une surexpression de la différenciation de la glycoprotéine PC-1. Cette glycoprotéine inhiberait l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline, *in vitro*. Or, au cours de la grossesse, le taux de PC-1 dans le muscle squelettique est significativement plus élevé que chez la femme non enceinte. Une étude a mis en évidence un contenu en PC-1 augmenté de 63% dans le groupe de patientes présentant un DG comparativement aux patientes enceintes non diabétiques et de 206% lorsque l'on compare ces taux chez les patientes non enceintes (Shao *et al.*, 2000).

Ces différences étaient significatives. Cette glycoprotéine pourrait donc contribuer à l'augmentation de l'insulinorésistance par l'intermédiaire d'une diminution de l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline (Shao *et al.*, 2000).

Comme nous l'avons vu, au niveau musculaire, les taux d'IRS1 étaient diminués de 22% en fin de grossesse, cette diminution passait à 44% en cas de DG (Yamashita *et al.*, 2000).

Garvey *et al.* ont montré une réduction du contenu cellulaire en transporteur du glucose GLUT4 en cas de DG avec notamment des perturbations de la translocation de ces transporteurs vers la membrane cytoplasmique. Ces données sont confirmées par d'autres études (Garvey *et al.*, 1993).

Si la résistance à l'insuline est plus prononcée chez les patientes présentant un DG, c'est l'incapacité des mécanismes compensatoires (c'est-à-dire l'hypersécrétion insulinique réactionnelle) à s'adapter à l'insulinorésistance de la grossesse qui serait davantage responsable du développement de la maladie (Yamashita *et al.*, 2000).

6.2.2. Insulinosécrétion

La déficience des mécanismes compensatoires à l'insulinorésistance induite par la grossesse est à l'origine d'un défaut d'ajustement de la sécrétion insulinique et donc d'un DG. Les études concernant les anomalies de l'insulinosécrétion sont contradictoires, certaines ont montré une diminution de l'insulinémie à jeun, d'autres une augmentation (Bowes *et al.*, 1996).

Toutefois, il existerait des différences significatives dans la dynamique de l'insulinosécrétion. Dans l'étude de Bowes *et al.*, la première phase de sécrétion insulinique après une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse, est moins élevée en cas de DG que lors d'une grossesse normale. Cette différence porte également de façon moins significative sur la seconde phase. Une diminution de la sensibilité des cellules β au glucose en serait à l'origine (Bowes *et al.*, 1996).

Après une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), les patientes présentant un DG ont un pic plasmatique d'insuline retardé par rapport aux patientes n'ayant pas de DG. Lenconi *et al.* confirment la diminution du pic précoce de sécrétion d'insuline lors de l'HGPO mais montre également une réduction de la sécrétion de GLP1 chez les femmes présentant un diabète gestationnel par rapport aux femmes ayant une tolérance glucidique normale. Dans l'étude de Bonde *et al.*, la diminution de la sécrétion de GLP1 en post-prandial était plus

prononcée et significative chez les patientes qui développaient un DG (Lencioni *et al.*, 2011 ; Bonde *et al.*, 2013).

Par ailleurs, une mutation du gène de la glucokinase, enzyme exprimée dans les cellules β et dans les hépatocytes, impliquée dans les mécanismes d'insulinosécrétion, est retrouvée, dans certaines études, chez les femmes présentant un DG. Cette association est toutefois inconstante (Vambergue *et al.*, 2002).

D'autres travaux ont montré une élévation de la pro-insulinémie chez les femmes enceintes présentant un DG. Il est supposé qu'il existerait une diminution de la maturation de la pro-insuline. Ce facteur serait prédictif de la détérioration de l'équilibre glycémique en fin de grossesse (Vambergue *et al.*, 2002).

Enfin, ce défaut de sécrétion d'insuline est lié à l'incapacité des cellules β à s'accroître en nombre et à sécréter davantage d'insuline (Catalano *et al.*, 1993).

Cette incapacité à compenser l'insulinorésistance reflète des altérations intrinsèques aux cellules β . Or, dans le DG comme dans le DT2, l'intolérance au glucose se développe dès que la sécrétion d'insuline par les cellules β n'est plus suffisante pour compenser l'insulinorésistance. Pour cette raison, de nombreux auteurs considèrent que le DG représente une étape précoce de l'histoire naturelle du DT2 (Buchanan, 2001).

Alors le DG est le résultat d'un dysfonctionnement cellulaire sur fond de résistance chronique à l'insuline pendant la grossesse. Par conséquent, la déficience cellulaire et la résistance tissulaire à l'insuline représentent toutes deux des éléments essentiels de la physiopathologie du DG. Dans la plupart des cas, ces déficiences existent avant la grossesse et peuvent être progressif - représentant un risque accru de DT2 après la grossesse. Un certain nombre d'organes et de systèmes supplémentaires contribuent au DG ou en sont affectés. Il s'agit notamment du cerveau, le tissu adipeux, le foie, les muscles et le placenta (Homko *et al.*, 2001).

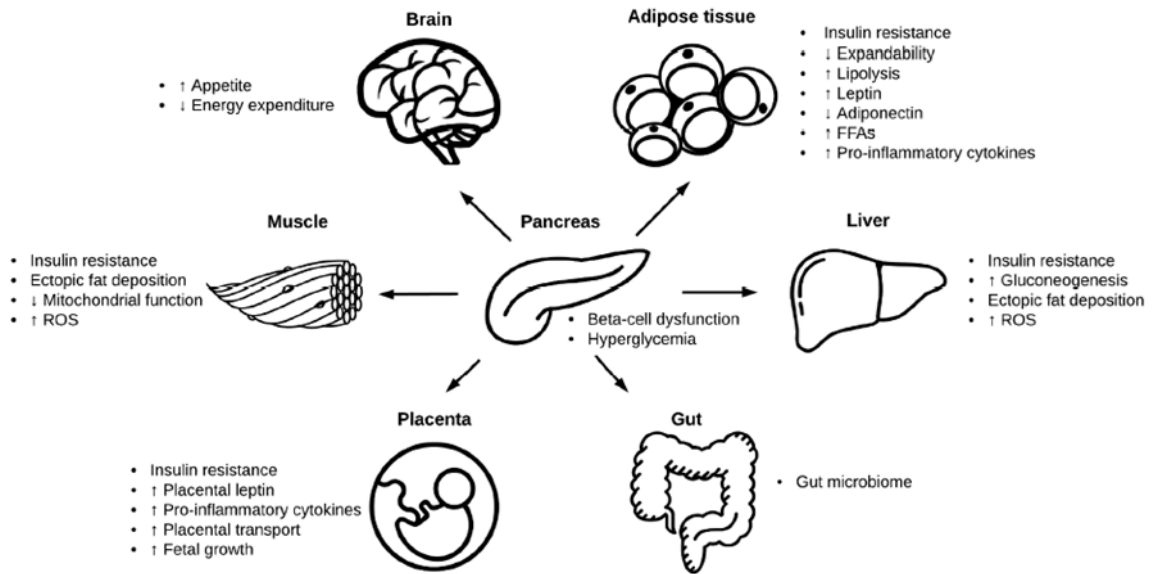


Figure 12 : Organes impliqués dans la physiopathologie du DG (Plows *et al.*, 2018).

7. Génétique du DG

La régulation et le maintien du métabolisme glucido. -lipidique normal résultent d'interaction complexe entre de nombreux organes et tissus, sous la dépendance de facteurs génétiques et environnementaux, influencent un grand nombre de traits intermédiaires tels que la masse des cellules bêta endocrines, la sécrétion et l'action de l'insuline, la distribution du tissu adipeux, et l'indice de masse corporelle (IMC).

7.1. Causes génétiques de diabète

7.1.1. Mutation dans les gènes des Facteurs de transcriptions : HNF1A et HNF4A

Malgré l'expression des facteurs de transcription HNF1A et HNF4A au cours de l'embryogenèse, leur absence ne provoque pas de malformations structurales du pancréas et le diabète se manifeste surtout pendant l'adolescence ou à l'âge adulte (Pontoglio, 2014).

La protéine de HNF1A homodimérise ou hétérodimérise avec HNF1B. L'hyperglycémie progressive caractérise ce diabète. Le phénotype est variable, plusieurs facteurs influençant le phénotype ont été identifiés. Par exemple, la présence de diabète maternel pendant la grossesse conduit à une manifestation du diabète en moyenne 10 ans plus tôt chez la progéniture. Malgré un profil lipidique favorable, un risque accru de complications vasculaires est présent (Pontoglio, 2014).

Les sujets présentant des mutations de HNF4A et HNF1A peuvent présenter un double phénotype, une hypoglycémie hyperinsulinémique à la naissance et un diabète de nombreuses

années plus tard. Ce phénotype double peut être expliqué par différentes cibles de HNF4A et HNF1A au fil du temps menant à l'hyper insulinémie fœtale et périnatale et l'hypo insulinémie chez les adolescents. En plus, un épuisement progressif de la cellule bêta peut également contribuer à l'apparition du diabète plus tard. Un enregistrement du glucose en continu montre bien les élévations du glucose après les repas. L'importance de ce diagnostic repose sur le traitement, car ces deux formes de diabètes répondent particulièrement bien aux sulfonylurées et aux glinides⁶). Ce traitement contourne le défaut fonctionnel des cellules bêta en agissant en aval du défaut génétique, suscitant la sécrétion d'insuline. Les glinides ont l'avantage de provoquer moins d'hypoglycémies par rapport aux sulfonylurées (Pontoglio, 2014).

7.1.2. Diabète lié au Canal potassique et gène de l'insuline

Les mutations des gènes INS, ABCC8, KCNJ11, représentent des causes fréquentes de diabète néonatal. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 9 semaines, généralement lié à une acidocétose. Plus de 80 % des mutations sont de novo. Le spectre phénotypique est assez large, car certains membres de la famille portant la même mutation ont un diabète débutant vers l'âge de 30 ans seulement (Busiah *et al.*, 2009).

Toutes les mutations des gènes KCNJ11 et ABCC8, qui codent pour les sous-unités du canal K-ATP, modifient la fonction du canal K-ATP, et, par conséquent, la sécrétion d'insuline. Les mutations sévères qui mènent à un gain de fonction provoquent un diabète néonatal permanent (Busiah *et al.*, 2009).

7.1.3. Diabète mono génique auto-immune

Les diabètes mono géniques auto-immuns sont très rares. Le premier gène associé à une maladie auto-immune systémique, est le gène AIRE. Ce gène est localisé sur le bras long de chromosome 21 dans la position 22.3, codant la protéine de régulation auto-immune. Les mutations dans ce gène mènent à la polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (APS1). Il s'agit d'une maladie génétique à début juvénile, associant une candidose cutanéomuqueuse chronique, une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénale d'origine auto-immune. L'insuffisance ovarienne, le diabète auto-immun, la thyroïdite auto-immune et l'hypophysite lymphocytaire sont plus rares. D'autres atteintes auto-immunes (Dirlewanger *et al.*, 2008).

7.2. Gènes liés à la régulation de la glycémie

Les études génétiques ont montrées de nombreux gènes qui participent à la régulation glycémique (Tableau 7) (Fajans *et al.*, 2001).

Tableau 7 : Les gènes impliqués dans la régulation de la glycémie (Fajans *et al.*, 2001).

Le gène	La protéine
GCK	La Glucokinase
HNF1A	Hépatocyte nuclear factor-1alpha
HNF4A	Hépatocyte nuclear factor-4alpha
HNF1B	Hépatocyte nuclear factor-1beta
ABCC8	Sous-unité (SUR1) du canal potassique ATP-dépendent pancréatique.
KCNJ11	Sous-unité (Kir6, 2) du canal potassique ATP-dépendent pancréatique.
INS	Code pour l'insuline
PDX1	Pancréas /duodénum homeobox protéine.
NeuroD1	Neurogenic différenciation factor 1.

7.2.1. Famille des gènes *HFN*

❖ Le gène HNF1A (hépatocyte nucléaire factor -1alpha) (LFB1, TCF1)

Il code pour HNF1A, est un facteur de transcription essentiel pour la réponse sécrétoire d'insuline stimulée par le glucose ; régule également l'absorption du glucose rénal, en cas de diminution de la fonction de HNF1A une glycosurie est apparaît. Le gène HFN1A s'attache à une région spécifique dans le génome pour contrôler l'activité et l'expression de certains gènes comme ceux qu'ont responsable dans le développement de foie se trouve dans la pluparts des tissus et organes, plus particulièrement dans le pancréas et le foie (Horikawa *et al.*, 1997).

La régulation d'activité des gènes par le HNF1A résulte le bon développement des cellules bêta pancréatique (Horikawa *et al.*, 1997).

La structure de ce gène inclus des régions très importantes qui s'aident à sortir de sa fonction l'une de ces régions appelée domaine de dimerisation. Cette région permis à la protéine HNF1A de se réagir avec d'autres protéines dont la structure est similaire, forme une protéine dimère dont la fonction est un facteur de transcription, une autres région connue ADN binding domaine qui permis à la protéine dimère de contrôlée l'activité des gènes (Figure 13) (Vaxillaire *et al.*, 1999).

Une mutation dans le gène HNF1A produit le diabète de MODY, cette mutation nommée HNF1A-MODY (ou bien MODY3), elle est localisée sur l'un des copies de génome de la cellule, résulte de la production d'une altération de la protéine HNF1A, et donc cette dernière perdre sa fonction (Vaxillaire *et al.*, 1999).

Quelques changements inhibant la capacité de la protéine HNF1A de formé la protéine dimère, ainsi que leur interaction avec l'ADN, et inhibant le contrôle des gènes en inhibant l'attachement de facture de transcription avec l'ADN ces changements change l'activité de ce gène dans la cellule qui détruit le développement et la fonction des cellules bêta, qui seras incapable de produire l'insuline, et donc l'incapacité de réglé la glycémie sanguine. Cette augmentation de sucre dans le sang c'est l'un des signes et des symptômes de MODY (Vaxillaire *et al.*, 1999).

Rarement, des individus avec une mutation HNF1A-MODY développe un ou plusieurs cancer du tumore appelée dénommât hépatocellulaire, chez ces individus une mutation s'effectue sur la deuxième copie de gène HNF1A dans les cellules de foie, cette seconde est une mutation somatique (Vaxillaire *et al.*, 1995).

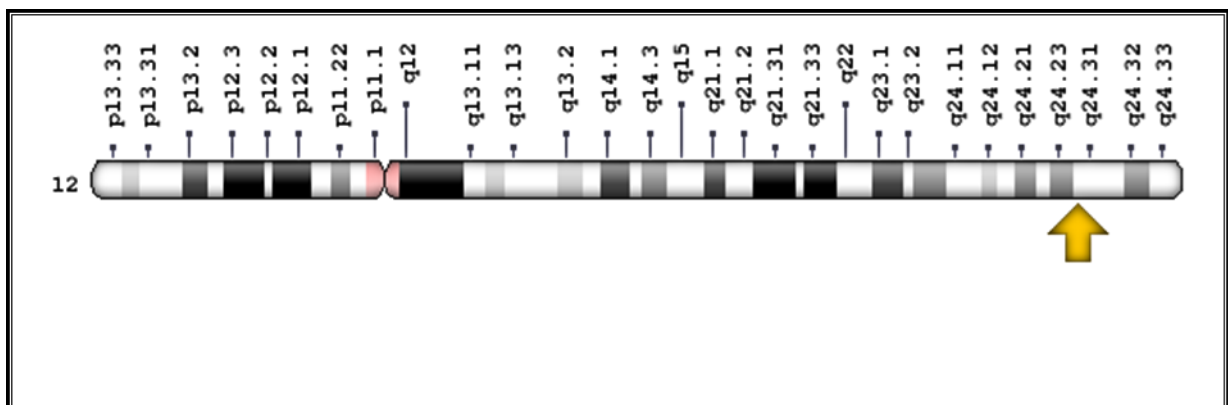


Figure 13 : Localisation de gène HNF1A sur le chromosome 12 (Vaxillaire *et al.*, 1995).

❖ Le gène *HNF4A*

A la fin du développement du pancréas, HNF4A est exprimée dans tous les types de cellules pancréatiques endocrines, ainsi des mutations dans HNF4A affectent la fonction de l'ensemble des îlots de Langerhans et ne se limitent pas à la cellule bêta. Des études cliniques ont montré une diminution concomitante de la sécrétion d'insuline, de glucagon, de Polypeptide Pancréatique (PP), et de l'amylène chez des personnes avec des mutations HNF4. HNF4A agit principalement en tant qu'homodimère et se lie au promoteur de HNF1B et *HNF1A* (Yamazata *et al.*, 1996).

Le HNF4A, localise sur le bras long de chromosome 20 dans la position 13.12, donc 20q13.12. (NCBI) (Figure 14)

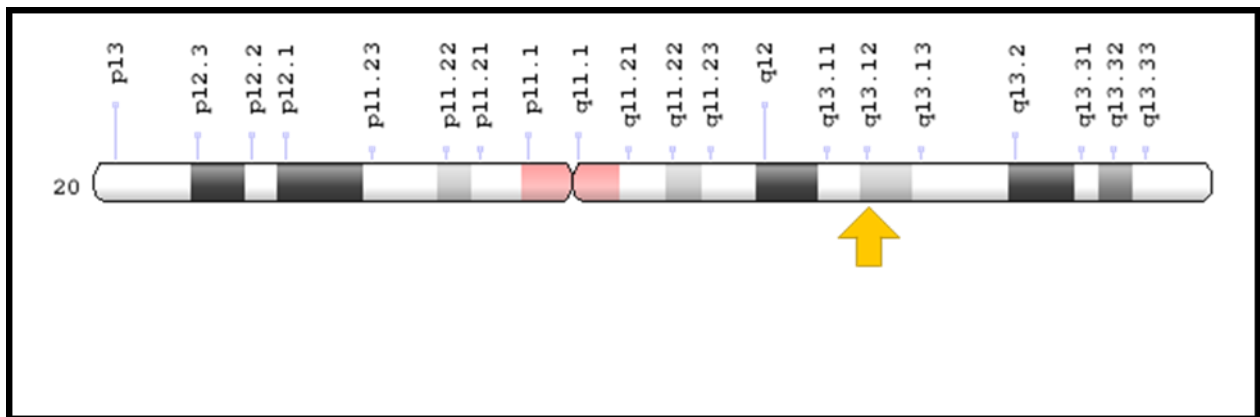


Figure 14 : Localisation de gène HNF4A sur le chromosome 20 (NCBI).

Le gène HNF4A composé de 13 exons et contient 2 promoteurs P1 et P2 qui conduisent à plusieurs variants (HNF4A1 –HNF4A9) selon les domaines variables A /B et F (Harries *et al.*, 2008).

Ces deux promoteurs P1 (HNF4A1- HNF4A6) et P2 (HNF4A7-HNF4A9), et ont des protéines qui contrôlent la plupart des gènes.

Le HNF4A consiste de 6 domaines structuraux nommés de A-F responsables de fonctions spécifiques : un domaine d'activation N-terminal (AF-1, domaine A/B) ; un domaine de zinc qui aide le domaine ADN-binding (DBD ; domaine C), ce dernier est conservé entre les NRs ; un domaine de liaison (LBD ; domaine E) ; et un domaine C-terminal dont la fonction est homodimère et active le AF-2, et finalement une région répressrice qui inhibe l'entrée des coactivateurs de AF-2. Le DBD contient 2 index de zinc, et 12 alpha hélice pour former un pont hydrophobe pour le ligand (Figure 15) (Duda *et al.*, 2004).

Le HNF4A lie un élément de la régulation d'ADN comme un homodimère. Le domaine E joue un rôle dans la prévention de la hétérodimerisation avec les NRs comme le PXR ou PAR (Bogan *et al.*, 2000).

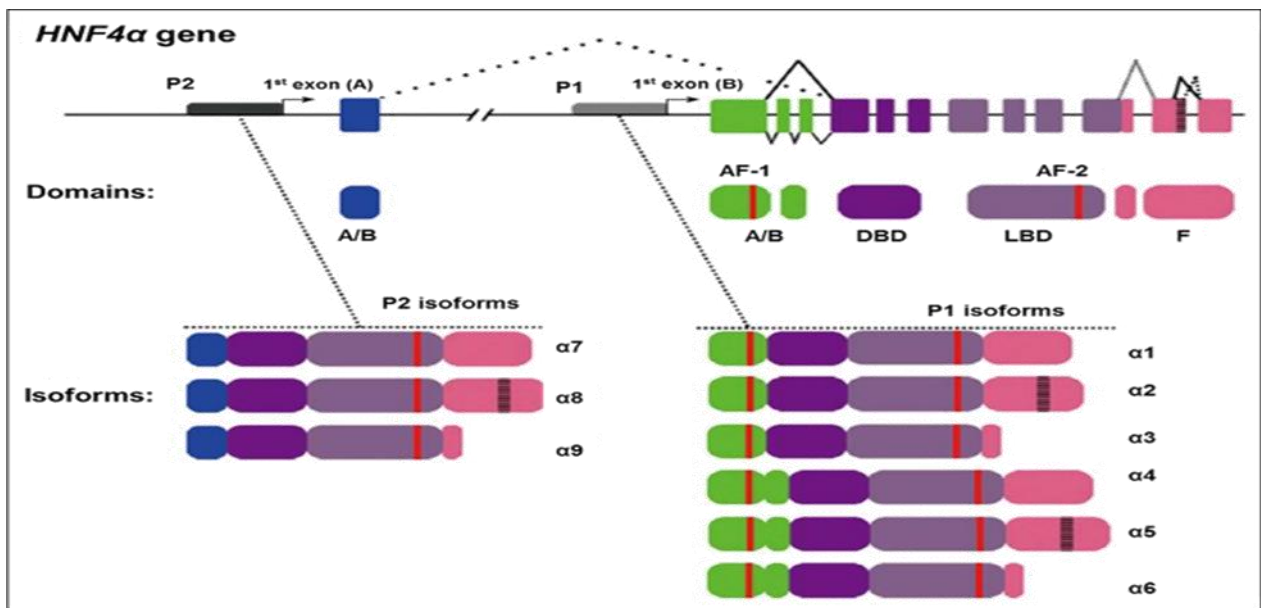


Figure 15 : La disposition des domaines et d'isoformes de gène *HNF4A* (Harries *et al.*, 2008).

Chez l'être humaine plusieurs isomères et propose pour avoir des rôles physiologiques différentes dans le développement et la régulation des gènes de la transcription. Le HNF4A1 et 2, isomères de promoteur P1 exprimé dans le foie, les intestines. Le HNF4A3 et 4 avoir une expression dans le foie humaine ; et l'expression de HNF4A 7 et 8 se fait dans le foie du fœtus et le pancréas adulte (Fajans *et al.*, 2001).

Le HNF4A est un important régulateur d'un effet très fort sur le développement d'endoderme, les organes de différenciation, ainsi que le métabolisme (Fajans *et al.*, 2001).

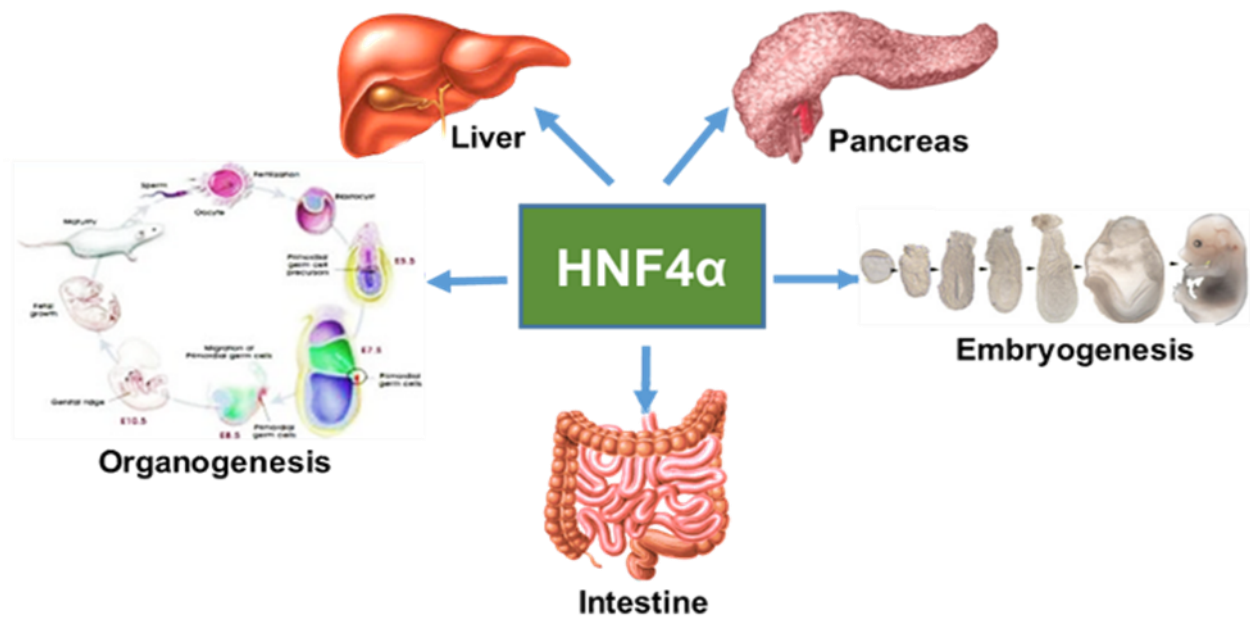


Figure 16 : les fonctions régulent par le gène HNF4A (Tunçer et Banerjee, 2016).

Trois mutations effectuées sur le HNF4A sont identifiées (D126Y ; D126H ; R154Q) ; 13 signaux de polymorphismes nucléotidiques (SNPs) dans le promoteur P2, trois d'entre elles identifiées dans l'Inde sont associées au DT2. Une délétion de 7pb dans Sp1 de promoteur P1 identifiée chez des DT2 néphropathies (Tunçer et Banerjee, 2016).

Une mutation dans les régions codantes de gène HNF4A directement impliquée un MODY1 dans des populations déférentes. Deux mutations de délétions (F75fsdelT et K99fsdelAA) produisent la perte d'une partie de domaine l'index de zinc qui est essentiel pour la liaison de l'ADN. Une mutation d'insertion, V328ins, localisée dans le LBD, due pour améliorer la conservation de l'organisation structurelle de la protéine. R154X et Q268X sont des mutations non-sens intervenant dans le domaine de liaison de l'ADN, et d'autres mutations comme R127W et E276Q, G115S, R244Q (50), R324H, IVS5-2delA, sont toutes responsables de MODY1 (Pearson *et al.*, 2007).

Une déficience de HNF4A produit l'hyperinsulinisme familial, c'est une forme de diabète de diffusion sensible de l'hyperinsulinisme (DHI) caractérisé par une macrosomie, et une hyperglycémie hyperinsulinémique (HH). La transmission est dominante avec une pénétrance variable (Pearson *et al.*, 2007).

❖ Le gène HNF1B homeobox B

Code pour la protéine nommée hépatocyte nucléaire factor-1 beta (HNF-1 β) qu'est essentiel pour la maturation de la cellule bêta pancréatique. Il est situé sur la position 12 de bras long de chromosome 17 écrit 17q12, la localisation moléculaire, ce gène s'attache à des régions spécifiques dans l'ADN pour réguler l'activité des autres gènes (Figure 17). La protéine se trouve dans plusieurs organes et tissus et joue un rôle dans leurs développements plus particulièrement le développement et la fonction de la cellule bêta pancréatique qui produit l'insuline pour la régulation de la glycémie (Nishigiri *et al.*, 1998).

Le premier rapport impliquant le facteur de transcription HNF1B a été publié en 1997, lorsque Horikawa a identifié deux familles japonaises atteintes de diabète associé à une polykystose rénale avec des mutations hétérozygotes dans HNF1B. Le syndrome de kystes rénaux associés au diabète est maintenant appelé RCAD (rénal cysts and diabètes syndrome), qui comprend parfois aussi des anomalies de l'appareil génital. Les défauts dans HNF1B peuvent aussi conduire au diabète néonatal avec des reins dysplasiques. L'analyse histopathologique d'un fœtus atteint a montré un pancréas hypoplasique, des îlots de Langerhans désorganisés avec une diminution de cellule bêta. Il n'y a pas de différences phénotypiques entre de grandes délétions, des réarrangements génomiques, ou des mutations ponctuelles dans HNF1B. Sa fréquence parmi les diabètes mono géniques est d'environ 6 %, une insulinothérapie est nécessaire dans environ 67% (Nishigiri *et al.*, 1998).

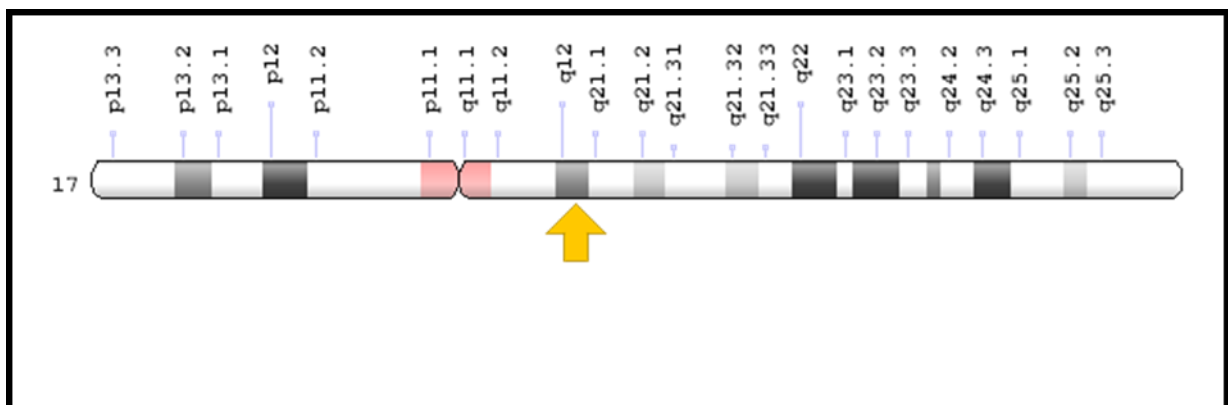


Figure 17 : la localisation de gène HNF1B sur le chromosome 17 (NCBI).

Une mutation dans le gène HNF1B conduit à un diabète plus fréquent de type MODY (maturity-onset diabètes of the Young connue aussi HNF1B-MODY ou MODY5) par le syndrome de deletion17q12 est due à une délétion d'une petite partie de chromosome 17 (Nishigiri *et al.*, 1998).

Le changement dans ce gène diminue la quantité des protéines HNF1B fonctionnelles. Cette diminution perturbe l'activité de gène qui s'interprète par un mal développement et /ou fonction de certains tissus et organes. Dans le pancréas ces changements inhibent la fonction des cellules bêta ; qui résulte l'absence de la production d'insuline donc l'élévation de la glycémie sanguine (Nishigiri *et al.*, 1998).

La partie délétée de chromosome 17 localisée au niveau de bras long de ce chromosome dans la position 12, cette région contient 15 gènes inclus le HNF1B. La délétion de cette région résulte d'une perte d'une copie de gène HNF1B dans une cellule qui conduit à une diminution de la quantité de la protéine HNF1B (Pearson *et al.*, 2007).

7.2.2. Autres gènes

❖ Le gène **KCNJ11**

C'est un gène qui code pour une partie de la sous-unité de canal ATP sensible au potassium (K-ATP). Le canal K-ATP contient huit sous-unités, dans lesquelles quatre sont produites par le gène KCNJ11, qui se trouve dans les cellules bêta pancréatiques, et les autres par un autre gène appelé ABCC8 (Bonfond *et al.*, 2012).

❖ Le gène **ABCC8 (ABC36, MRP8, SUR, SUR1, TNDM2)**

Le gène ABCC8 code pour la protéine SUR1 (sulfonyleurée récepteur 1), sa localisation cytogénétique est 11p15.1.

La SUR1 est l'une des sous-unités de canal ATP sensible de potassium (K-ATP) qui se trouve sur la membrane des cellules bêta pancréatiques, ce canal contrôle le passage de l'insuline sécrétée par les cellules bêta vers la circulation sanguine, elle s'ouvre et se ferme en fonction de la quantité de glucose dans le sang (Babenko *et al.*, 2006).

❖ Le gène **GCK**

Le gène GCK situé sur le bras court de chromosome 7 dans la position 13 (7p13), code la Glycokinase. Cette protéine présente dans le foie et les cellules pancréatiques, joue un rôle important dans la régulation de la glycémie, et assure la diminution de la quantité de sucre dans le corps. La GCK est une enzyme clé du contrôle du métabolisme du glucose dans les cellules insulino-sécrétrices du pancréas endocrine et dans les hépatocytes. Elle catalyse la phosphorylation du glucose en Glu-6-P, dans ces tissus, en effet c'est la première étape du métabolisme cellulaire du glucose (Velho *et al.*, 2000).

La GCK active la sécrétion de l'insuline, par les cellules bêta pancréatique lorsque le niveau de glucose augmente dans le sang, cela pour équilibrer la quantité de glucose qui passe de la circulation sanguine vers les cellules, ou il va utiliser comme énergie. Dans le foie, la glycoquinase transforme l'excès de glucose au glycogène (Postic *et al.*, 2001).

Dans la cellule bêta pancréatique le métabolisme de glucose et l'insulinosécretion sont fortement dépendant de l'activité de l'enzyme. La diminution de l'activité enzymatique de la GCK, (due aux mutations du gène), est associée à une diminution du flux glycoctique pour un niveau glycémique donné, résulte une diminution de la sensibilité au glucose des cellules pancréatique, qui se traduit par une élévation du seuil glycémique induisant la libération de l'insuline, et un décalage de la courbe dose/réponse de la sécrétion d'insuline en fonction de la glycémie. Il a été montré que des variations de la sécrétion d'insuline fœtale due à une mutation GCK chez la mère où le fœtus, influencent le poids de naissance, avec des effets déferents selon les combinaisons porteurs- non porteurs de mutation pour la mère et l'enfant, (poids de naissance diminuer en présence de mutation fœtale, et augmente, (macrosomie) par une mutation maternelle (Froguel *et al.*, 1993).

Tableau 8 : La comparaison entre la séquence normal de gène GCK et une séquence mute (Brume *et al.*, 1994).

Gene glucokinase	(831) GAC GAG AGC TCT (842)
Protéine glucokinase	(278) Asp Gln Ser Ser (281)
Gene mute Mody 2	(831) GAC TAG AGC TCT (842)
Protéine muté Mody 2	(278) Asp

❖ Le gène INS

Le gène INS responsable de la production de l'insuline, c'est pour ça elle est très ncessaire dans le contrôle de l'élévation de glucose dans l'organisme. L'insuline est formée comme pre-proinsulin de protéine de précurseur. Ceci est codé par une séquence 14kb sur le gène d'Institut central des statistiques. Chez la plupart des animaux comprenant des êtres humains, un gène unique pour l'insuline est trouvé. Le gène humain est situé sur le bras court du chromosome 11 à la position 15,5 (11p15.5). Le gène d'insuline est exprimé presque exclusivement en β -cellules pancréatiques (îlots de Langerhans). Le glucose dans le sang est le stimulant principal qui règle l'expression du gène d'insuline et permet à cellules bêta de produire l'insuline et de mettre à jour un stock adéquat d'insuline intracellulaire pour supporter la demande métabolique (Owerbach *et al.*, 1980).

10 mutation dans le INS sont identifiés chez des patients aient un diabète néonatale. Des individus avec ces mutations développent une forte hyperglycémie dans les 6 premiers mois de vie. Les mutations changent le signal de la fabrication des AA dans la séquence de la protéine, ces mutation inhibant le clivage de la chaine pro-insuline, ou la liaison des deux chaines A et B pour former l'insuline, qui produit l'incapacité de contrôle le glucose dans le sang (Sokhi *et al.*, 2016).

❖ **Le NeuroD1 (BETA2, BHF-1, bHLHa3, MODY6, NEUROD)**

Le NeuroD1 est un gène code pour nombreux famille de NeuroD par le facteur de transcription bHLH (basic hélix-loop-hélix), ce gène est localisé en 31.3 de bras long du chromosome 2.

La protéine forme un heterodimers avec les autres protéines bHLH, et active la transcription de gène qui contient une séquence d'ADN spécifique appelée E-BOX qui permet la régulation de gène de l'insuline ; et une mutation dans ce gène produit le DT2 La protéine NeuroD est un activateur transcreptionnel qui se lie avec le E-BOX qui contient le promoteur englobe la séquence 5'-CANNTG-3'. Leur association avec le complexe de la coactivation transcreptionnel le p300/CBP, pour stimule la transcription des gènes sécrétaires comme le gène qui code a un inhibiteur la cycline dépendante kinase CDKN1A (Malecki *et al.*, 1999).

❖ **Le gène PDX1 (GSF, IDX1, IPF1, IUF 1, Mody4)**

Le premier défaut de gène décrit dans l'agénésie pancréatique humaine était le gène PDX1 aussi nommé IPF1, ce gène est exprimé dans les cellules pro génitrices du pancréas. La protéine joue une double fonction, au début de l'embryogenèse et est important pour la formation du pancréas. Après la naissance PDX1 joue un rôle clé dans la maintenance de la cellule bêta et dans la sécrétion de l'insuline. Ce changement dans la fonction pourrait expliquer pourquoi le diabète s'aggrave au fil du temps chez les porteurs hétérozygotes. Les porteurs hétérozygotes présentent un diabète d'apparition tardive qui peut être diagnostiqué à tort comme un DT2. PDX1 est situé dans la position 12.2 du bras long de chromosome 13 (13q12.2). Une d'efficiencie dans le gène PDX1 résulte un IDDM (nsuline- dependant Diabetes mellitus), comme le Mody4 (Velho *et al.*, 2003).

8. Impact du DG sur l'unité fœto-placentaire

Le DG est associé à des modifications de la structure du placenta humain, y compris des modifications de la surface et du volume, ainsi que des modifications histologiques, notamment une augmentation du volume de l'espace intervilloux et des villosités terminales, le nombre de syncytiotrophoblastes, les zones fibrinoïdes et les dépôts de glycogène. Ces modifications peuvent entraîner des changements fonctionnels de cet organe limitant ainsi le bien-être du fœtus en développement (Wong *et al.*, 2020).

Le DG est associé à un risque accru de développement fœtal, où le transport placentaire des nutriments peut être modifié. Une étude a montré que l'hyperglycémie et l'hypoxie sont deux facteurs clés du processus pathophysiologique des complications du DG et que c'est l'hyperglycémie qui induit l'hypoxie et le stress oxydatif dans le placenta. En outre, l'épaississement de la barrière placentaire, les espaces œdémateux, les dépôts de fibrine et les vacuoles trophoblastiques, qui tous réduisent potentiellement le transport et l'échange transplacentaire avec une aggravation de l'ischémie et de l'hypoxie (Abdelghany *et al.*, 2018).

8.1. Transport placentaire des nutriments dans Le DG

8.1.1. Afflux de glucose

Le transfert transplacentaire du glucose n'est pas altéré, malgré une augmentation de l'expression de certains transporteurs placentaires comme le GLUT1. Il n'y pas de différence de concentration en glucose entre la veine et l'artère ombilicale. Le flux élevé de glucose dans le placenta résulte surtout du passage passif du glucose maternel selon un gradient de concentration vers la circulation fœtale. Dans les modèles animaux de rat traités par la streptozotocine (STZ) et rendus diabétiques, le glucose circulant est élevé avec une expression variable de GLUT1 selon les études. Chez l'homme, l'expression de GLUT1 est augmentée dans le placenta issu de femmes diabétiques malgré un bon contrôle de la glycémie sous insulinothérapie suggérant que GLUT1 est le principal GLUT impliqué dans les voies de signalisation de l'insuline. L'expression de GLUT3 placentaire a été retrouvée élevée dans le placenta à E20 d'un modèle de DG (Boileau *et al.*, 1995 ; Gaither *et al.*, 1999).

8.1.2. Afflux de lipides

Le DG est associé à des anomalies du profil maternel lipidique, de la synthèse et du transport des lipides à travers le placenta vers le fœtus. Les gènes du transport et de l'activation des acides gras et des LDLs sont surexprimés dans le placenta, ce qui reflète

l'augmentation de la disponibilité des substrats lipidiques à l'interface foeto-placentaire en cas de DT1 et de DG. Les gènes des voies de biosynthèse de lipides intracellulaires sont sélectivement surexprimés au niveau placentaire en uniquement cas de DG, ce n'était pas le cas dans le cadre du DT1 (Radaelli *et al.*, 2009).

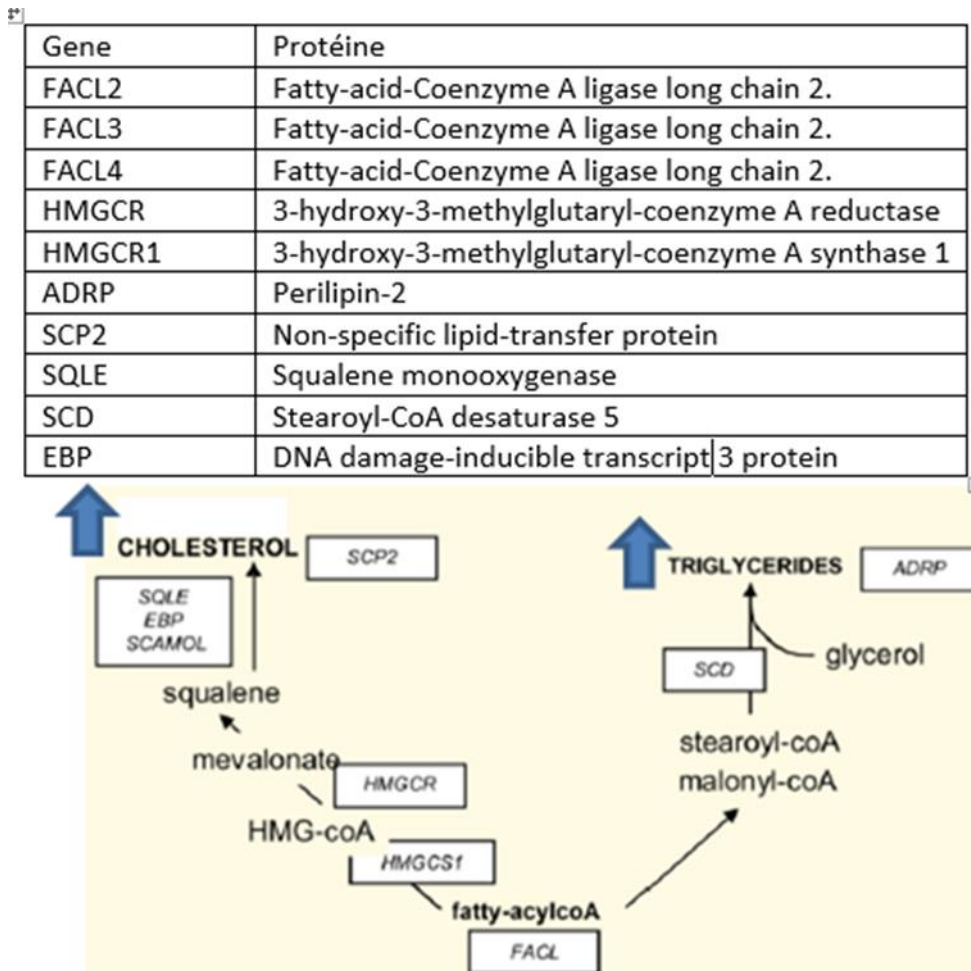


Figure 18 : Modification des voies de synthèse des triglycérides (TG), du cholestérol et des phospholipides en cas de DG (Radaelli *et al.*, 2009).

L'accumulation de triglycérides placentaires représenterait une étape de régulation en réponse à l'excès du tissu adipeux fœtal. Le glucose ne jouerait qu'un rôle mineur dans cette accumulation de triglycérides à travers une synthèse d'acides gras de novo placentaire en absence d'acetyl-coenzyme-A (coA) carboxylase et acide-gras synthase dans le placenta. Par ailleurs, la voie de synthèse du cholestérol est stimulée à travers l'augmentation des Hydroxy-Méthyl-Glutaryl coA reductase (enzyme clé de la voie de la synthèse du cholestérol) et synthase en cas de DG (Radaelli *et al.*, 2009).

Le transport des lipides membranaires est perturbé (Figures 19). FABP4 et FABP5 sont deux isoformes de la FABP family assurant le transfert des lipides trans-placentaires et leurs gènes sont surexprimés au niveau du placenta en cas de DG. La FABP4 importe les lipides vers le placenta et la FABP5 les exporte vers le fœtus, leur expression est augmentée en cas de DT1 et en cas de DG dans le placenta. L'expression placentaire de FABP1 est augmentée dans le placenta issu de femmes diabétiques de type 1 et de femmes ayant présenté un DG dans une autre étude (Magnusson *et al.*, 2004 ; Radaelli *et al.*, 2009).

Gene	Protéine
PLA2G2	Phospholipase A2, membrane associated
PLA2G5	Phospholipase A2 group V
FAT/CD36	Protocadherin Fat 4
FACL3	Long-chain-fatty-acid--CoA ligase 3
FACL2	Long-chain-fatty-acid--CoA ligase 1
FACL4	Long-chain-fatty-acid--CoA ligase 4
FABP4	Fatty acid-binding protein, adipocyte
FABP5	Fatty acid-binding protein 5
LIPG	Endothelial lipase
LPL	Lipoprotein lipase

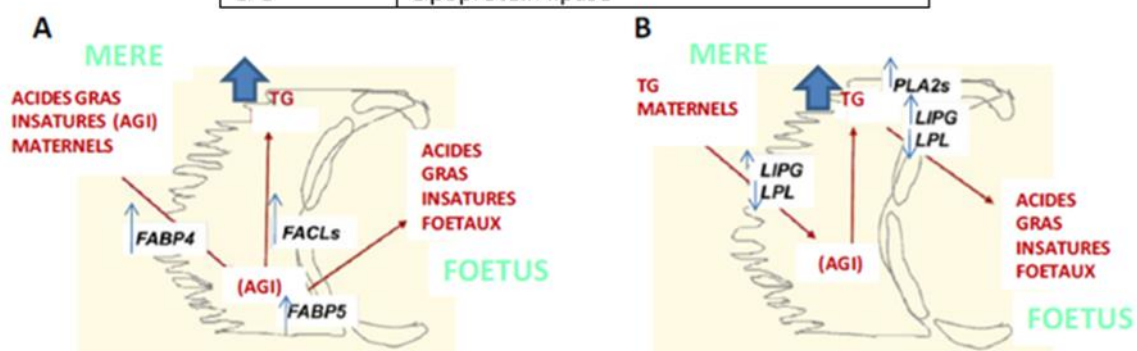


Figure 19 : A et B Modification des gènes impliqués dans le transport des lipides au niveau de la barrière en cas de DG (Radaelli *et al.*, 2009).

Les Fatty acylcoA ligases (FACLs) 2, 3, 4 qui catalysent la conversion des acides gras en esters d'acylcoA qui sont des précurseurs de la synthèse des triglycérides et du cholestérol sont aussi surexprimés dans le placenta de femmes atteintes de DG et de DT1. On signalera, tout de même que dans ce dernier, seule FACL3 est surexprimée. Les gènes de la lipase endothéliale (LIPG) et de la LPL qui hydrolysent les complexes lipidiques en acides gras libres avant qu'ils soient pris en charge par les cellules placentaires sont également surexprimés (Radaelli *et al.*, 2009).

La Phospholipase A2 (PLA2) contribue à la mobilisation des phospholipides. Dans le DG, les phospholipides sont augmentés dans le placenta. Les phospholipides comme PLA2

sont impliqués dans la libération de médiateurs lipidiques de l'inflammation comme l'acide arachidonique, d'oméga-3 comme l'acide docosahexaénoïque et d'autres acides gras polyinsaturés. Dans le placenta de femmes diabétiques atteintes de DG donnant naissance à une macrosomie, l'expression des gènes des PLA2 des groupes II (PLA2G2), et V (PLA2G5) sont surexprimés, ce qui active la libération de l'acide arachidonique. Les PLA2G2 et PLA2G5 sont les gènes qui codent pour la PLA2 de type II et de type V respectivement, impliquées dans la libération de médiateurs inflammatoires très athérogènes. La concentration placentaire des produits de l'hydrolyse de PLA2 comme les acides gras polyinsaturés tels le DHA est corrélée au poids fœtal et à l'expression des protéines de transfert des lipides placentaires FATP1 et FATP4 (Larque *et al.*, 2006 ; Radaelli *et al.*, 2009).

Les prostaglandines placentaires sont aussi diminuées dans le DG. Elles seront détaillées dans le paragraphe de la régulation lipidique par les Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs).

8.1.3. Afflux d'acide aminé

A notre connaissance, il n'y a que très peu d'études étudiant l'impact direct du diabète sur les transporteurs d'acides aminés placentaires et en général, ils ne sont pas modifiés si le poids de naissance fœtal est normal ou augmenté. Cetin *et al.*, en 2005 font état d'échanges transplacentaires d'acides aminés altérés tels la glutamine dans le placenta issu de femmes atteintes de DG sans trouble de la croissance fœtal mais avec une placentomégalie. Toutefois, ils n'ont pas étudié l'impact du diabète sur les transporteurs d'acides aminés (Cetin *et al.*, 2005).

Seul dans des cas de RCIU, à notre connaissance, l'activité des transporteurs d'acides aminés peuvent être modifiés dans le placenta, comme celle du système A est réduite, surtout dans des conditions d'hypoxie fœtale. Cependant, ces données n'ont pas été corrélées à la présence ou non d'un DG (Jansson *et al.*, 2002).

8.2. Modification hormonales placentaires

8.2.1. Dysrégulation de l'axe glucose-IGFs-insuline placentaire

❖ Concernant l'insuline

L'Hormone Chorionique Gonadotrope (HCG) reflète la différenciation trophoblastique au sein du placenta. La production d'HCG est augmentée *in vitro* dans des conditions d'hyperglycémie. Il n'y a pas beaucoup de données dans la littérature quant au rôle direct de l'insuline sur la placentation. L'insuline inhibe la production d'HCG placentaire lors du 1er

trimestre de grossesse et in fine la différenciation trophoblastique, mais non à terme dans des extraits placentaires humains en culture. Le récepteur de l'insuline change de conformation spatiale en cas de DG suggérant un changement dans la régulation placentaire des effets de l'insuline maternelle sur le fœtus (Barnea *et al.*, 1993).

Peu d'études décrivent un rôle direct de l'insuline dans le placenta. Elle stimule *in vitro* l'expression de la métalloprotéase (MMP) membranaire (MT1-MMP-1) lors du 1er trimestre de la grossesse, régulateur de la différenciation et de l'invasion trophoblastique). *In vivo*, chez des femmes diabétiques, on retrouve une corrélation positive entre l'expression génique de MT1-MMP-1 et le taux d'insuline). Selon les taux d'insulinémie maternelle et donc selon le type de DT1, DT2, ou DG, le degré de l'hyperglycémie maternelle, la réponse sur la différenciation, la prolifération trophoblastique peut être différente (Hiden *et al.*, 2012).

Un effet indirect de l'insuline, en cas d'hyperinsulinisme secondaire au DG est l'hypoxie fœtale. L'insuline, stimulant du métabolisme aérobie du glucose, augmente les besoins en oxygène du fœtus entraînant une hypoxie fœtale et placentaire. Cette hypoxie modifie l'expression de nombreux gènes comme l'Hypoxie Inducible Factor (HIF) et de facteurs proangiogéniques avec in fine une expansion de la surface d'échange placentaire contribuant en partie à la placentomégalie observée dans le diabète maternel (Li *et al.*, 2013).

❖ Concernant le système des IGFs

En ce qui concerne, le système des IGFs, la réponse est variable selon le type de diabète gestationnel. Dans la majorité des travaux, l'IGFBP3 placentaire est augmentée en cas de diabète gestationnel sans modification de l'expression d'IGF-1 placentaire. L'IGF1 et l'IGF2 affectent de nombreux processus impliqués dans l'invasion du trophoblaste et sont toutes les deux augmentées dans le placenta diabétique quel que soit le type de diabète (Loukovaara *et al.*, 2000).

8.2.2. Dysrégulation de la production de la leptine placentaire

La production de leptine est augmentée dans le diabète maternel à l'origine d'une hyperleptinémie maternelle. Elle favorise en cas de DG la survie des cytotrophoblastes. La leptine augmenterait ainsi la production d'HCG, connue pour favoriser la différenciation trophoblastique. Elle stimulerait l'utilisation d'acides aminés et augmenterait la synthèse des protéines de la matrice extra cellulaire et des métalloprotéases. L'hyperglycémie maternelle diminue l'épaisseur de la membrane basale du trophoblaste en réduisant les apports en oxygène. La leptine en cas de diabète participe aussi à cette diminution et à la synthèse de

collagène de la matrice extracellulaire. L'expression placentaire de la leptine est augmentée en cas d'hypermétabolisme placentaire (Castelluci *et al.*, 2000 ; Magarinos *et al.*, 2007).

8.3. Modification des médiateurs de l'inflammation et de la réponse immunitaire :

❖ La réponse inflammatoire

Dans le DG, une surexpression placentaire d'un grand nombre de molécules pro-inflammatoires a été observé, comme le Tumor-Necrosis-Factor (TNF)-alpha, le Tumor Growth factor (TGF)-bêta ou l'interleukine-6 (IL6). L'augmentation des cytokines placentaires, notamment le TNF-alpha, inhibe l'invasion trophoblastique dans DG. Dans cette étude, le taux de TNF-alpha est corrélé avec le degré d'invasion trophoblastique et le taux d'avortements précoces. Le TNF-alpha limite les capacités d'invasion des cytotrophoblastes au 1er trimestre et stimule l'apoptose dans les cytotrophoblastes à terme. L'augmentation du TNF alpha induit une insulino-résistance maternelle nécessaire à la poursuite de la grossesse dans la grossesse diabétique (Kirwan *et al.*, 2002 ; Radaelli *et al.*, 2003 ; Bobadilla *et al.*, 2010).

❖ la réponse immunitaire

Les macrophages, dans un environnement hyperglycémique libèrent des cytokines pro-inflammatoires avec in fine l'activation de facteurs de transcription impliqués dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire comme le nuclear factor-kappa B (NF-kB) chez la souris. Dans une étude très récente, le DG pouvait créer un déséquilibre du phénotype des macrophages placentaires, autrement dit entre les macrophages anti- et les pro-inflammatoires. Les cellules de Hofbauer, de type M2, anti-inflammatoires avaient acquis un phénotype M1, proinflammatoire à la fois chez l'Homme et le rat in vitro et in vivo. De plus, dans les mêmes conditions, les voies de signalisation pro- et anti-inflammatoires étaient modifiées avec activation de la voie du NF-kB et du stress oxydatif. La production de Nitric Oxyde (NO) était également accrue avec augmentation de l'expression génique de la NO synthase endothéliale (eNOS) 2. Le NO est produit par des eNOS et agit en tant que second messenger, il intervient dans la régulation des flux sanguins placentaires, la différenciation et l'invasion trophoblastique ainsi que dans l'angiogénèse placentaire (Thaler et Epel, 2003 ; Sisino *et al.*, 2013).

8.4. Modification de l'angiogénèse placentaire

Les modifications de l'angiogénèse sont différentes selon le degré de l'hyperglycémie, du type de diabète et des complications gravidiques tant sur le plan moléculaire que morphologique et variables dans la littérature. Leur mécanisme est complexe et fait intervenir à la fois le système hormonal placentaire, les facteurs de croissance, les molécules pro-inflammatoires, les facteurs angiogéniques. Ainsi la balance entre facteurs pro- et anti-angiogéniques peut être différente.

Selon les cas, dans le DG, l'expression des gènes des facteurs proangiogéniques placentaires comme ceux du VEGF et PIGF placentaires sont augmentés, ou diminués. Ces facteurs proangiogéniques sont des régulateurs de l'invasion trophoblastique qu'ils accélèrent *in vivo* et *in vitro* chez l'Homme (Kolluru *et al.*, 2012).

Quand la balance est en faveur des facteurs proangiogéniques, le placenta devient hypervasculaire avec augmentation de la surface d'échange qui va contribuer à faciliter la diffusion de l'oxygène (Elle est la résultante de l'augmentation de l'expression de l'IGF-2, de la leptine, de l'IGF1, de la réduction du TNF-alpha, de l'hypoxie fœtale. De ce fait, du point de vue histologique, on note des villosités immatures, une infiltration de l'espace endothélial par des macrophages traduisant un état inflammatoire. Le réseau capillaire vasculaire des capillaires est augmenté et anarchique. La surface de diffusion villositaire est particulièrement augmentée due à une réduction de l'épaisseur de la membrane basale du trophoblaste. La surface des capillaires est augmentée avec un diamètre des capillaires élargi. Cette hypervascularisation placentaire contribuera à un excès de croissance fœtale et in fine une macrosomie. Cependant les anomalies sont plus marquées en cas de DT1 que dans le DG, avec notamment des défauts plus marqués de l'invasion trophoblastique et de la maturation villositaire suggérant un rôle d'hyperglycémie avant le stade de l'implantation (Jirkowska *et al.*, 2012).

Au contraire, lorsque le diabète est associé à une complication vasculaire comme la PE, la balance est en faveur des facteurs antiangiogéniques avec baisse de l'expression du VEGF et du PIGF placentaires, créant un milieu antiangiogénique qui va favoriser l'insuffisance placentaire avec défaut du remodelage des artères spiralées et in fine le RCIU. Du point de vue histologique, le réseau capillaire est diminué avec des surfaces d'échange diminuées. Les espaces intervillositaires sont plus larges. Le diamètre des capillaires beaucoup plus petit. Le placenta est plutôt hypovasculaire (Uddin *et al.*, 2013).

La difficulté sur le plan histologique, est que, souvent, au sein d'un même placenta que ce soit chez l'Homme ou le rongeur, la vascularisation est hétérogène avec parfois des zones à la

fois hypervasculaires et hypovasculaires, surtout chez l'Homme Les études histologiques du placenta du rat diabétique sont très peu nombreuses dans la littérature (Jirkowska *et al.*, 2012).

8.5. Modification des échanges en oxygéné et le stress oxydatif

La surface d'échange foeto-placentaire est élargie en cas de diabète maternel due à une hypervascularisation placentaire. Les mécanismes restent encore imprécis mais on ne peut exclure le rôle de l'hyperglycémie et de l'insuline. L'insuline, stimule le métabolisme aérobie du glucose, augmente les besoins en oxygène du fœtus entraînant une hypoxie fœtale et placentaire. La diminution en oxygène est responsable d'une augmentation de l'expression de facteurs proangiogéniques comme le VEGF, qui seront responsables d'une prolifération de cellules endothéliales et d'une hypervascularisation placentaire (Li *et al.*, 2013).

Le DG est associé à un stress oxydatif qui a des répercussions sur le développement in utero du fœtus. En effet, les mères diabétiques quel que soit le type de diabète (DT1 ou DG) au cours de grossesse présentent des niveaux d'enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase (SOD), la glutathione peroxidase (GPX) et la catalase réduits par rapport aux mères non diabétiques. Une supplémentation exogène d'enzymes anti-oxydantes ou un meilleur équilibre glycémique réduit sensiblement le stress oxydatif. Le stress oxydatif provoque chez le fœtus un RCIU voir une mort in utéro (Sivan *et al.*, 1996 ; Peuchant *et al.*, 2004).

8.6.Modification de la régulation placentaire par les PPARs

8.6.1. Définition et classification des PPARs

Les PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) ont été découverts en 1990 et constituent une famille de récepteurs nucléaires. Ils ont été nommés ainsi en raison de la prolifération des peroxyosomes qu'ils induisent dans le foie suite à leur activation. Les PPARs sont une des familles de récepteurs nucléaires les plus étudiées en raison de leur intérêt thérapeutique actuel et futur. Ils présentent des caractéristiques communes aux récepteurs nucléaires. Les PPARs, comme les autres récepteurs nucléaires, possèdent une structure moléculaire composée de domaines fonctionnels. Trois isotypes majeurs de PPAR, codés par des gènes différents, ont été identifiés : PPAR α ou NR1C1 (Nuclear Receptor subfamily 1, Groupe C, Membre 1), PPAR β/δ ou NR1C2 et PPAR γ ou NR1C3. Ces 3 isotypes possèdent une structure similaire. Chez l'homme, les isotypes α , β/δ et γ sont localisés respectivement au niveau des chromosomes 22 (région 22q12-q13.1), 6 (région 6p21.1-p21.2) et 3 (région 3p25) (Greene *et al.*, 1995).

Ces trois PPAR présentent entre 78 et 86% d'identité dans leur domaine de fixation à l'ADN et entre 63 et 71% dans leur domaine de fixation du ligand. De manière surprenante, il semble que les PPAR aient connu une vitesse d'évolution particulièrement rapide car, pour une isotype donné, il existe des différences conséquentes entre les séquences issues de diverses espèces. Il est tentant de rapprocher ce taux d'évolution rapide de la large diversité de ligands des PPAR et des différences de reconnaissance de certains ligands entre les PPAR de différentes espèces (Rieusset *et al.*, 2001).

❖ PPAR gamma

Le gène PPAR γ s'étend sur 100 kb avec 9 exons, ce qui donne lieu à 3 transcrits PPAR γ différents avec utilisation différentielle du promoteur et épissage différentiel : PPAR γ 1, 2 et 3. Le transcrit PPAR γ 1 contient 8 exons, ce qui est identique à 97% à PPAR γ 2 (Fajas *et al.*, 1998).

Le premier promoteur se situe en amont des trois exons supplémentaires alors que le second se trouve après l'exon A1. Ainsi, le transcrit hPPAR γ 1 contient les exons A1 et A2 et le transcrit hPPAR γ 3 possède uniquement l'exon A2 puisque l'exon B est épissé alternativement quand l'exon A2 est codé. Le promoteur γ 2 est localisé après l'exon A2 et conduit à un ARNm contenant l'exon B en plus des six autres exons. L'utilisation de ce promoteur provoque un décalage du cadre de lecture faisant apparaître un autre codon d'initiation avant l'exon B. La protéine ainsi synthétisée contient 28 acides aminés supplémentaires et compte 505 acides aminés. Plus récemment, un quatrième promoteur γ 4 a été découvert. Il est situé juste avant les six exons codants. La protéine synthétisée est identique à celle codée par hPPAR γ 1 et 3 sans les exons A1, A2 et B (Sundvold et Lien, 2001).

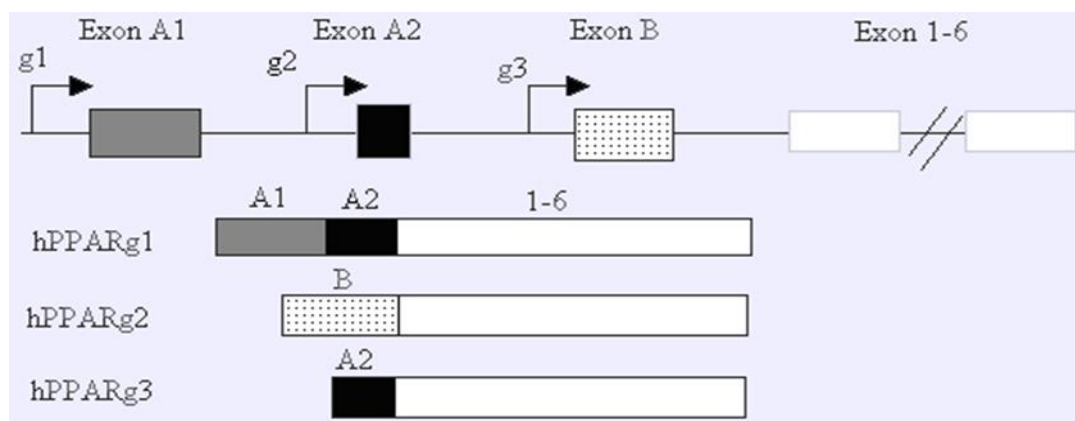


Figure 20 : Structure génomique de l'extrémité amorcée 5 du gène PPAR γ humain (Astarci et Banerjee, 2008).

Les trois sous-types ont les exons 1-6. PPAR γ 1 contient en outre les exons A1 et A2 qui sont tous deux non traduits, PPAR γ 2 contient l'exon B, qui est traduit, et PPAR γ 3 ne contient que l'exon A2 non traduit (Astarci et Banerjee, 2008).

chez l'homme, il existe 3 ARNs messagers (ARNm) de PPAR γ (γ 1, γ 2 et γ 3). Les ARN messagers de γ 1 et γ 2 sont traduits en la même protéine, à savoir PPAR γ 1. PPAR γ 2 contient quant à lui 30 acides aminés de plus à l'extrémité NH2 terminale. La forme PPAR γ 1 est prédominante et PPAR γ 2 sera surtout exprimée dans les adipocytes (Brueedigam *et al.*, 2008).

Les principaux domaines fonctionnels des PPARs sont communs avec les autres membres de la famille des récepteurs stéroïdiens. Le domaine c'est le domaine de liaison à l'ADN. Le domaine E/F carboxy-terminal est le domaine de liaison du ligand (Ligand Binding Domain LBD). Enfin, le domaine A/B est la région NH2 terminale. La liaison de PPAR γ à son ligand est régulé par une communication intramoléculaire entre le domaine A/B et le LBD (Astarci et Banerjee, 2008).

Récemment, il a été développé un inhibiteur spécifique non réversible de PPAR γ dont le mode d'action consiste à modifier une cystéine au niveau du site de fixation du ligand

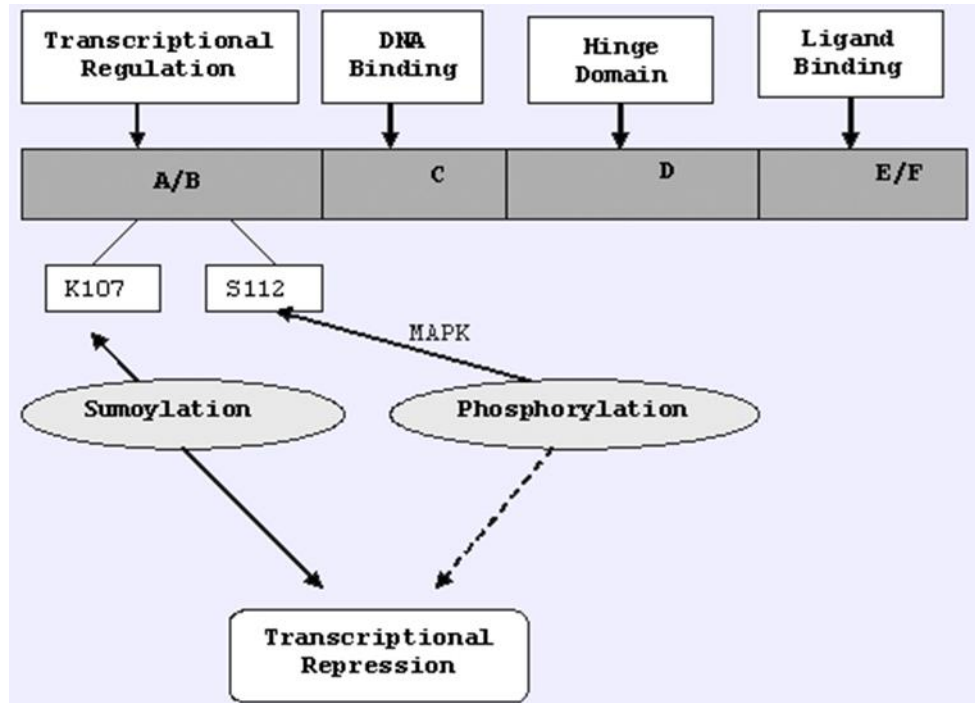


Figure 21 : Les différents domaines de la protéine PPAR gamma avec leurs fonctions spécifiques. Des modifications post-transcriptionnelles indiquant des changements fonctionnels ont été décrites (Astarci et Banerjee, 2008).

Comme tous les PPARs, Le PPAR γ est activé par la liaison à son ligand. Une fois activé, les PPARs sont capables de réguler l'expression de gènes cibles possédant un élément de réponse au PPAR (PPRE pour PPAR réponse élément) dans leur promoteur. ces séquences PPRE sont constituées de deux séquences hexanucléotidiques de même sens (AGGTCA) séparées par un nucléotide aléatoire. Ces séquences sont alors appelées DR1, mais il peut également exister des séquences allant de DR2 à DR6, dans lesquelles les deux séquences hexanucléotidiques sont séparées par plusieurs nucléotides aléatoires (de 2 à 6 selon la séquence PPRE). Cependant ces séquences peuvent varier légèrement et la séquence en 5' joue un rôle quant à l'intensité de la transcription (Erin *et al.*, 1999).

Pour la liaison à l'ADN au niveau de ces séquences particulières, une hétérodimérisation avec le récepteur nucléaire RXR (Retinoic X receptor) couplé lui-même à son propre ligand, l'acide rétinoïque, est nécessaire. Ainsi ce sont les hétérodimères PPAR γ /RXR qui se lient aux séquences PPRE présentes dans les régions régulatrices des promoteurs des gènes cibles (Tarrade *et al.*, 2001).

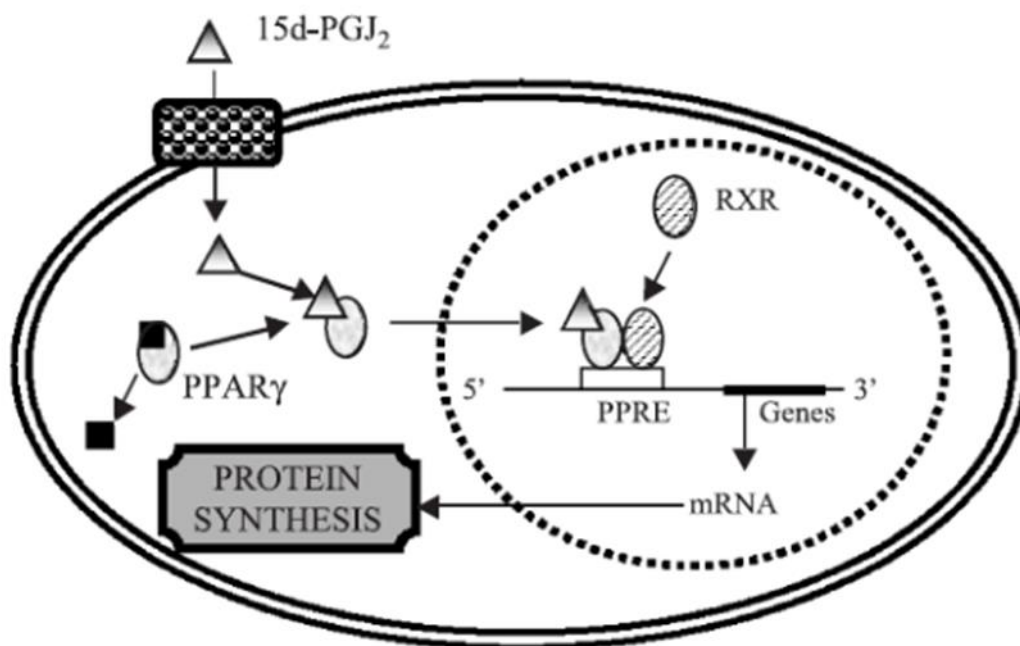


Figure 22 : Schéma de l'activation transcriptionnelle de PPAR γ , ici activée par la prostaglandine (15d-PGJ₂), le libérant au préalable de son hypothétique co-répresseur (Scher et Pillinger, 2005).

8.6.2. Modifications du métabolisme lipidique via les PPARs

Le DG conduit à des anomalies du métabolisme lipidique placentaire avec une accumulation lipidique dans le placenta concernant à la fois les acides gras et les triglycérides. Les PPARs gamma pourraient être impliqués dans ces altérations lipidiques placentaires (Catalano et Kirwan, 2001).

Bien que la production de l'acide arachidonique et de son métabolisme est augmenté dans le placenta de femmes diabétique, les métabolites qui en résultent sont altérés avec augmentation du ratio thromboxane A / prostaglandines. Chez l'Homme, notamment dans le placenta issu de femmes DT1 ou ayant présenté un DG à terme avec une corrélation négative entre la concentration de 15dPGJ2 et le degré d'hyperglycémie. La diminution de la 15dPGJ2 en cas de DG induirait une activation de cette voie anabolique de synthèse lipidique de novo placentaire avec in fine une accumulation lipidique dans le placenta. Toutefois, cette accumulation lipidique est également induite par un afflux lipidique en excès provenant de la circulation maternelle. Il semblerait que cette régulation de la 15dPGJ2 est PPAR gamma dépendante et indépendante. La prostaglandine E2 (PGE2) a également été retrouvée diminuée dans le placenta diabétique, via PPAR delta (Capobianco *et al.*, 2008).

Les PPARs contribueraient donc dans le DG à participer à cette accumulation de lipides par inhibition de la production de prostaglandines tels PGE2 ou 15dPGJ2.

8.6.3. Modifications des médiateurs de l'inflammation via les PPARs

Les prostaglandines, par leur rôle anti-inflammatoire, sont également connues pour réguler la production du NO en l'inhibant. De ce fait, dans le placenta diabétique chez le rat et chez l'Homme, la production de NO est sans surprise retrouvée élevée (puisque les prostaglandines sont basses) induisant un stress oxydatif placentaire. Cette régulation de la production de NO fait intervenir une régulation via les PPARs placentaires. Les PPARs contribueraient donc à participer au stress oxydatif (Capobianco *et al.*, 2008).

8.6.4. Modifications de la placentation via les PPARs

L'invasion trophoblastique est médiée par des facteurs trophoblastiques par voie paracrine et par des facteurs utérins par voie autocrine. La dégradation de la matrice extracellulaire dépend de l'expression et de la sécrétion d'enzymes spécifiques, comme les métalloprotéases (MMPs).

Les MMPs sont impliquées dans le processus d'invasion trophoblastique. Parmi les MMPs placentaires impliquées, MMP-9 et MMP-2 régulent l'invasion des cellules

trophoblastiques vers la muqueuse utérine. Le pouvoir invasif des trophoblastes est limité dans le temps et dans l'espace et il peut être régulé par des facteurs autocrines ou paracrines. Il a déjà été suggéré que le TNF-alpha placentaire, facteur de l'inflammation, peut être un des facteurs de croissance impliqué dans la prolifération des cellules trophoblastiques. Il est suggéré que le TNF-alpha induit la sécrétion de MMP-9 par les éosinophiles via une voie p38 MAPK, que l'urokinase plasminogen activator (uPA) cytotrophoblastique et décidual est impliqué dans la migration des cellules trophoblastiques et que le plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) cytotrophoblastique assure la stabilité de l'interface fœto-maternelle (Cohen *et al.*, 2006 ; Borbely *et al.*, 2014).

L'hyperglycémie maternelle altère le profil invasif et prolifératif des cytotrophoblastes lors du 1er trimestre chez l'Homme. Suwaki et al ont suggéré que la voie des PPARs gamma est impliquée dans l'insuffisance placentaire induite par l'hyperglycémie. L'expression placentaire des PPARs gamma est retrouvée augmentée chez les souris diabétiques comparées à des souris contrôles de E11.5 jusqu'au terme Une étude à notre connaissance fait état de données différentes avec diminution de l'expression placentaire des PPARs gamma dans le placenta diabétique, mais dans des conditions d'hyperglycémie maternelle différentes, plus modérées. Il semble donc que le degré d'hyperglycémie maternelle, autrement dit la sévérité du DG influence cette expression mais le mécanisme exact reste à être précisé (Jawerbaum et al., 2004 ; Suwaki *et al.*, 2007).

L'Hormone chorionique gonadotrope (HCG) reflète la différenciation trophoblastique au sein du placenta. La production d'HCG est augmentée in vitro dans des conditions d'hyperglycémie. L'hyperglycémie accélère la différenciation du trophoblaste au détriment de la prolifération cytotrophoblastique. Les PPARs gamma accélèrent la différenciation du cytotrophoblaste en syncytiotrophoblaste qui devient beaucoup plus résistant à un environnement hypoxique en augmentant la production d'HCG (Suwaki *et al.*, 2007 ; Shalom-Barak *et al.*, 2012).

Ainsi l'hyperglycémie maternelle peut altérer les cellules cytotrophoblastiques, induire un stress oxydatif en activant la voie p38 MAPK et les PPARs gamma avec pour conséquence une hypoxie placentaire, une dysfonction endothéliale et in fine une insuffisance placentaire. L'activation de la voie p38 MAPK induit une diminution en parallèle de l'uPA, du PAI-1 et donc de la MMP-9. La diminution de la MMP-9 va altérer la migration et l'invasion trophoblastique avec in fine une placentation anormale, une diminution de remodelage des artères spiralées et une possible hypoxie placentaire. Récemment, il a été évoqué que l'hyperglycémie serait responsable de la création d'un milieu anti-angiogénique au 1er

trimestre de grossesse au sein des cellules cytotrophoblastiques avec diminution des facteurs proangiogéniques comme le vascular endothelial growth factor (VEGF) ou le placental growth factor (PIGF) qui peuvent aussi participer à l'hypoxie placentaire éventuelle (Uddin *et al.*, 2013).

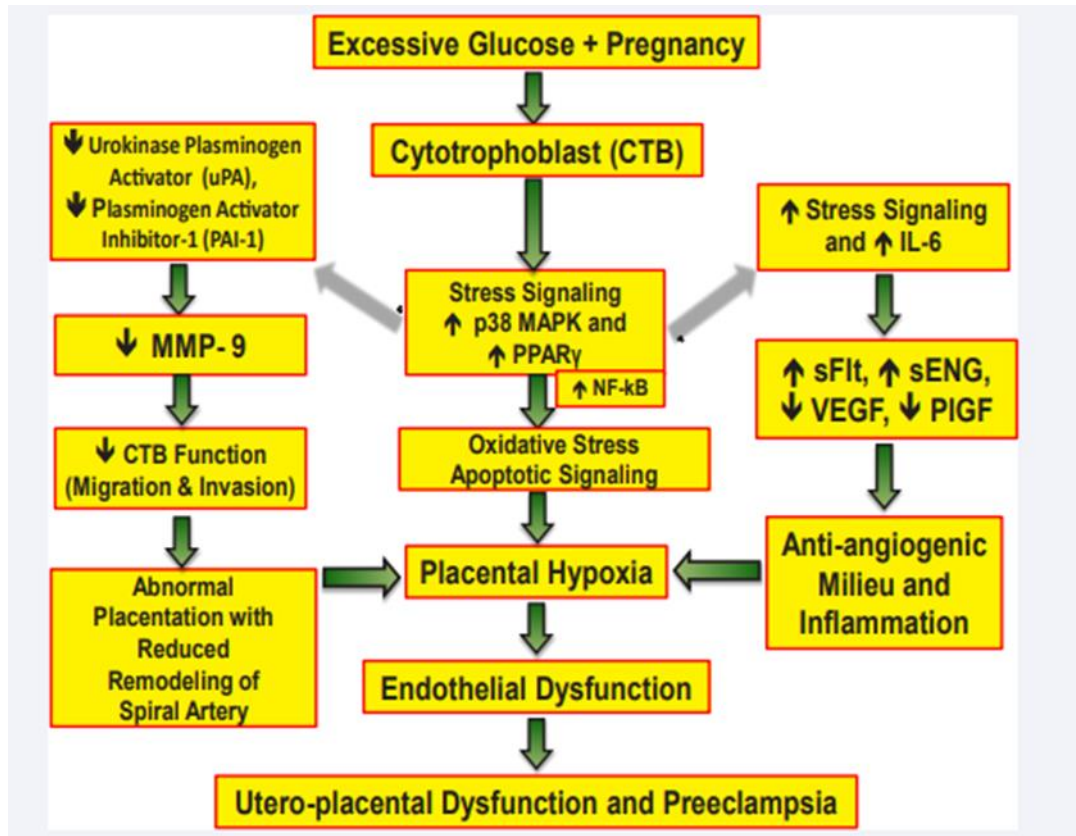


Figure 23 : Hypothèse mécanistique de dysfonction placentaire induite par l'hyperglycémie (Uddin *et al.*, 2013).

uPA: urokinase plasminogen activator; (PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1); MMP-9: métalloprotéase 9; VEGF: vascular endothelial growth factor; PIGF: placental growth factor; PPAR: r peroxisome proliferator-activated receptor.

L'excès de glucose pendant la grossesse entrave le fonctionnement des cellules Cytotrophoblaste par l'induction de la signalisation de la voie du stress (P38 MAPK et PPAR γ) suivie de l'inhibition de la MMP-9 conduisant à la migration du Cytotrophoblaste et à des complications d'invasion, le stress oxydatif conduisant à l'hypoxie placentaire et l'élévation d'IL6 conduisant à un déséquilibre angiogénique. Tous ces changements semblent contribuer à une voie commune finale qui conduit à une placentation anormale, donc un développement du L'HG ou la PE (Uddin *et al.*, 2013).

8.7. Altérations des micro-ARN placentaire dans le DG

Plusieurs études ont analysé l'expression des microARN du placenta au cours de maladies et ont mis en évidence des dérégulations spécifiques au DG de ces molécules. L'une des premières études dans cette direction a révélé une altération du microARN miR-518d spécifique au placenta dans le DG. En effet, le microARN miR-518d, l'un des microARN spécifiques du placenta C19MC les plus exprimés, s'est avéré être hyperexprimé dans le placenta obtenu de patientes atteintes de DG par rapport aux femmes non diabétiques ayant accouché entre la 37e et la 40e semaine de gestation. Le même groupe de recherche a découvert une régulation spécifique de miR-518d sur le gène du récepteur PPAR α (associée à des adaptations métaboliques pendant la grossesse), modulant ainsi son expression; Fait intéressant, l'expression placentaire de PPAR α est inversement corrélée à miR-518d, démontrant ainsi davantage le contrôle de l'expression de PPAR α par de tels microARN pendant la grossesse (Zhao *et al.*, 2014).

Récemment, plusieurs études ont évalué l'expression des microARN circulants (plasma / sérum) dans le diabète, afin d'établir si les microARN peuvent représenter des biomarqueurs précoces de ce groupe de maladies métaboliques et de clarifier leur éventuelle implication dans les mécanismes pathogénétiques. En fait, les microARN circulants ont été associés à la fonction et à la régulation des cellules β ainsi qu'à l'homéostasie du système immunitaire, représentant des acteurs majeurs de la voie du diabète. Et la dérégulation de l'expression des microARN a été associée à des troubles métaboliques caractérisés par une altération de la sécrétion et / ou de l'action de l'insuline (Sebastiani *et al.*, 2015).

Une étude plus récemment été réalisé par Wander et al ont évalué l'expression de 10 microARN (miR-126-3p, miR-155-5p, miR-21-3p, miR-146b-5p, miR-210-3p, miR-222-3p, miR-223-3p, miR-517-5p, miR-518a-3p et miR-29a-3p). Sélectionnés pour leurs rôles pivots dans la grossesse et ses complications et / ou précédemment associés au DT2. Dans une étude de cohorte prospective cas-témoins des complications de la grossesse, y compris échantillons de plasma de 36 patientes atteintes de DG et de 80 témoins non-DG prélevés au début de la mi- grossesse (7e à 23e semaine de gestation). Ils ont constaté que des taux plasmatiques élevés de deux microARN (miR-155-5p et miR-21-3p) étaient associés au DG, tandis que les niveaux de deux autres micropain (miR-21-3p et miR-210-3p) étaient spécifiquement associés à femmes DG en surpoids / obèses; enfin, les niveaux de six microARN (miR-155-5p, miR-21-3p, miR-146b-5p, miR-223-3p, miR-517-5p et miR-29a-3p) ont été associés au DG uniquement parmi patients porteurs de fœtus mâles diction plus précoce du DG (Wander *et al.*, 2017).

Concernant la famille des microARN miR-17-miR-20b, leur implication dans la prolifération des cellules musculaires lisses a été précédemment rapportée, suggérant potentiellement un rôle spécifique pour ces microARN dans les complications vasculaires chez les patients diabétiques. Par ailleurs, une autre étude a précédemment associé miR-17 et miR-20b à la prééclampsie qui affecte les issues périnatales, est fortement corrélée au DG en termes de degré d'intolérance au glucose, et partage des facteurs de risque communs avec DG (Vambergue *et al.*, 2002 ; Schneider *et al.*, 2012 ; Wang *et al.*, 2012).

Les microARN représentent des biomarqueurs potentiels pour le diagnostic précoce du DG, et pour comprendre ses mécanismes pathogènes, cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour saisir les modes d'expression physiologiques et pathologiques de ces molécules pendant la grossesse. De plus, la caractérisation des modes opératoires normalisés (SOP) pour collecter du sérum ou du plasma, pour extraire l'ARN, pour mesurer les microARN circulants et pour analyser leur profil d'expression est nécessaire pour atteindre cet objectif important (Guarino *et al.*, 2018).

*Chapitre 3 : Corrélation
entre le DG, la PE et
l'HTA gravidique*

Comme il a été décrit dans les chapitres précédents, le développement correct du placenta est capital pour le bon développement de la grossesse. La perturbation des phénomènes physiologiques tels que l'invasion et la syncytialisation trophoblastiques peut entraîner des pathologies graves de la grossesse pour la mère et le fœtus. Parmi ces pathologies le DG et l'hypertension de la grossesse.

La recherche bibliographique a démontré que les femmes enceintes atteintes de DG présentent un risque accru d'hypertension associée à la grossesse par rapport aux femmes non diabétiques. De plus, les patientes enceintes hypertendues courent un risque accru de développer un DG.

Depuis les années 1990, les chercheurs ont découvert que le DG est associé à un PE grave, un PE légère et une HG et que les femmes souffrant de DG semblent avoir un risque 1,5 fois plus élevé de développer un trouble hypertensif de la grossesse (Bryson *et al.*, 2003).

Les taux de ces troubles pathologiques devraient augmenter en raison du retard de grossesse à un âge maternel plus avancé, de l'épidémie d'obésité et de la fréquence accrue du recours aux techniques de procréation assistée chez les femmes souffrant d'infertilité. Les grossesses compliquées par l'un de ces troubles ou par les deux sont également associées à des conséquences néfastes pour la mère et le nourrisson (à la fois aiguës et à long terme) (Sibai et Ross, 2010).

Certains chercheurs ont essayé de trouver la relation claire entre ces pathologies à travers leurs recherches, mais les résultats ne sont pas toujours clairs. Selon les outils épidémiologiques et les données de recherche disponibles, il est conclu que la corrélation entre la GH ou PE et le DG suivantes peut s'expliquer de deux façons. Premièrement, les deux maladies ont une physiopathologie commune et se caractérisent par un dysfonctionnement endothélial systémique Il est possible que la PE ait été ouvertement exprimée lors de la grossesse et que le DG ne se soit pas encore développé.

Il est connu que l'étiologie de la PE est l'invasion incomplète des cellules placentaires dans l'artère utérine et la transformation de l'artère utérine, qui finit par entraîner un dysfonctionnement endothélial systémique maternel et des lésions vasculaires.

Des études récentes ont révélé des preuves de lésions endothéliales dans le DG, bien que le mécanisme du dysfonctionnement doive encore être clarifié (Guimarães *et al.*, 2014).

Une autre explication est que la série de changements physiopathologiques qui ont provoqué la PE a ensuite conduit au DG. Cela pourrait expliquer pourquoi le DG suit parfois la PE même en l'absence de facteurs de risque connus tels que l'obésité, l'âge maternel avancé

et les gestations multifœtales. Ils postulent que la PE est induit par une lésion endothéliale et que si le dysfonctionnement vasculaire ne se rétablit pas, il peut se manifester non seulement par des épisodes récurrents de PE mais aussi par un DG. Par conséquent, si la PE peut être un facteur de risque, la PE elle-même peut en même temps être une cause de DG (Lee *et al.*, 2017).

Le dysfonctionnement endothélial provoqué par la signalisation des organes endocriniens, tels que le placenta et le tissu adipeux, sont deux organes endocriniens qui jouent sans aucun doute un rôle physiopathologique dans le GH ou PE et le DG. Ces deux organes métaboliques émettent une myriade de signaux qui peuvent induire des effets délétères sur le système vasculaire maternel, avec des conséquences probables à long terme. Les médiateurs potentiels qui ont été proposés pour diriger la communication délétère entre les deux organes métaboliques et l'endothélium maternel comprennent les espèces réactives de l'oxygène (ROS), l'ADN mitochondrial, les cytokines pro-inflammatoires et les signaux dérivés des lipides (Figure 24) (Elwain *et al.*, 2020).

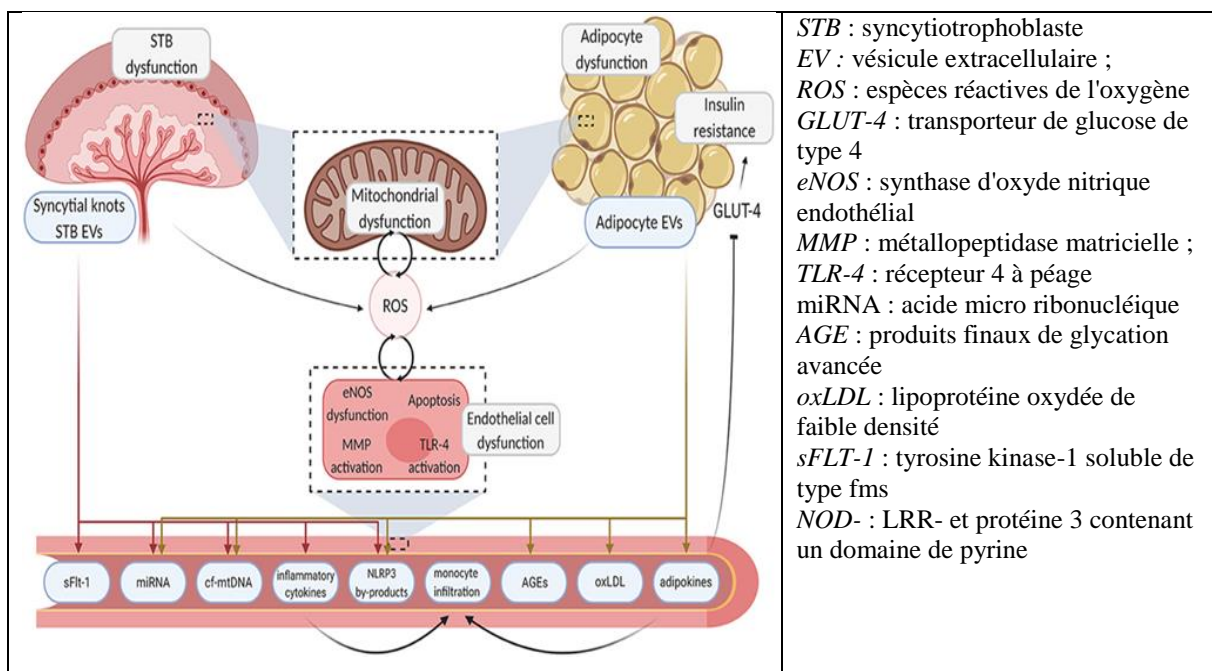


Figure 24 : Mécanismes reliant le dysfonctionnement du placenta et du tissu adipeux aux lésions endothéliales (Elwain *et al.*, 2020)

1. Dysfonctionnement endothélial

Dans le placenta, un remodelage limité des artères spirales utérines maternelles peut provoquer une hypoxie ou des lésions répétées d'ischémie-reperfusion, de sorte que le placenta endommagé libère, alors dans la circulation maternelle des facteurs qui contribuent

au dysfonctionnement vasculaire. Ces facteurs comprennent les protéines anti-angiogéniques, le sVEGFR-1 ; ou plus communément sFlt-1 et sEng. L'excès de ces protéines anti-angiogéniques contribue au dysfonctionnement endothélial maternel systémique chez les femmes souffrant de PE (Roberts et Lain, 2002 ; Maynard *et al.*, 2003).

La relation entre les facteurs anti-angiogéniques et la PE chez les femmes atteintes de DG n'a été explorée que dans une poignée d'études. Les chercheurs ont été constaté que les femmes atteintes de DG présentaient des taux sériques plus élevés de sFlt-1, de protéine placentaire 13 (PP13), de pentraxine 3 (PTX3), de myostatine et de follistatine au début du deuxième trimestre, la sFlt-1 et la PTX3 ayant une valeur prédictive potentielle. La protéomique quantitative des syncytiotrophoblastes de femmes atteintes de DG et de PE a permis d'identifier 11 protéines régulées à la hausse et 12 à la baisse, dont une augmentation de la Flt-1. De plus, un sEng élevé, un sFlt-1 élevé, un PIGF faible et un rapport sFlt-1/PIGF élevé ont augmenté les chances de développer une PE chez les femmes souffrant de diabète préexistant (Powers *et al.*, 2010 ; Sun *et al.*, 2018).

2. Insulinorésistance

L'insulinorésistance ou hyperinsulinémie est une réponse altérée à l'insuline, caractéristique d'une grossesse normale, qui se traduit par une augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules β - pancréatiques ou par une relative carence en insuline due à la détérioration des cellules β - pancréatiques. La résistance à l'insuline est due à une diminution globale de l'expression de la protéine IRS-1/2 (insulin receptor substrate), à une diminution de la phosphorylation de la tyrosine IRS-1/2 et à une augmentation de la phosphorylation de la sérine IRS-1/2, ce qui entraîne une réduction de l'activité de transport du glucose. Qui s'est avérée encore plus prononcée chez les femmes souffrant de PE et de DG, ce qui pourrait également être à l'origine du risque futur de développer un DG (Barbour *et al.*, 2007).

La résistance à l'insuline via l'inhibition de l'IRS1/2 entraîne une activation altérée de la voie de signalisation dépendant de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) et de la transformation de la souche Ak (Akt), et une activité accrue de la cible mammifère de la rapamycine (mTOR) résultant d'une activité plus faible de la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK). La réduction de l'activité de l'Akt entraîne une diminution de la production d'oxyde nitrique (NO) (un vasodilatateur) et une augmentation de l'endothéline (ET)-1 (un vasoconstricteur), ce qui relie le dysfonctionnement endothélial et le risque accru de PE au DG (Villalobos-Labra *et al.*, 2017).

Par rapport aux femmes normales, les femmes qui développent une PE sont plus résistantes à l'insuline avant la grossesse, au cours des premiers et deuxième trimestres et des années après la grossesse, et en fait, un certain nombre de facteurs de risque de PE sont également associés à l'insulinorésistance. Même remarque est observé chez les femmes qui ont développé un DG, présentant une résistance chronique à l'insuline et une fonction cellulaire β chronique avant la grossesse. Les femmes atteintes de DG sont alors incapables d'augmenter la production d'insuline pour compenser l'augmentation de l'insulinorésistance et la destruction de l'insuline, comme cela se produit lors d'une grossesse normale. Les changements métaboliques observés dans le DG sont les mêmes que ceux que l'on trouve dans les stades prédiabétiques du DT2, où le prédiabète peut inclure des patients souffrant de syndrome métabolique, de DG et de tolérance au glucose (Reece *et al.*, 2009 ; Valdés *et al.*, 2014).

3. Stress oxydatif et dysfonctionnement mitochondrial

Pendant une grossesse normale, la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) est augmentée et nécessaire pour une bonne physiologie. Cependant, la PE et le DG présentent tous deux un statut antioxydant réduit par rapport aux grossesses normales, avec des niveaux accrus de produits d'oxydation des protéines et des lipides. Les radicaux libres réagissent avec les acides nucléiques, les protéines et les lipides, provoquent une modification post-traductionnelle des protéines et provoquent des dommages structurels et fonctionnels. Les modifications d'une grande variété de métabolites du stress oxydatif (tels que le NO, le superoxyde et le peroxynitrite). Ainsi que des enzymes et composés antioxydants (tels que la catalase, la superoxyde dismutase (SOD) et la vitamine E) ont été analysées par rapport à la PE et au DG par rapport aux grossesses normales, mais il n'y a toujours pas de consensus car leurs niveaux se sont avérés variables (identiques, supérieurs ou inférieurs) en fonction de la cohorte étudiée (Karacay *et al.*, 2010 ; Sánchez-Aranguren *et al.*, 2014).

Dans le cas de l'hyperglycémie, elle stimule la production de ROS par quatre sources principales, à savoir l'auto-oxydation du glucose, la production de superoxyde mitochondrial, le découplage endothélial de NOS et l'activation de la NADPH oxydase dépendante du produit final de la glycation avancée (AGE), l'auto-oxydation du glucose et le superoxyde mitochondrial étant probablement les premiers contributeurs au dysfonctionnement médié par les ROS causé par l'hyperglycémie. Les produits finaux de glycation avancée présentent un intérêt particulier, car il a été constaté qu'ils pouvaient favoriser l'expression et la sécrétion de

l'ARNm du TNF- α et entraîner une diminution significative de l'expression de l'ARNm des eNOS et des niveaux de protéines par phosphorylation de la sérine (Xu *et al.*, 2005 ; Rao *et al.*, 2014).

Chez les femmes souffrant d'PE, les marqueurs oxydatifs étaient significativement plus élevés, tandis que les marqueurs anti-oxydants étaient significativement plus faibles, indiquant un dommage oxydatif progressif du placenta, même avant l'apparition des symptômes cliniques. De même, les femmes atteintes de DG présentaient des taux sériques de malondialdéhyde plus élevés et une activité sérique de la glutathion peroxydase significativement plus faible au cours du premier trimestre, avec une corrélation négative au cours des deuxième et troisième trimestres (Genc *et al.*, 2011 ; Arribas *et al.*, 2016).

En regardant directement les mitochondries, les femmes souffrant de PE précoce ont montré une activation mitochondriale accrue, avec une régulation positive de l'atrophie optique de type 1 (OPA-1), une augmentation du nombre de copies d'ADN mitochondrial placentaire et une régulation négative du facteur de transcription mitochondriale A, tandis que les PE précoces et tardives étaient associées à un rapport phosphate/oxygène élevé. De plus, une analyse protéomique comparative des mitochondries placentaires chez les femmes souffrant de PE par rapport aux grossesses saines a identifié une régulation positive de 4 protéines et une régulation négative de 22 protéines impliquées dans la génération des ROS, l'apoptose, l'oxydation des acides gras, la fonction de la chaîne respiratoire et le cycle des acides tricarboxyliques (Vishnyakova *et al.*, 2016).

4. Inflammation

4.1. Cytokines

Après une ischémie et une lésion de reperfusion, ainsi qu'un stress oxydatif, le placenta développe une réponse inflammatoire libérant des cytokines et d'autres facteurs inflammatoires tels que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), l'interleukine (IL)-6 et la protéine C réactive (CRP), et des niveaux dommageables de ROS, qui sont une caractéristique de la PE et les niveaux modifiés de cytokines inflammatoires dans la PE précoce et tardive sont corrélés avec le type de changements histopathologiques dans le placenta (Weel *et al.*, 2016).

Le mécanisme proposé pour relier l'insulinorésistance et les voies inflammatoires implique une réduction de l'activité de l'Akt, qui réduit également la production de NO. La réduction de l'activité Akt et la diminution du niveau plasmatique de l'adiponectine réduisent

l'activité de l'adénosine monophosphate protéine kinase (AMPK), de sorte que l'activation de mTOR est facilitée. L'augmentation de la signalisation activée par mTOR et l'augmentation du niveau extracellulaire de la leptine et du TNF- α entraînent l'activation de la kinase N-terminale c-Jun (JNK), ce qui inhibe l'IRS1/2 et réduit la signalisation de l'insuline. Ainsi, l'hyperinsulinémie active une boucle de rétroaction d'inflammation vasculaire accrue et de résistance à l'insuline (Villalobos-Labra *et al.*, 2017).

Chez les femmes qui ont ensuite développé un DG, une augmentation du nombre de leucocytes a été observée dès le premier trimestre, ce qui indique que l'inflammation est associée au développement du DG. Les femmes atteintes de DG présentaient des taux sériques plus élevés de TNF- α au cours du troisième trimestre et de TNF- α et d'IL-6 à terme, par rapport aux femmes présentant une normoglycémie pendant la grossesse, et les taux de TNF- α étaient inversement corrélés avec la sensibilité à l'insuline. De plus, l'augmentation de la concentration de TNF- α entre la période pré-grossesse et le troisième trimestre était le meilleur prédicteur de la résistance à l'insuline pendant la grossesse, comparé à la leptine, au cortisol et à d'autres hormones dérivées de la grossesse, indépendamment de la masse graisseuse. Des années après la grossesse, il ont constaté que les femmes atteintes de DG présentaient toujours des niveaux circulants plus élevés de médiateurs inflammatoires, tels que la CRP, la PAI-1, le fibrinogène et l'IL-6, et des niveaux plus faibles d'adiponectine, par rapport aux femmes non diabétiques, ce qui augmente le risque de développement futur de maladies liées à l'inflammation (Heitritter *et al.*, 2005).

4.2. Adipokines

Les adipokines (protéines sécrétées par les adipocytes) sont impliquées dans un large éventail de processus physiologiques, notamment l'hémostase, le métabolisme des lipides, l'athérosclérose, la régulation de la pression sanguine, la sensibilité à l'insuline, l'angiogenèse, l'immunité et l'inflammation, et il a été démontré qu'elles jouent un rôle dans une grossesse normale (Miehle *et al.*, 2012).

Dans la PE et le DG, diverses adipokines sont dérégulées et pourraient être impliquées dans la physiopathologie de ces affections, d'autant plus que l'obésité est un facteur de risque connu pour les deux. Les plus étudiées sont l'adiponectine et la leptine. L'adiponectine est considérée comme une adipokine insulino-sensible, anti-inflammatoire et anti-athérogène, qui stimule l'absorption de glucose dans les muscles squelettiques et réduit la production hépatique de glucose par les protéines kinas activées par l'AMP. La leptine joue un rôle clé dans la régulation de l'apport et de la dépense énergétiques (elle augmente la sensibilité à l'insuline en

influençant la sécrétion d'insuline, l'utilisation du glucose, la synthèse du glycogène et le métabolisme des acides gras) et est impliquée dans un certain nombre de processus physiologiques. Notamment la régulation de la sécrétion de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH), l'inflammation, la réponse immunitaire, la reproduction et l'angiogénèse. (Zavalza-Gómez *et al.*, 2008 ; Knight *et al.*, 2012)

Des concentrations accrues d'adiponectine ont été trouvées chez des femmes souffrant de PE, ce qui pourrait être un mécanisme permettant de contrer la réponse inflammatoire et d'améliorer la sensibilité à l'insuline et la fonction vasculaire. (Fazeli Daryasari *et al.*, 2018) Inversement, des concentrations réduites d'adiponectine et une expression régulée à la hausse de son récepteur, le récepteur 1 de l'adiponectine (ADIPOR1), ont été observées chez des femmes atteintes de DG, peut-être supprimées par le TNF- α , d'autres médiateurs pro-inflammatoires et l'insuline, ce qui pourrait aggraver encore la résistance à l'insuline puisque l'adiponectine a des effets de sensibilisation à l'insuline. Donc les niveaux d'adiponectine pendant la grossesse permettent de prédire la sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules β après l'accouchement, même chez les femmes non obèses (Altinova *et al.*, 2007 ; Retnakaran *et al.*, 2010).

Des taux élevés de leptine ont été trouvés à la fois chez des femmes souffrant de PE, avant même l'apparition clinique de la maladie (ce qui suggère un rôle physiopathologique), et chez des femmes atteintes de DG. Dans les grossesses PE, l'augmentation des concentrations de leptine affecte les réponses métaboliques, immunitaires et angiogéniques, en régulant la croissance du placenta (ce qui peut entraîner une hypertrophie placentaire), en stimulant l'angiogénèse et en augmentant l'apport sanguin au placenta, ainsi qu'en régulant le transport des nutriments placentaires, l'utilisation et le stockage des lipides et des acides aminés, éventuellement comme mécanisme compensatoire pour augmenter l'apport de nutriments au placenta sous-perfusé. Dans les grossesses dues au DG, la leptine agit comme une adipokine pro-inflammatoire, étant associée à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF- α), stimulant la production de ligands de chimiokines CC (CCL3, CCL4 et CCL5), la production de ROS et favorisant la prolifération cellulaire et les réponses migratoires (Hauguel-de Mouzon *et al.*, 2006 ; Ouchi *et al.*, 2011)

4.3. Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) sont des facteurs de transcription activés par des ligands qui font partie de la superfamille des récepteurs nucléaires d'hormones, qui régulent les gènes impliqués dans les processus métaboliques,

anti-inflammatoires et de développement. Il existe trois types de PPAR de mammifères, à savoir PPAR α , δ/δ et PPAR γ . Les PPARs remplissent des fonctions tout au long de la grossesse, notamment l'implantation, la différenciation des trophoblastes et la fonction placentaire, et sont également impliqués dans le développement embryonnaire et fœtal. La régulation des voies métaboliques et anti-inflammatoires par le système PPAR est considérée comme cruciale dans le développement du DG (Jawerbaum et Capobianco, 2011).

Pendant une grossesse normale, les activateurs PPAR γ tels que les prostanoides spécifiques ou les dérivés d'acides gras sont régulés à la hausse dans le sérum maternel. Chez les femmes souffrant d'PE, il a été démontré que les ligands circulants de PPAR γ sont supprimés avant même la présentation clinique. Des modèles animaux ont montré que l'administration d'un antagoniste de PPAR γ au début de la gestation entraîne des symptômes de type PE (tels qu'une pression artérielle élevée, une protéinurie, un dysfonctionnement endothélial et une agrégation plaquettaire accrue), tandis que le traitement par un agoniste de PPAR γ améliore l'issue de la gestation chez les animaux atteints de PE en réduisant le stress oxydatif dans une voie dépendant de l'hème oxygénase (HO)-1. Une autre étude a révélé que si les placentas des femmes atteintes de PE ne présentaient pas de changements dans l'expression de la protéine PPAR ou dans l'activité de liaison à l'ADN, ceux des femmes atteintes de DG présentaient des concentrations réduites de protéines PPAR γ et PPAR α et des concentrations réduites de RXR α (le partenaire hétérodimère de PPAR γ) (Holdsworth-Carson *et al.*, 2010 ; McCarthy *et al.*, 2011).

5. Influences génétiques et épigénétiques

5.1. Génétique

Outre le fait que les femmes ayant eu leur premier enfant avec des antécédents familiaux de PE courent un risque deux à cinq fois plus élevé de développer une PE, la prédisposition génétique à la PE a été étudiée à divers degrés, des facteurs génétiques pouvant jouer un rôle dans l'augmentation de la production de sFlt-1 et de la taille du placenta. Les gènes imprimés qui pourraient être impliqués dans la contribution maternelle au développement de la PE et un certain nombre de maladies génétiques associées à la PE (trisomie 13, variante du gène angiotensinogène T235, eNOS, gènes responsables de la thrombophilie et un certain nombre de SNP), malgré leur faible importance la PE est un trouble du spectre extrêmement complexe dont les groupes de gènes se répartissent en quatre catégories, (Salzer *et al.*, 2015) celles qui interviennent dans :

- La sécrétion hormonale, la réponse à l'hypoxie et la réponse aux niveaux de nutriments

- Les réponses immunitaires et inflammatoires (y compris la signalisation cytokine/interféron)
- Le métabolisme, la prolifération cellulaire et le cycle cellulaire ainsi que la réponse au stress et les lésions de l'ADN
- La sécrétion hormonale et l'activité des canaux ioniques, et le développement du système nerveux ou les processus du système neurologique (Leavey *et al.*, 2016).

Quelques études ont porté sur la génétique du DG et sa relation génétique avec le DT2, les principaux gènes étant MTNR1B, TCF7L2, IRS1, IGF2BP2, TNF- α et PPARG. (Lowe *et al* 2016) Les gènes liés au DG participent aux :

- Fonctions cellulaires impliquant l'activation des cellules,
- La réponse immunitaire,
- Le développement des organes et la régulation de la mort cellulaire

Mais ne permettent pas de faire la lumière sur la cause sous-jacente du trouble (Enquobahrie *et al.*, 2009).

Dans une étude par l'utilisation des outils informatiques AND System, Pathway Studio And STRING basés sur le textmining et le databasemining approches il ont permis de reconstruire des réseaux associatifs, représentant des interactions génétiques moléculaires entre les gènes, associés simultanément à des paires de maladies comorbidités, y compris la pré-éclampsie, diabète gestationnel. Il a été constaté que ces réseaux associatifs différaient statistiquement dans le nombre de gènes et interactions entre eux à partir de ceux construits pour des paires de maladies choisies au hasard. L'associatif réseau reliant les 2 maladies était composé de 8 gènes (ACE, ADIPOQ, ADRB3, INS, LEPR, MBL2, SHBG, TNF- α) (Glotov *et al.*, 2015).

5.2. Méthylation de l'ADN

Les effets de la PE et du DG sur l'environnement intra-utérin entraînent également des modifications épigénétiques, notamment la méthylation de l'ADN. Bien que l'on sache que le placenta est hypométhylé par rapport à d'autres tissus. des études mesurant la méthylation des îlots CpG dans les gènes RefSeq (c'est-à-dire principalement la méthylation des promoteurs, couvrant environ 1,5 % des CpG génomiques totaux) ont révélé une prédominance de l'hyperméthylation à des positions variables de méthylation dans les placentas des femmes souffrant de PE ou de DG, avec une dysrégulation des voies métaboliques, des voies de signalisation et des voies de réponse immunitaire En interrogeant la méthylation globale de l'ADN placentaire. Une étude préliminaire a montré une association négative entre le degré de

méthylation et à la fois la PE et le DG. Cependant, une étude beaucoup plus importante a révélé par la suite une augmentation de l'hyperméthylation de l'ADN placentaire global chez les femmes atteintes de DG, indépendamment des autres facteurs de risque (Nomura *et al.*, 2014 ; Finer *et al.*, 2015).

L'un des moteurs de l'hyperméthylation de l'ADN dans le placenta pourrait être le stress oxydatif, puisque la PE et le DG sont tous deux associés à un stress oxydatif accru et qu'il a été démontré dans un modèle de rat T2DM que cet état entraîne une hyperméthylation globale de l'ADN dans le foie, et que l'hyperméthylation de l'ADN peut être réduite par les polyphénols qui agissent comme antioxydants (Zhong *et al.*, 2016).

La présente étude a examiné les changements de méthylation de l'ADN à l'échelle du génome chez les PE et les DG par comparaison avec des sujets témoins par le biais de puces à ADN de méthylation. Ils ont constaté que les schémas de méthylation des placentas des femmes atteintes d'EP et de DG étaient similaires ; 64,4% des gènes annotés présentant une méthylation différentielle présentaient des changements concordants entre les patients atteints d'EP et de DG. De manière significative, les mêmes processus fonctionnels ont été affectés par l'EP et le DG, l'adhésion et la différenciation cellulaires étant les groupes les plus peuplés et comprenant des gènes liés au métabolisme des glucides et des lipides (Liu *et al.*, 2014).

5.3. Micro-ARN réglementaire

Le schéma d'expression des miARN dans le placenta (principalement dans le trophoblaste) change tout au long de la grossesse en raison de l'implication des miARN dans la régulation de différents aspects de la biologie du trophoblaste. Ces changements sont également détectables dans le plasma maternel (Chim *et al.*, 2008).

Un certain nombre d'études ont identifié plus de 100 miRNAs à expression différenciée dans le placenta ou le sérum de femmes souffrant de PE, par rapport à des témoins normales. Parmi ceux-ci, on trouve des miARN impliqués dans la prolifération cellulaire, la migration cellulaire, l'inflammation, la transduction de signaux, le remodelage vasculaire et la fonction mitochondriale. L'augmentation des taux plasmatiques de miR-210 a été associée à la gravité de la PE (Muralimanoharan *et al.*, 2012).

Les études portant sur les miARN dans le sérum des femmes atteintes de DG sont moins nombreuses, tout comme les miARN identifiés (environ 50 au total). Les processus qui semblent être les plus ciblés par les miARN dans les cas de DG sont la signalisation insuline/IGF1 (IRS-1, IRS-2, SOS-1, MAPK-1, Insig1, PCK2), l'adipogenèse, la fonction endothéliale, l'inflammation (voie de signalisation TGF- β) et le bilan énergétique (voie de

signalisation EGFR/PI3K/Akt/mTOR). De plus, il a été constaté que 9 miARN étaient partagés entre le DT1, le DT2 et le DG, avec 19 miARN supplémentaires spécifiques au DG, ce qui indique que le DG entraîne des changements différents de ceux des autres formes de diabète. Il est intéressant de noter que l'activateur de l'histone méthyltransférase de l'isoforme bêta de l'homologue du zester 2 (EZH2- β) a été lié au DG par le contrôle des miARN (Floris *et al.*, 2015 ; Tryggestad *et al.*, 2016).

*Conclusion et
perspectives*

La grossesse est une situation physiologique de stress métabolique et vasculaire permettant la placentation et l'adaptation aux besoins métaboliques du fœtus. Elle est une véritable opportunité de dépistage des femmes à risque cardiovasculaire, notamment dans les milieux précaires. Un déficit de la placentation (10-15 % des grossesses) ou un DG révèlent une aptitude génétique ou acquise chez ces femmes à développer une HTA.

Le DG, l'HG et la PE peuvent partager un ensemble des facteurs des risques, notamment l'âge maternel avancé, la nulliparité, les grossesses multifœtales, l'appartenance ethnique non blanche et l'obésité avant la grossesse, ce qui suggère la possibilité d'une étiologie commune.

Premièrement, il existe une grande partie de la dérégulation biochimique qui est commune à la fois au DG et à la PE suggère une pathophysiologie chevauchante : dysfonctionnement endothélial, le déséquilibre angiogénique, la résistance à l'insuline, le stress oxydatif, l'inflammation et la dyslipidémie.

Deuxièmement, l'expression aberrante du gène placentaire a été liée à l'étiologie de ses pathologies. Conformément aux preuves de plus en plus nombreuses, le DG et la PE ont plusieurs mécanismes en commun. Les chercheurs ont identifié aussi des changements épigénétiques dans les loci associés à des pathophysiologies des deux maladies avec des schémas de méthylation similaires. Et il est probable que différentes complications de la grossesse partagent des altérations similaires des microARN circulants en raison des chevauchements observés de ces complications pendant la grossesse.

Pour diminuer le risque de complications secondaires au syndrome métabolique, il faut que les femmes enceintes modifient leurs modes de vie. Si différents facteurs sont réunis, le risque croît fortement, donc il convient de stopper l'expansion de la consommation de sel, du sucre, du tabac ; réduire un éventuel excès de poids ; augmentation de l'activité physique ; limiter ou supprimer le stress. La détente est importante pour le bien-être physique.

L'HG et le DG sont eux-mêmes des facteurs de risque établis pour de futurs mauvais résultats en matière de santé cardiovasculaire. Bien que les symptômes aigus de ces complications obstétriques soient atténués après l'accouchement, leur apparition est associée à une prédisposition ou à une vulnérabilité de la femme enceinte à développer des complications maternelles chroniques à plus long terme qui peuvent ne pas être cliniquement détectables pendant des années après la grossesse. Par exemple, le risque de développer des complications vasculaires plus tard dans la vie est jusqu'à 14,5 fois plus élevé chez les femmes après une grossesse hypertendue.

Ainsi, il serait intéressant de pouvoir continuer ce travail en :

- enrichir notre étude bibliographique par un nombre plus important des travaux récents avec des études réalisées sur des populations proches de notre ethnie ;
- analyser les interactions des différents variants génétiques et la survenue de ces pathologies chez la femme enceinte, en prenant en considération les facteurs environnementaux, géographiques et ethniques.

*Références
bibliographiques*

- Abdelghany AH, Eissa TM, Idris S.** Study of the Ultrastructure of the placenta in gestational Diabetes Mellitus. *Int J Anat Var*, 2018, 11(1) : 004-010.
- ADA.**American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2010, 33(Suppl 1) : S62–S69.
- Allen MV, Joseph KS, Murphy EK, Magee AL, Ohlsson A.** The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth : a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2004, 4: 17.
- Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, et al.** Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor- α in gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 2007, 23(3) : 161-165.
- Andraweera HP, Gattford KL, Dekker GA, Leemaqz S, Jayasekara RW, Dissanayake HVW, McCowan L, Roberts CT.** The INSR rs2059806 single nucleotide polymorphism, a genetic risk factor for vascular and metabolic disease, associates with pre-eclampsia. *Reprod. Biomed. Online*, 2017, 34, 392–398.
- Andrews K, Triggle C, Ellis A.** NO and the vasculature. Where does it come from and what does it do. *Heart Fail Rev*, 2002, 423-45.
- Arribas L, Almansa I, Miranda M, Muriach M, Romero FJ, Villar MV.** Serum malondialdehyde concentration and glutathione peroxidase activity in a longitudinal study of gestational diabetes. *PLoS One*, 2016, 11(5) : e0155353.
- Aronow SW.** Hypertensive disorders in pregnancy. *Ann Transl Med*. 2017, 5(12) : 266.
- Asmar R.** Pression artérielle. Régulation et épidémiologie. Mesures et valeurs normales. *Néphrologie et Thérapeutique*, 2007, 163-184.
- Astarci E et Banerjee S.** PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 2008.
- Babenko AP, Polak M, et al.** Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2006, 355: 456- 66.
- Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermogant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJM.** The stomach is a source of leptin. *Nature*, 1998, 394, 790-793.
- Bailey C, Barnett A, Bhopal R, Begg A, Bell P et al.** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes in pregnancy. A national clinical guideline. Aberdeen : SIGN, 2001.

- Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE.** Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*, 2007, 30 (Supplement 2) :S112-S119.
- Barnea ER, Neubrun D, Shurtz-Swirski R.** Effect of insulin on human chorionic gonadotrophin secretion by placental explants. *Hum Reprod*, 1993, 8:858-862.
- Bazan F.** A novel family of growth factor receptors : A common binding domain in the growth hormone, prolactin, erythropoietin and IL-6 receptors, and the p75 IL-2 receptor [beta]-chain." *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1989, 164(2) : 788-95.
- Beaufils M.** Hypertensions gravidiques, Hypertensive disorders of pregnancy », article de La revue de médecine interne, éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2002, 927-938.
- Beldjilali M.** la thèse : facteur de risque et prise en charge des formes grave de la Pré éclampsie. Faculté de médecine. Université Oran, 2012, 292.
- BELOUAR I et IDAMI KH.** Etude des paramètres épidémiologiques chez des femmes enceintes atteintes d'hypertension artérielle. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Université des Frères Mentouri Constantine, 2018, 117.
- Bensalem S, Lakehal A, Roula D.** Gestational diabetes in Constantine area, Algeria : A prospective study. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2014, 216-220.
- Bo S, Menato G, Kezo A, Signorile A, Bardelli C, De Michieli F, et al.** Dietary fat and gestational hyperglycaemia. *Diabetologia*. 2001, 44(8) : 972-8.
- Bobadilla RA, van BR, Vercruyse L, Pijnenborg R, Verhaeghe J.** Placental effects of systemic tumour necrosis factor-alpha in an animal model of gestational diabetes mellitus. *Placenta*, 2010, 31:1057-1063.
- Bogan A, Dallas-Yang Q, Ruse Jr D, Maeda Y, Jiang G, Nepomuceno L, Scanlan T, Cohen F, SladekF.** Analysis of protein dimerization and ligand binding of orphan receptor HNF4alpha. *J Mol Biol*, 2000, 29, 302(4) :831-51.
- Boileau P, Mrejen C, Girard J, Hauguel-De MS.** Overexpression of GLUT3 placental glucose transporter in diabetic rats. *J Clin Invest*, 1995, 96 :309-317.
- Bonde L, Vilsboll T, Nielsen T, Bagger JI, Savare JA, Holst JJ, et al.** Reduced postprandial GLP-1 responses in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2013.
- Bonnefond A, Phillippe Je, et al. Whole- exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One*, 2012, 7 : e 37423.

- Borbely AU, Sandri S, Fernandes IR, Prado KM, Cardoso EC, Correa-Silva S, Albuquerque R, Knofler M, Beltrao-Braga P, Campa A, Bevilacqua E.** The term basal plate of the human placenta as a source of functional extravillous trophoblast cells. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014, 12:7.
- Bouglé A et Annane D.** Les effets de l'insuline : de la cellule à l'organisme entier. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2009, 28(5) : e193-e199.
- BOUISRI A.** Mortalité maternelle en Algérie. *A.M.E.P- Section Algérie*, 2001, 10.
- Boulanger H et Flamant M.** Avancées récentes dans la compréhension de la physiopathologie de la prééclampsie et conséquences thérapeutiques potentielles. Elsevier Masson SAS and Association Société de Néphrologie. All rights reserved, 2007, 437-448.
- Bowes SB, Hennessy TR, Umpleby AM, et al.** Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetologia*, 1996, 39(8) : 976-983.
- Braunthal S et Brateanu A.** Hypertension in pregnancy : Pathophysiology and treatment. *SAGE Open Medicine*, 2019.
- Bruedigam C, Koedam M, Chiba H, Eijken M.** Evidence for multiple peroxisome proliferator-activated receptor γ transcripts in bone : Fine-tuning by hormonal regulation and mRNA stability. *FEBS Letters*, 2008, 582(11) :1618-24.
- Brume MM, Sturis J, Clement K, et al.** Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glycokinase mutations. *J Clin Invest*, 1994, 93 :1120 -30.
- Bryson CHL, Ioannou GN, Rulyak JS, Critchlow C.** Association between Gestational Diabetes and Pregnancy-induced Hypertension. *American Journal of Epidemiology*, 2003.
- Buchanan AT.** Pancreatic B-Cell defects in gestational diabetes : implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001, 86: 989-993.
- Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN.** Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1990, 162: 1008-14.
- Busiah K, Simon A, Polak M.** Anomalies génétiques de sécrétion de l'insuline et diabète sucré de la petite enfance. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition*, 2009.
- Butalia S, Audibert F, Cote AM, Firoz T, Logan AG, Magee LA, Mundle W, Rey E, Rabi DM, Daskalopoulou SS, et al.** Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Can. J. Cardiol*, 2018, 34, 526–531.

- Butler AE, Cao-Minh C, Galasso R, et al.** Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia*, 2012,53: 2167-76.
- Capeau J.** Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulinorésistance. *MEDECINE/SCIENCES*, 2003, 19 : 834-9.
- Capobianco E, Martinez N, Higa R, White V, Jawerbaum A.** The effects of maternal dietary treatments with natural PPAR ligands on lipid metabolism in fetuses from control and diabetic rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008, 79:191-199.
- Castellucci M, De MR, Meisser A, Canello R, Monsurro V, Islami D, Sarzani R, Marzoni D, Cinti S, Bischof P.** Leptin modulates extracellular matrix molecules and metalloproteinases : possible implications for trophoblast invasion. *Mol Hum Reprod*, 2000, 6:951-958.
- Catalano PM et Kirwan JP.** Maternal factors that determine neonatal size and body fat. *Curr Diab Rep*, 2001, 1:71-77.
- Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SM, Sims EAH.** Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 165(6 Pt 1) : 1667-72.
- Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, et al.** Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 167: 913-919.
- Catalano MP, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, et al.** Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol*, 1993, 264:60.
- CAUGHEY AB, STOTLAND NE, WASHINGTON AE, ESCOBAR GJ.** Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance : predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2005, 106(1) :156-61.
- Cetin I, de Santis MS, Taricco E, Radaelli T, Teng C, Ronzoni S, Spada E, Milani S, Pardi G.** Maternal and fetal amino acid concentrations in normal pregnancies and in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192:610-617.
- Challier JC, Merviel PH, Foidart JM.** Implantation et placentation : physiologie, pathologies et traitements. Elsevier Masson, 2001, 372.
- Chen Z, Li Y, Zhang H, Huang P, Luthra R.** Hypoxia-regulated microRNA-210 modulates mitochondrial function and decreases ISCU and COX10 expression. *Oncogene*, 2010, 29, 4362–4368.

- Chim SS, Shing TK, Hung EC, Leung TY, Lau TK, Chiu RW, et al.** Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma. *Clinical Chemistry*, 2008, 54(3) : 482-490.
- Cho HN, Whiting D, Guariguata L, Montoya AP, Forouhi N, et al.** International Diabète Fédération, IDF Diabète Atlas, 6eme édition, IDF, Brussels, Belgique, 2013.
- Chu SY, Abe K, Hall LR, Kim SY, Njoroge T, Qin C. Gestational diabetes mellitus : all Asians are not alike. *Prev Med*, 2009, 49(2-3) : 265-8.
- Clay JC, et al.** Quinze questions pratiques concernant le diabète gestationnel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35, 2007, 724–730.
- Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P.** Maternal and fetal genetic factors Account for most of familial aggregation of preeclampsia : a population-based Swedish cohort Study. *Rev Méd Interne*, 2004, 365-371.
- Cohen M, Meisser A, Haenggeli L, Bischof P.** Involvement of MAPK pathway in TNF-alpha-induced MMP-9 expression in human trophoblastic cells. *Mol Hum Reprod*, 2006, 12:225-232.
- Collange.** Principales complications de la grossesse – Pré-éclampsie. CNGOF, 2010.
- Collineta P et Jourdain M. Le HELLP syndrome. *Journal homepage. Réanimation*, 2007, 386–392.
- Cowan LM, Buist GR, North AR, Gamble G.** Perinatal morbidity in chronic hypertension, *BrJ Obstet Gynaecol*, 1996, 103.
- DANET S, DOSQUET P, BLONDET, BAZI R, Pagès F, SALLEZ E, LAYOUNI J.** D’Haute autorité de santé. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel, service des recommandations professionnelles, 2005.
- Daniel V.** Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes, 2013, 5-17.
- Deloia JA, Burlingame JM, Krasnow JS.** Differential Expression of G1 Cyclins During Human Placentogenesis. *Placenta*, 1997, 18, 9–16.
- Dempsey JC, Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Miller RS, Dashow EE, Luthy DA.** Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy. *Am J Epidemiol*, 2004, 159(7) : 663-70
- Deruellea P.** Obésité et grossesse. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*. 2011, 100-105.
- Deruelle P, Clay JC, Cazaubiel M, Fontaine P, Vambergue A.** Diabète gestationnel. *EMC Gynécologie obstétrique*, 2009, 5-042- C -20.

- Dijk MV, Mulders J, Poutsma A, Könst A, Lachmeijer A, Dekker G, Blankenstein M, Oudejans C.** Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat. Genet*, 2005, 514-519.
- D'Ippolito S, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N.** Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. *Biofactors*, 2012, 38: 14-23
- Dirlewanger M, Klee PH, Schwitzgebel MV.** La cause du diabète dicte le traitement. *Unité d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatriques*, 2008, 18-23.
- Dubar G, Rackelboom T, Tsatsaris V, Mignon A.** Prééclampsie. Eclampsie. *EMC - Anest.-Rianim*, 2012, 36-980-A-10.
- Ducarme G, et al.** Contre le dépistage systématique du diabète Gestationnel *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36, 2008, 564–566.
- Duckitt K et Harrington D.** Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking : systematic review of controlled studies, 2005, 330(7491) :565.
- Duda K, Chi Y, Shoelso S.** Structural Basis for HNF-4 Activation by Ligand and Coactivator Binding. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(22) : 23311-6.
- Elwain CJ, Tuboly E, Carthy PF, Carthy MC.** Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus : Windows Into Future Cardiometabolic Health. *Front. Endocrinol*, 2020.
- Enquobahrie DA, Williams MA, Qiu C, Meller M, Sorensen TK.** Global placental gene expression in gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2009, 200(2) : 206-2e1.
- Erin K, Maloney, David J, Waxman.** Trans-Activation of PPAR α and PPAR γ by Structurally Diverse Environmental Chemicals. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1999, Pages 209-218.
- Espinoza J, Romero R, Kim MY, Kusanovic JP, Hassan S, Erez O, Gotsch F, Than GN, Papp Z, Kim CHJ.** Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. *J Perinat Med*, 2006, 34(6) : 447-58.
- Esplin M, Fausett M, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, Varner M.** Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, 2001, 867-872.
- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS.** Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity onset diabetes of the young *N Engl J Med*, 2001, 345: 971- 80.
- Fajas L, Fruchart CHJ, Auwerx J.** PPAR γ 3 mRNA : a distinct PPAR γ mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *Full-length*, 1998, S0014-5793(98)01273-3.

- Fan SH et Say YH.** Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and their association with plasma leptin levels and obesity in a multiethnic Malaysian suburban population. *J. Physiol. Anthropol*, 2014, 33:15.
- Farias DR, Franco-Sena AB, Rebelo F, Salles GF, Struchiner CJ, Martins MC, et al.** Polymorphisms of leptin (G2548A) and leptin receptor (Q223R and K109R) genes and blood pressure during pregnancy and the postpartum period : a cohort. *Am. J. Hypertens*, 2017, 30, 130–140.
- Fauvel JP.** Hypertension during pregnancy : Epidemiology, definition, 2016,618-621.
- Fazeli Daryasari SR, Razavinia F, Tork Tatari F, Pahlevan F, Tehranian N.** The role of adiponectin in gestational diabetes mellitus, preeclampsia and obesity during pregnancy : A systematic review. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2018, 19(5) :370-383.
- Feig D, Berger H, Donovan L, et al.** Le diabète de grossesse. Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada : Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes*, 2018, 42 (Suppl 1) : S255-S282.
- Feihl F, Waeber B, Pradervand A P, Vial Y.** Hypertension et grossesse. *Rev Med Suisse*, 2009, 1758-1762.
- Feld-Rasmussen U et Mathiesen ER.** Endocrine disorders in pregnancy : physiological and hormonal, aspects of pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25: 875-84.
- Fenstad M, Johnson M, Roten L, Aas P, Forsmo S, Klepper K, East C, Abraham L, Blangero J, Brennecke S, et al.** Genetic and molecular functional characterization of variants within TNFSF13B a positional candidate preeclampsia susceptibility gene on 13q. *Hum, Reprod, Update*, 2010, 5.
- Ferland A et Pharm B.** Le traitement des troubles hypertensifs chez la femme enceinte. *La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC)*, 2008, 9.
- Finer S, Mathews C, Lowe R, Smart M, Hillman S, Foo L, et al.** Maternal gestational diabetes is associated with genome-wide DNA methylation variation in placenta and cord blood of exposed offspring. *Human Molecular Genetics*, 2015, 24(11) : 3021-3029
- Floris I, Descamps B, Vardeu A, Mitić T, Posadino AM, Shantikumar S, et al.** Gestational diabetes mellitus impairs fetal endothelial cell functions through a mechanism involving microRNA-101 and histone methyltransferase enhancer of zester homolog-2. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2015, 35(3) : 664-674.
- Fournié A.** Physiopathologie des prééclampsies : quelques données récentes. *j.jgyn*, 2011, 09.001.

- Frasca F, Pandini C, Scalia P, Sciacca L, Mineo R, Costantino A, Goldfine ID, Belfiore A, Vigneri R.** Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol*, 1999, 19, 3278–3288.
- Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al.** Familial hyperglycemia due to mutations in glycolipase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *Nengle J Med*, 1993, 328: 697-702.
- Gaither K, Quraishi AN, Illsley NP.** Diabetes alters the expression and activity of the human placental GLUT1 glucose transporter. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84:695-701.
- Galtier F.** Definitions, epidemiology, risk factors. *Diabetes Metab*, 2010, 36(6pT2) : 628-51.
- Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Hancock JA, Golichowski AM.** Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes*, 1993, 42: 1773-85.
- Genc H, Uzun H, Benian A, Simsek G, Gelisgen R, Madazli R, et al.** Evaluation of oxidative stress markers in first trimester for assessment of preeclampsia risk. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2011, 284(6) : 1367-1373.
- Glendorf T, Stidsen CE, Norrman M, Nishimura E, Sorensen AR, Kjeldsen TH.** Engineering of Insulin Receptor Isoform-Selective Insulin Analogues. *PLoS ONE*, 2011, 6 (5) : e20288.
- Glotov AS, Tiys ES, Vashukova ES, Pakin VS, Demenkov PS, Saik OV, Ivanisenko TV, Arzhanova ON, Mozgovaya EN, Zainulina MS, Kolchanov AM, Baranov SV, Ivanisenko AV.** Molecular association of pathogenetic contributors to pre-eclampsia (pre-eclampsia associome). International Conference on the Bioinformatics of Genome Regulation and Structure\Systems Biology (BGRS\SB-2014). *BMC Systems Biology*, 2015, 9 (Suppl 2) : S4.
- Goffinet F, Aboulker D, Paris-Llado J, Bucourt M, Uzan M, Papiernik E, et al.** RScreening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results : a multicenter randomised controlled trial, *BJOG*, 2001, 108(5) :510-8.
- Granger PJ, Alexander BT, Bennett AW, Khalil AR.** Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *American Journal of Hypertension*, 2001, 178S–185S.
- Gray JK, Saxena R, Karumanchi AS.** Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier, 2018, 211-218.

- Graves M, Howse K, Pudwell J, Smith GN.** Indicateurs du risque cardiovasculaire liés à la grossesse. *Can Fam Physician*, 2019, 65(12) : e505–e512.
- Greene EM, Blumberg B, McBride OW, Yi FH, Kronquist K, Kwan K, Hsieh L, Greene G, Nimer DS.** Isolation of the Human Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma cDNA : Expression in Hematopoietic Cells and Chromosomal Mapping. *Gene Expr*, 1995, 4(4-5) : 281–299.
- Guarino E, Poggi CH D, Grieco G E, Cenci V, Ceccarelli E, Crisci I, Sebastiani G, Dotta F.** Circulating MicroRNAs as Biomarkers of Gestational Diabetes Mellitus : Updates and Perspectives. *Hindawi International Journal of Endocrinology*, 2018, 11.
- Guerby P, Vidal F, Garoby-Salom S, Vayssiere C, Salvayre R, Parant O, Negre-Salvayre A.** Oxidative stress and preeclampsia : A review. *Gynecol Obstet Fertil*, 2015, 43(11) : 751-6.
- Guimarães FW, Brandão AH, Rezende AC, Cabral AC, Brum AP, Leite HV, Capuruço AC.** Assessment of endothelial function in pregnant women with preeclampsia and gestational diabetes mellitus by flow-mediated dilation of brachial artery. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(3) :441-7.
- Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J.** Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*, 2013, 495, 384–388.
- Harries L, Locke J, Shields B, Hanley N, Hanley, Steele A, Njølstad R, Ellard S, Hattersley S.** The Diabetic Phenotype in HNF4A Mutation Carriers Is Moderated By the Expression of HNF4A Isoforms From the P1 Promoter During Fetal Development. *Diabetes*, 2008, 57(6) : 1745-1752.
- Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P.** The known and unknown of leptin in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2006, 194(6) :1537-1545.
- He Y, Chen H, Quon JM, Reitman M.** The Mouse obese Gene. *J. Biol. Chem*, 1995, 270(48) : 28887-91.
- Hecketsweiler B et Hecketsweiler P.** Voyage en biochimie 3e édition, ELSEVIER, 4, 2006, 11.
- Hiden U, Lassance L, Tabrizi NG, Miedl H, Tam-Amersdorfer C, Cetin I, Lang U, Desoye G.** Fetal insulin and IGF-II contribute to gestational diabetes mellitus (GDM)-associated up-regulation of membrane-type matrix metalloproteinase 1 (MT1-MMP) in the human fetoplacental endothelium. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 :3613-3621.

- Hendler I, Blackwell CS, Mehta HSH, Whitty EJ.** The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005, 193(3 Pt 2) :979-83.
- Hohlfeld P, Marty F, Grandi P, et al.** Hypertension artérielle. *Obstétrique*, Lavoisier, 2012, 65-81.
- Holdsworth-Carson SJ, Lim R, Mitton A, Whitehead C, Rice GE, Permezel M, et al.** Peroxisome proliferator-activated receptors are altered in pathologies of the human placenta : Gestational diabetes mellitus, intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Placenta*, 2010, 31(3) : 222-229.
- Homko C, Sivan E, Chen X, Reece AE, Boden G.** Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2001, 86, 568–573.
- Horikawa Y, Iwasaki N, Hará M, et al.** Mutation in hepocyte nuclear factor-1beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nature Genet*, 1997, 17: 384 -5.
- Iglesias-Platas I, Monk D, Jebbink J, Buimer M, Boer K, Van der Post J, Hills F, Apostolidou S, Ris-Stalpers C, Stanier P.** STOX1 is not imprinted and is not likely to be involved in preeclampsia. *Nature Genetics*, 2007, 279-280.
- Imamura A, Okumura K, et al.** Endothelial nitric oxide synthase and Methyl tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with endothelial dysfunction. In young, healthy men, *Can J Cardiol*, 2004, 1229-34.
- Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, Okazaki T, Satoh N, Shigemoto M, Yoshimasa Y, Nishi S, et al.** Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem*, 1995, 270 (46) : 27728-33.
- Jaafar J, Ditisheim A, Pechère-Bertschi A.** Hypertensions gravidiques : considérations pratiques. *Rev Med Suisse*, 2014, 1645-1649.
- Jansson T, Ylven K, Wennergren M, Powell LT.** Glucose transport and system A activity in syncytiotrophoblast microvillous and basal plasma membranes in intrauterine growth restriction. *Placenta*, 2002, 23:392-399
- Jauniaux E et Burton GJ.** Le rôle du stress oxydant dans les pathologies placentaires de la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2016.
- Jawerbaum A et Capobianco E.** Effects of PPAR activation in the placenta and the fetus : Implications in maternal diabetes. *Placenta*, 2011, 32 : S212-S217.
- Jawerbaum A, Capobianco E, Pustovrh C, White V, Baier M, Salzberg S, Pesaresi M, Gonzalez E.** Influence of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation by its

endogenous ligand 15-deoxy Delta12, 14 prostaglandin J2 on nitric oxide production in term placental tissues from diabetic women. *Mol Hum Reprod*, 2004, 10:671-676

Jebbink J, Wolters A, Fernando F, Afink G, van der Post J, Ris-Stalpers C. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome -A review. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2012, 1960-1969.

Jia RZ, Zhang X, Hu P, Liu MX, Hua DX, Wang X, Ding HJ. Screening for differential methylation status in human placenta in preeclampsia using a CpG island plus promoter microarray. *Int. J. Mol. Med*, 2012, 30, 133–141.

Jirkovska M, Kucera T, Kalab J, Jadrnicek M, Niedobova V, Janacek J, Kubinova L, Moravcova M, Zizka Z, Krejci V. The branching pattern of villous capillaries and structural changes of placental terminal villi in type 1 diabetes mellitus. *Placenta*, 2012, 33:343-351.

Johnson M, Brennecke S, East C, Göring H, Kent J, Dyer T, Said J, Roten L, Iversen A, Abraham L, et al. Genome-wide association scan identifies a risk locus for preeclampsia on 2q14. Near the inhibin, beta B gene, 2012, 7.

Jordan I, Audra P, Putet G. Nouveau-nés de mère diabétique. *EMC Pédiatrie*, 2007, 4-002 : 50.

Kametas N, Krampf E, McAuliffe F, Rampling M, Nicolaides K. Pregnancy at high altitude. A hyperviscosity state. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004, 627-633.

Karacay O, Sepici-Dincel A, Karcaaltincaba D, Sahin D, Yalvaç S, Akyol M, et al. A quantitative evaluation of total antioxidant status and oxidative stress markers in preeclampsia and gestational diabetic patients in 24-36 weeks of gestation. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2010, 89(3) : 231-238.

Kautzky-Willer A, Thomaseth K, Ludvik B, Nowotny P, et al. Elevated islet amyloid pancreatic polypeptide and proinsulin in lean gestational diabetes. *Diabetes*, 1997, 46 : 607-14.

Kazmi N, Sharp CG, Reese ES, Vehmeijer FO, Lahti J, Page CHM, Zhang W, Rifas-Shiman LSH, Rezwani IL, Simpkin AJ, Burrows K, Richardson GT, Santos Ferreira DL, Fraser A, Harmon EK, Zhao SH, Jaddoe VWV, Czamara D, Binder BE, Magnus CM. Hypertensive Disorders of Pregnancy and DNA Methylation in Newborns : Findings From the Pregnancy and Childhood Epigenetics Consortium. *Hypertension*, 2019, 375-383.

Kelly JT, Souza AL, Clish BC, Puigserver P. A Hypoxia-Induced Positive Feedback Loop Promotes Hypoxia-Inducible Factor 1 Stability through miR-210 Suppression of Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1-Like. *Mol. Cell. Biol*, 2012, 32, 898.

- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look AFP.** WHO analysis of causes of maternal death : a systematic review, *The Lancet*, 2006, 1 ; 367(9516):1066-1074
- Kichou B, Henine N, Kichou L, Benbouabdellah M.** Epidemiology of pre-eclampsia in Tizi-ouzou city (Algeria), 2015, 164-168.
- King CJ.** Maternal Obesity, Metabolism, and Pregnancy Outcomes. *Annual Review of Nutrition*, 2006, 271-291.
- Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL.** Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? . *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201(6) : 576.e1-6.
- Kirwan JP, Hauguel De Mouzon S, LepercqJ, Challier JC, Larraine HJ, et al.** TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*, 2002, 51(7) : 2207-13
- Klungsoyr K, Morken N, Irgens L, Vollset S, Skjaerven R.** Secular trends in the epidemiology of pre-eclampsia throughout 40 years in Norway, prevalence, risk factors and perinatal survival. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2012, 190-198.
- Knight KM, Pressman EK, Hackney DN, Thornburg LL.** Perinatal outcomes in type 2 diabetic patients compared with non-diabetic patients matched by body mass index. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012, 25(6) : 611-615.
- Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG.** Endothelial dysfunction and diabetes : effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *Int J Vasc Med*, 2012, 918267.
- Kousta E, Lawrence JN, Penny A, Millauer AB, Robinson S, Johnston DG.** Women with a history of gestational diabetes of European and South Asian origin are shorter than women with normal glucose tolerance in pregnancy. *Diabet Med*, 2000, 17(11) : 792-78.
- Kuklina, Elena V, Ayala PHD, Carma PhD, Callaghan, William M.** Hypertensive Disorders and Severe Obstetric Morbidity in the United States. *Obstetrics & Gynecology*, 2009, 1299-1306.
- Lain KY et Catalano MP.** Factors that affect maternal insulin resistance and modify fetal growth and body composition. *Metab Syndr Relat Disord*, 2006, Summer, 4(2) : 91-100.
- Larque E, Demmelmair H, Klingler M, De JS, Bondy B, Koletzko B.** Expression pattern of fatty acid transport protein-1 (FATP-1), FATP-4 and heart-fatty acid binding protein (H-FABP) genes in human term placenta. *Early Hum Dev*, 2006, 82:697-701.
- Lawlor D, Morton S, Nitsch D, Leon D.** Association between childhood and adulthood socioeconomic position and pregnancy induced hypertension. Results from the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *Epidemiol Community Health* 59, 2005, 49-55.

- Leavey K, Benton SJ, Gynspan D, Kingdom JC, Bainbridge SA, Cox BJ.** Unsupervised placental gene expression profiling identifies clinically relevant subclasses of human preeclampsia. *Hypertension*, 2016, 68(1) : 137-147.
- Leavey K, Wilson LS, Bainbridge AS, Robinson PW, Cox BJ.** Epigenetic regulation of placental gene expression in transcriptional subtypes of preeclampsia. *Clin. Epigenet*, 2018, 10, 28.
- LEBANE D, AIT OUYAHIA B, VERT P, BREART G.** Programme National Périnatalité, Programme triennal 2006-2009. Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière, Alger, 2005.
- Lee J, Ouh TY, Ahn HK, Hong CHS, Oh JM, Kim HJ, Cho GJ.** Preeclampsia : A risk factor for gestational diabetes mellitus in subsequent pregnancy. *PLoS One*, 2017, 12(5) : e0178150.
- Lencioni C, Resi V, Romero F, Lupi R, Volpe L, Bertolotto A, et al.** Glucagon-like peptide-1 secretion in women with gestational diabetes mellitus during and after pregnancy. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(9) : e287-90.
- Lepercq J, Catalano P, Hauguel de Mouzon S.** Leptin et grossesse : dogmes, questions et perspectives. *Gynecol Obstet Fertil*, 2007, 35: 89-95.
- Lepercq J et Timsit J.** *Traité de Médecine*. Flammarion Médecine Science, Paris 2003.
- Li HP, Chen X, Li MQ.** Gestational diabetes induces chronic hypoxia stress and excessive inflammatory response in murine placenta. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6:650-659
- Li J, Ying H, Cai G, Guo Q, Chen L.** Impaired proliferation of pancreatic beta cells, by reduced placental growth factor in pre-eclampsia, as a cause for gestational diabetes mellitus. *Cell Prolif*, 2015, 48, 166–174.
- Liu L, Zhang X, Ronga C, Rui C, Ji H, Qianb JY, Jia R, Sunc L.** Distinct DNA Methylomes of Human Placentas Between Pre-Eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34:1877-1889.
- Liurba E, Sánchez O, Domínguez C, Soro G, Goya M, Alijotas-Reig J, Cabero L.** Smoking during Pregnancy. Changes in Mid-Gestation Angiogenic Factors in Women at Risk of Developing Preeclampsia According to Uterine Artery Doppler Finding. *Hypertens Pregnancy* 32, 2013, 50-59.
- Lo CJ, Feigenbaum LS, Escobar GJ, Yang J, Crites MY, Ferrara A.** Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome : a population-based study. *Diabetes Care*, 2006, 29(8) : 1915-7.

- Long W, Rui C, Song X, Dai X, Xue X, Lu Y, Shen R, Li J, Li J, Ding H.** Distinct expression profiles of lncRNAs between early-onset preeclampsia and preterm controls. *Clin. Chim. Acta* 2016, 463, 193–199.
- López-Jaramillo P, Pradilla L, Castillo V, Lahera V.** Socioeconomic Pathology As a Cause of Regional Differences in the Prevalence of Metabolic Syndrome and Pregnancy-Induced Hypertension. *Rev Esp Cardiol*, 2007, 168-78.
- Louis STJ et Brochu M.** Le paradoxe cardiovasculaire de la grossesse. *Med Sci*, 2007 ; 23(11) : 944–949.
- Loukovaara S, Kaaja RJ, Koistinen RA.** Cord serum insulin-like growth factor binding protein-1 and -3 : effect of maternal diabetes and relationships to fetal growth. *Diabetes Metab*, 2000, 31:163-167.
- Lykoudi A, Kolialexi A Lambrou GI, Braoudaki M, Siristatidis C, Papaioanou GK, Tzetis M, Mavrou A, Papantoniou N.** Dysregulated placental microRNAs in Early and Late onset Preeclampsia. *Placenta*, 2018, 61, 24–32.
- Machado JS., Palei AC, Amaral LM, Bueno AC, Antonini SR, Duarte G, et al.** Polymorphisms of the adiponectin gene in gestational hypertension and pre-eclampsia. *J. Hum. Hypertens*, 2014, 28, 128–132.
- Magarinos MP, Sanchez-Margalet V, Kotler M, Calvo JC, Varone CL.** Leptin promotes cell proliferation and survival of trophoblastic cells. *Biol Reprod*, 2007, 76:203-210.
- Magnusson AL, Waterman IJ, Wennergren M, Jansson T, Powell TL.** Triglyceride hydrolase activities and expression of fatty acid binding proteins in the human placenta in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:4607-4614.
- Major AC, De Veciana M, Weeks J, Morgan AM.** Recurrence of gestational diabetes : who is at risk ? *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179(4) : 1038-42.
- Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, et al.** Mutations in NEURODI are associated with the développement of type 2 diabetes mellitus. *Nature Genet*, 1999, 23: 323- 8.
- Marchand E, Poncelet C, Carbillon L, Pharisien I, Tigaizin A, Chanelles O.** A retrospective study over 6 years. Is there more complications with pregnancies from the assisted reproductive technology than spontaneous pregnancies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2011, 522-528.
- Marchese FP, Raimondi I, Huarte M.** The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function. *Genome Biol*, 2017, 18, 206.

- Mariotti CPL, Saudan R, Cahana A L, Bertschi P.** Hypertension chez la femme enceinte. Rev Med Suisse, 2007,32547.
- Maynard ESH, Min JY, Merchan J, Lim HK, Li J, Mondal S, Libermann AT, Morgan JP, Sellke FW, Stillman EI, Epstein FH, Sukhatme PV, Karumanchi AS.** Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest, 2003, 111(5) : 649-58.
- McCarthy FP, Drewlo S, Kingdom J, Johns EJ, Walsh SK, Kenny LC.** Peroxisome proliferator-activated receptor- γ as a potential therapeutic target in the treatment of preeclampsia. Hypertension, 2011, 58(2) : 280-286
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre DH, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks AD.** HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med, 2008, 358(19) : 1991-2002.
- Michita RT, Kaminski VDL, Chies ABJ.** Genetic Variants in Preeclampsia : Lessons From Studies in Latin-American Populations. Frontiers in Physiology, 2018, 1771 ,1-26.
- Miehle K, Stepan H, Fasshauer M.** Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. Clinical Endocrinology, 2012, 76(1) :2-11
- Miller GS, De Vos P, Guerre-Millo M, Wong K, Hermann T, Staels B, Briggs MR, Auwerx J.** The adipocyte specific transcription factor C/EBPalpha modulates human ob gene expression. PNAS, 1996, 93(11) : 5507-11.
- Mission FJ, Ohno MS, Cheng WY, Caughey AB.** Gestational diabetes screening with the new IADPSG guide lines : a cost-effectiveness analysis. Am J Obstet Gynecol, 2012, 207, 326: 321–329.
- Moses E, Fitzpatrick E, Freed K, Dyer T, Forrest S, Elliott K, Johnson M, Blangero J, Brennecke S.** Objective prioritization of positional candidate genes at aquantitative trait locus for pre-eclampsia on 2q22. Mol, Hum, Reprod, 2006, 505-512.
- Mosthaf L, Grako K, Dull JT, Coussens L, Ullrich A, McClain AD.** Functionally distinct insulin receptors generated by tissue-specific alternative splicing. EMBO J, 1990, 9 (8) :2409-13.
- Moumhil N.** Diabète et grossesse : à propos de 50 cas. Marrakech. Université Cadi AYYAD faculté de médecine et de pharmacie, 2013, 161

- Muralimanoharan S, Maloyan A, Mele J, Guo C, Myatt LG, Myatt L.** MIR-210 modulates mitochondrial respiration in placenta with preeclampsia. *Placenta*, 2012, 33(10) : 816-823
- Munzberg H et Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*, 2015, 64(1) : 13-23.
- Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura HN, Mazda T, Tomita M.** Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem*, 1996, 120(4) : 803-12.
- Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D.** Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1997, 337:1591–6.
- Nelson T, Schulman G, Grainger D, Diamond MP.** Progesterone administration induced impairment of insulin suppression of hepatic glucose production. *Fertil Steril*, 1994,62: 491-6
- Newbern F et Freemark M.** Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2011, 18: 409-16
- Nguyen A et Carbonne B.** Pathologies obstétricales et obésité. *Le poids et la gynécologie*, 2010, 348-349.
- Nishigiri H, Yamada S, Kohama T, et al.** Frame-shift mutation, A263 fsins GG in the hépatocyte nuclear factor-1beta gène associated with diabetes and renal dysfunction *Diabetes*, 1998, 47: 1354- 5.
- Nomura Y, Lambertini L, Rialdi A, Lee M, Mystal EY, Gracie M, et al.** Global methylation in the placenta and umbilical cord blood from pregnancies with maternal gestational diabetes, preeclampsia, and obesity. *Reproductive Sciences*. 2014, 21(1) : 131-137.
- Okuna S, Akazawa S, Yasuhi I, Kawasaki E, Matsumoto K, Yamasaki H, et al.** Decreased expression of the GLUT4 glucose transporter protein in adipose tissue during pregnancy. *Horm Metab Res*, 1995, 27(5) : 231-4.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K.** Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 2011, 11(2) :85.
- Oudejans C, Mulders J, Lachmeijer A, Van Dijk M, Könst A, Westerman B, Kato H, Matsuda T, et al.** The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with downregulated expression in androgenetic placentas. *Mol, Hum, Reprod*, 2004, 589-598.

- Owerbach D, Bell GI, Rutter JW, Shows BTH.** The insulin gene is located on chromosome 11 in humans. *Nature* volume, 1980, 286,82–84.
- Park HK et Ahima RS. Leptin signaling. *F1000Prime Rep*, 2014, 6: 73.
- Pearson E, Boj S, Steele A, Barrett T, Stals K, Shield J, Ellard S, Ferrer J, Hattersley A.** Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med*, 2007,167-202.
- Peuchant E, Brun JL, Rigalleau V, Dubourg L, Thomas MJ, Daniel JY, Leng JJ, Gin H.**Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clin Biochem*, 2004, 37:293-298.
- Pillar N, Yoffe L, Hod M, Shomron N.** The possible involvement of microRNAs in preeclampsia and gestational diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2015, 29(2) : 176-82.
- Pineles BL, Romero R, Montenegro D, Tarca AL, Han YM, Kim YM, Draghici S, Espinoza J, Kusanovic JP, Mittal P, et al.** Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2007, 196, e261.
- Pirson N, Maiter D, Alexopoulou O.** Prise en charge du diabète gestationnel en 2016 : une revue de la littérature. *Endocrinologie et Nutrition*, 2016, 661-668.
- Plows FJ, Stanley JL, Baker NPH, Reynolds CM, Vickers HM.** The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 1-21.
- Pontoglio M.** Identification de loci suppresseurs du phénotype diabétique lié à la déficience en Hnf1a chez la souris. Institut Cochin, Département Développement, Reproduction et Cancer24, Rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France. Université Paris Descartes, 2014, 173.
- Portelli M et Baron B.** Clinical Presentation of Preeclampsia and the Diagnostic Value of Proteins and Their Methylation Products as Biomarkers in Pregnant Women with Preeclampsia and Their Newborns. *J Pregnancy*, 2018, 2632637.
- Postic C et Shiota M, et al.** Cell- specific roles of glycokinase in glucose homeostasis. *Recent Prog Horm Res*, 2001, 56:195- 217.
- Powers PW, Jeyabalan A, Clifton GR, Dorsten PV, Hauth CJ, Klebanoff AK, Lindheimer DM, Sibai B, Landon M, Miodovnik M.** Soluble fms-Like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies. *PLoS One*, 2010, 5(10) : e13263.

- Rabaglino BM, Post-Uiterweer ED, Jeyabalan A, Hogge AW, Conrad KP.** Bioinformatics approach reveals evidence for impaired endometrial maturation before and during early pregnancy in women who developed preeclampsia. *Hypertension*, 2015, 65(2) : 421-9.
- Radaelli T, Lepercq J, Varastehpour A, Basu S, Catalano PM, Hauguel-De MS.** Differential regulation of genes for fetoplacental lipid pathways in pregnancy with gestational and type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201:209.
- Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-De MS.** Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes*, 2003, 52:2951-2958.
- Rao R, Sen S, Han B, Ramadoss S, Chaudhuri G.** Gestational diabetes, preeclampsia and cytokine release : Similarities and Differences in Endothelial Cell Function. In : *Advances in Fetal and Neonatal Physiology*. New York, NY : Springer, 2014, 69-75.
- Rauh-Hain JA, Rana S, Tamez H, Wang A, Cohen B, Cohen A, et al.** Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2009, 22(4) : 293-9.
- Reece AE, Leguizamón G, Wiznitzer A.** Gestational diabetes : the need for a common ground. *Lancet*, 2009, 373(9677) : 1789-97.
- Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B.** Low adiponectin concentration during pregnancy predicts postpartum insulin resistance, beta cell dysfunction and fasting glycaemia. *Diabetologia*, 2010, 53(2) :268.
- Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Zinman B, Hanley AJ.** Pre-gravid physical activity and reduced risk of glucose intolerance in pregnancy : the role of insulin sensitivity. *Clin Endocrinol*, 2009, 70(4) : 615-22.
- Rieck S et Kaestner KH.** Expansion of beta-cell mass in response to pregnancy. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 21: 151-8.
- Rieusset J, Wahli W, Desvergne B.** Les récepteurs nucléaires PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors) : trois isotypes pour de multiples fonctions. *Médecine thérapeutique*, 2001, 656-64.
- Rigourd V, Chelbi S, Chauvet C, Rebourcet R, Barboux S, Bessières B, Mondon F, Mignot T, Danan J, Vaiman D.** Re-evaluation of the role of STOX1 transcription factor in placental development and preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology* 82, 2009, 174-181.

- Roberts JM, Lain KY.** Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta*, 2002, 23(5) : 359-72.
- Rudra CB, Sorensen TK, Leisenring WM, Dashow E, Williams MS.** Weight characteristics and height in relation to risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*, 2007, 165(3) : 302-8.
- Saldana MT, Siega-Riz AM, Adair LS.** Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(3) : 479-86.
- Salzer L, Tenenbaum-Gavish K, Hod M.** Metabolic disorder of pregnancy (understanding pathophysiology of diabetes and preeclampsia). *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2015, 29(3) :328-338.
- Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M.** Endothelial dysfunction and preeclampsia : Role of oxidative stress. *Frontiers in Physiology*, 2014, 5:372.
- Scher J et Pillinger MP.** 15d-PGJ2 : the anti-inflammatory prostaglandin *Clin Immunol*, 2005, 114(2) : 100-9.
- Schneider S, Freerksen N, Röhrig S, Hoeft B, Maul H.** Gestational diabetes and preeclampsia – similar risk factor profiles, *Early Human Development*, 2012, 179– 184.
- Sebastiani G, Po A, Miele E, et al.** MicroRNA-124a is hyperexpressed in type 2 diabetic human pancreatic islets and negatively regulates insulin secretion, *Acta Diabetologica*, 2015,523–530.
- Seino S, Seino M, Nishi S, Bell IG.** Structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86(1) :114–118.
- Shalom-Barak T, Zhang X, Chu T, Timothy SW, Reddy JK, Xu J, Sadovsky Y, Barak Y.** Placental PPARgamma regulates spatiotemporally diverse genes and a unique metabolic network. *Dev Biol*, 2012, 372:143-155.
- Shen L, Li Y, Li R, Diao Z, Yany M, Wu M, Sun H, Yan G, Hu Y.** Placenta-associated serum exosomal miR-155 derived from patients with preeclampsia inhibits eNOS expression in human umbilical vein endothelial cells. *Int. J. Mol. Med*, 2018, 41, 1731–1739.
- Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, Smith S, Youngren J, et al.** Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle muscle from obese women with gestational diabetes mellitus : evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes*, 2000, 49: 603-10.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M.** Pre-eclampsia. *Lancet*, 2005, 4, 365(9461) :785-99.

- Sibai BM et Ross GM.** Hypertension in gestational diabetes mellitus : pathophysiology and long-term consequences. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(3) :229-33.
- Sisino G, Bouckenoghe T, Aurientis S, Fontaine P, Storme L, Vambergue A.** Diabetes during pregnancy influences Hofbauer cells, a subtype of placental macrophages, to acquire a pro-inflammatory phenotype. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832:1959-1968.
- Sivan E, Reece AE, Wu KY, Homko CJ, Polansky M, Borenstein M.** Dietary vitamin E prophylaxis and diabetic embryopathy : morphologic and biochemical analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175:793-799.
- Skjaerven R, Wilcox A, Lie R.** The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 2002, 33-38.
- Sokhi J, Sikka R, Raina P, Kaur R, Matharoo K, Arora P, Bhanwer A.** Association of genetic variants in INS (rs689), INSR (rs1799816) and PP1G.G (rs1799999) with type 2 diabetes (T2D) : a case-control study in three ethnic groups from North-West India. *Mol Genet Genomics*, 2016, 291(1) :205-16.
- Spence D, Stewart CM, Alderdice AF, Patterson CC, Halliday HL.** Intra-uterine growth restriction and increased risk of hypertension in adult life : a follow-up study of 50-year-olds. *Public Health*, 2012, 126(7) :561-5.
- Spong CY, Guillermo L, Kuboshinge J, Cabalum T.** Recurrence of gestational diabetes mellitus : identification of risk factors. *Am J Perinat*, 1998, 15(1) : 29-33.
- Staff AC, Dechend R, Redman CGW.** Review : Preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease : Two new hypotheses. *Placenta, Dissecting the Placenta : The Scientist's and Obstetrician's Points of View* 34, 2013, Supplement, S73–S78.
- Stegers AS, Dadelszen PV, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2010, 21, 376 (9741) : 631-44.
- Staines-Urias E, Paez CM, Doyle P, Dudbridge F, Serrano CN, Ioannidis AJP, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP.** Genetic association studies in pre-eclampsia : systematic meta-analyses and field synopsis. *Int J Epidemiol*, 2012, 41(6) : 1764-75.
- Sun X, Qu T, He X, Yang X, Guo N, Mao Y, Xu X, Zhang X, Wang W.** Screening of differentially expressed proteins from syncytiotrophoblast for severe early-onset preeclampsia in women with gestational diabetes mellitus using tandem mass tag quantitative proteomics. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1) :437.
- Sun HX, Zeng YD, Li RT, Pang PR, Yang H, Hu LY, Zhang Q, Jiang Y, Huang LY, Tang BY, et al.** Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent

vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension*, 2012, 60, 1407–1414.

Sundvold H et Lien S. Identification of a novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma promoter in man and transactivation by the nuclear receptor RORalpha1, 2001.

Suwaki N, Masuyama H, Masumoto A, Takamoto N, Hiramatsu Y. Expression and potential role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in the placenta of diabetic pregnancy. *Placenta*, 2007, 28:315-323.

Tabak AG, Tamas G, Peterfalvi A, Bosnyak Z, Madarasz E, Rakoczi I, et al. The effects of paternal and maternal history of diabetes mellitus on the development of gestational diabetes mellitus . *J Endocrinol Invest*, 2009, 32(7) : 606-10.

Tanaka M, Jaamaa G, Kaiser M, Hills E, Soim A, Zhu M, Shcherbatykh IY, Samelson R, Bell E, Zdeb M, McNutt AL. Racial disparity in hypertensive disorders of pregnancy in New York State : a 10-year longitudinal population-based study, *Am J Public Health*, 2007, 97(1): 163-70.

Tarrade A, Schoonjans K, Guibourdenche J. PPAR γ /RXR α heterodimers are involved in human CG β synthesis and human trophoblast differentiation, 2001.

Taylor BD, Ness BR, Olsen J, Hougaard DM, Skogstrand K, Roberts JM, et al. Serum leptin measured in early pregnancy is higher in women with preeclampsia compared with normotensive pregnant women. *Hypertension*, 2015, 65, 594–599.

Thaler CD et Epel D. Nitric oxide in oocyte maturation, ovulation, fertilization, cleavage and implantation : a little dab'll do ya. *Curr Pharm Des*, 2003, 9:399-409.

Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes : Composition, biogenesis and function. *Nat. Rev. Immunol*, 2002, 2, 569–579.

Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H, Makris T, Papademetriou V, Stefanadis C. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications. A systematic review, *Hum Hypertens*, 2013, 148-157.

Tobias DK, Zhang C, van Dam MR, Bowers K, Hu BF. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus : a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2011, 34(1) : 223-9.

Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and risk of gestational diabetes : a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev*, 2009, 10(2) : 194-203.

- Trivin F, Chevenne D, Haute-couture M.** Bioclinique et biopathologie du diabète sucré gestationnel. *Revue Française des laboratoires*, 2003, N°357.
- Tsatsaris V.** Physiopathologie de la pré-éclampsie. *La Société Francophone de Dialyse et la Société de Néphrologie*, 7-12.
- Tsikouras P, Dafopoulos A, Trypsianis G, Vrachnis N, Bouchlariotou S, Liatsikos S, Dafopoulos K, Maroulis G, Galazios G, Teichmann A, et al.** Pregnancies and their obstetric outcome in two selected age groups of teenage women in Greece. *The journal of Matern- Fetal & Neonatal medicine*, 2012, 1606-1611.
- Tunçer S et Banerjee S.** HNF4A (Hepatocyte Nuclear Factor 4 alpha). *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 2016, 0.4267/2042/68157.
- Tryggstad JB, Vishwanath A, Jiang S, Mallappa A, Teague AM, Takahashi Y, et al.** Influence of gestational diabetes mellitus on human umbilical vein endothelial cell miRNA. *Clinical Science*, 2016, 130(21) : 1955-1967.
- Uddin MN, Beeram MR, Kuehl TJ.** Diabetes Mellitus and Preeclampsia. *Med J Obstet Gynecol.* 2013, 1:1016.
- Uddin MN, Horvat D, Roth AL, Pringle KG, Allen RS, Jones OR, Zawieja CD, Kuehl JT.** Hyperglycemia induces an antiangiogenic milieu in first trimester cytotrophoblast cell. *The FASEB Journal*, 2013, 27 :835.5.
- Valdés E, Sepúlveda-Martínez Á, Manukián B, Parra-Cordero M.** Assessment of pregestational insulin resistance as a risk factor of preeclampsia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 2014, 77(2) :111-116.
- Vambergue A, Valat AS, Dufour P, Cazaubiel M, Fontaine P, Puech F.** Pathophysiology of gestational diabetes. *J Gynecol Obstet Reprod (Paris)*, 2002, 31(6 Suppl) : 4S3-4S10.
- Vaxillaire M, Abderahmani A, Boutin P, et al.** Anatomy of a homeoprotein revealed by the analysis of human Mody 3 mutations, *J Biol chem*, 1999, 274 : 35639 – 46.
- Vaxillaire M, Boccio V, Philipi A, et al.** A gène for maturity onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q. *Nature Genet*, 1995, 9: 418 -23.
- Vehier CM, Amar J, Boivin JM, Denolle TH, Fauvel JP, Plu-Bureau G, Tsatsaris V, Blacher J.** Hypertension artérielle et grossesse. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *j.lpm*, 2016, 012.
- Vehier CM et Delsart P.** Hypertension artérielle de la grossesse : une situation à risque cardiovasculaire. *La Presse Médicale. Elsevier*, 2009, 600-608.

- Velho G, Hattersley A, Frigiel P.** Maternal diabetes alters birth Weight in glycokinase-deficient (Mody 2) Kindred but has no influence on adult weight, height, insuline sécrétion or insuline sensitivity. *Diabetologia*, 2000, 43: 1060- 3.
- Velho G, Bellanné-Chantelot CH, Timsit J.** Le MODY : modèle d'étude d'interactions génotype/phénotype dans le diabète de type 2. *Med Sci (Paris)*, 2003, 19(8-9): 854–859.
- Vella A, Service FJ, O'Brien PC.** Glucose counterregulatory hormones in the 72- hour fast. *Endocr Pract*, 2003, 9: 115-8.
- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim MY, Bdoolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann AT, Stillman IE, Roberts D, D'Amore AP, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme PV, Letarte M, Karumanchi AS.** Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat. Med*, 2006, 12, 642–649.
- Vérier-Mine O, Dorey F, Bacri FJ, Quiquempois H.** Diabète et grossesse. *EMC - Endocrinologie- Nutrition*, 2012, 9(3) : 1-9.
- Villalobos-Labra R, Silva L, Subiabre M, Araos J, Salsoso R, Fuenzalida B, et al.** Akt/mTOR role in human foetoplacental vascular insulin resistance in diseases of pregnancy. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 1-13.
- Vishnyakova AP, Volodina AM, Tarasova NV, Marey MV, Tsvirkun DV, Vavina OV, et al.** Mitochondrial role in adaptive response to stress conditions in preeclampsia. *Scientific Reports*, 2016, 6:32410.
- Wander PL, Boyko EJ, Hevner K, et al.** Circulating early and mid-pregnancy microRNAs and risk of gestational diabetes, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2017,1–9.
- Wang W, Feng L, Zhang H, et al.** Preeclampsia up-regulates angiogenesis-associated microRNA (i.e., miR-17, -20a, and -20b) that target ephrin-B2 and EPHB4 in human placenta,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, E1051–E1059.
- Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman JR, Chan A, Dekker AG.** Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet*, 2002, 359, 673-4.
- Wang Y, Storlien HL, Jenkins AB, Tapsell CL, Jin Y, Pan FJ, et al.** Dietary variables and glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes Care*, 2000, 23(4) : 460-4.
- Waugh, Jason JS, Aidan F, Halligan W, Andrew H.** Shennan. Ambulatory monitoring and self-monitoring of blood pressure during pregnancy. *Blood Pressure Monitoring*, 2000, 3-10.
- Weel CI, Baergen NR, Romão-Veiga M, Borges TV, Ribeiro VR, Witkin SS, et al.** Association between placental lesions, cytokines and angiogenic factors in pregnant women with preeclampsia. *PLoS One*, 2016, 11(6) : e0157584.

- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al.** Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes : close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 1930-5.
- Who.** World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva : WHO, 1999.
- Williams Z.** Inducing tolerance to pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 2012, 1159- 1161.
- Wong CI, Moller A, Giachini FV, Lima VV, Toledo F, Stojanova J, Sobreviafgh L, Martínai SS.** Placental structure in gestational diabetes mellitus. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. Elsevier, 2020, 165535.
- Xiong X, Fraser DW, Demianczuk NN.** History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia : a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 1013-8.
- Xu B, Ji Y, Yao K, Cao YX, Ferro A.** Inhibition of human endothelial cell nitric oxide synthesis by advanced glycation end-products but not glucose : Relevance to diabetes. *Clinical Science*, 2005, 109(5) : 439-446.
- Yamashita H, Shao J, Friedman JE.** Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol*, 2000, 43(1) : 87-98.
- Yamazata K, Furuta H, et al.** Mutations un thé hépatocyte nuclear factor - 4alpha gène un maturity onset diabetes of the young (mody4). *Nature*, 1996, 384 :458 - 60.
- Yang Y, Yelavarthi KK, Chen HL, Pace JL, Terranova PF, Hunt JS.** Molecular, biochemical, and functional characteristics of tumor necrosis factor-alpha produced by human placental cytotrophoblastic cells. *J Immunol*, 2008, 150:5614-5624.
- Yeung EH, Hu FB, Solomon CG, Chen L, Louis GM, Schisterman E, Willett WC, Zhang C.** Lifecourse weight characteristics and the risk of gestational diabetes. *Diabetologia*, 2010, 53(4) : 668-78.
- Yoshimura T, Yoshimura M, et al.** Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with severe preeclampsia. *Gynecol Investig*, 2000, 238-41.
- Yue DK, Molyneaux LM, Ross GP, Constantino MI, Child AG, Turtle JR.** Why does ethnicity affect prevalence of gestational diabetes ? The underwater volcano theory. *Diab Med*, 1996, 13: 748-752.
- Zamudio S.** The placenta at high altitude. *High Alt, Med, Biol*, 4, 2003, 171-191.

- Zavalza-Gómez AB, Anaya-Prado R, Rincón-Sánchez AR, Mora-Martínez JM.** Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2008, 80(1) : 8-15.
- Zhang F, Basinski BM, Beals JM, Briggs LS, Churgay LM, Clawson DK, DiMarchi DR, Furman CT, Hale EJ, Hsiung HM, Schoner BE, Smith DP, Zhang YX, Wery JP, Schevitz RW.** Crystal structure of the obese protein leptin-E100, 1997, 387(6629) : 206-9.
- Zhang Y, Diao Z, Su L, Sun H, Li R, Cui H, Hu Y.** MicroRNA-155 contributes to preeclampsia by down-regulating CYR61. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2010, 202, e461–e466.
- Zhang Y, Yang L, Chen LL.** Life without A tail : New formats of long noncoding RNAs. *Int. J. Biochem.Cell Biol.* 2014, 54, 338–349.
- Zhao C, Zhang T, Shi Z, Ding H, Ling X.** Micro- RNA-518d regulates PPAR α protein expression in the placentas of females with gestational diabetes mellitus, *Molecular Medicine Reports*, 2014, 2085–2090.
- Zhong J, Xu C, Reece AE, Yang P.** The green tea polyphenol EGCG alleviates maternal diabetes-induced neural tube defects by inhibiting DNA hypermethylation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2016, 215(3) : 368-3e1.
- Zhou C, Zou QY, Li H, Wang FR, Liu AX, Magness RR, Zheng J.** Preeclampsia Downregulates MicroRNAs in Fetal Endothelial Cells : Roles of miR-29a/c-3p in Endothelial Function. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2017, 102, 3470–3479.
- Zhu MX, Han T, Sargent IL, Yin GW, Yao QY.** Differential expression profile of microRNAs in human placentas from preeclamptic pregnancies vs normal pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2009, 200, e661.
- Zintzaras E, Kitsios G, Harrison G, Laivuori H, Kivinen K, Kere J, Messinis I, Stefanidis I, Ioannidis J.** Heterogeneity-based genome search meta-analysis for preeclampsia. *Hum, Genet*, 2006, 360-370.

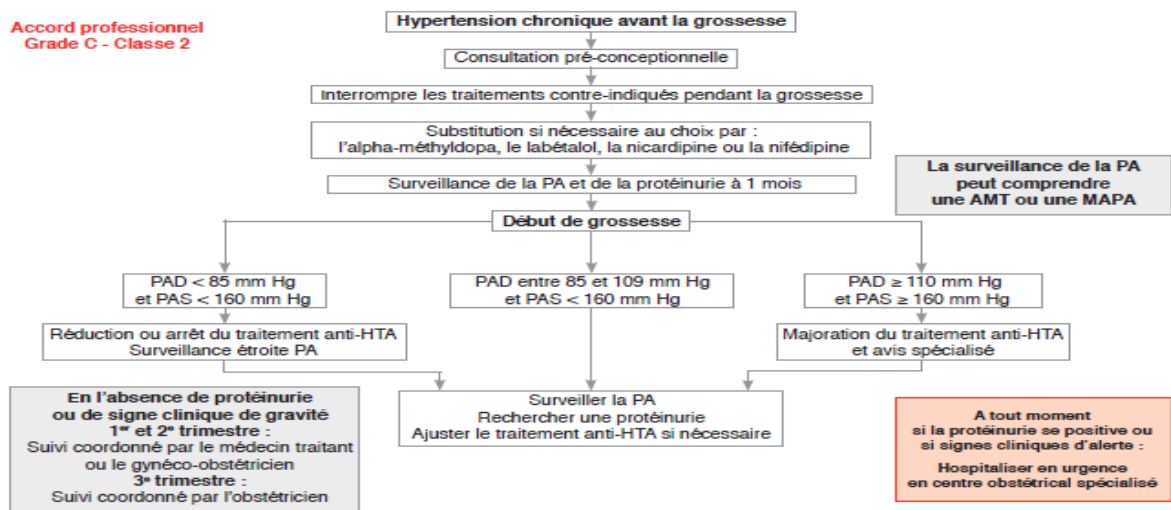
Annexes

Anexes 1 : Consensus d'experts de La Société Française d'hypertension Artérielle (Vehier et al., 2016)



FIGURE 1 : PRISE EN CHARGE D'UNE HTA CHRONIQUE, AVANT LA GROSSESSE ET EN COURS DE GROSSESSE

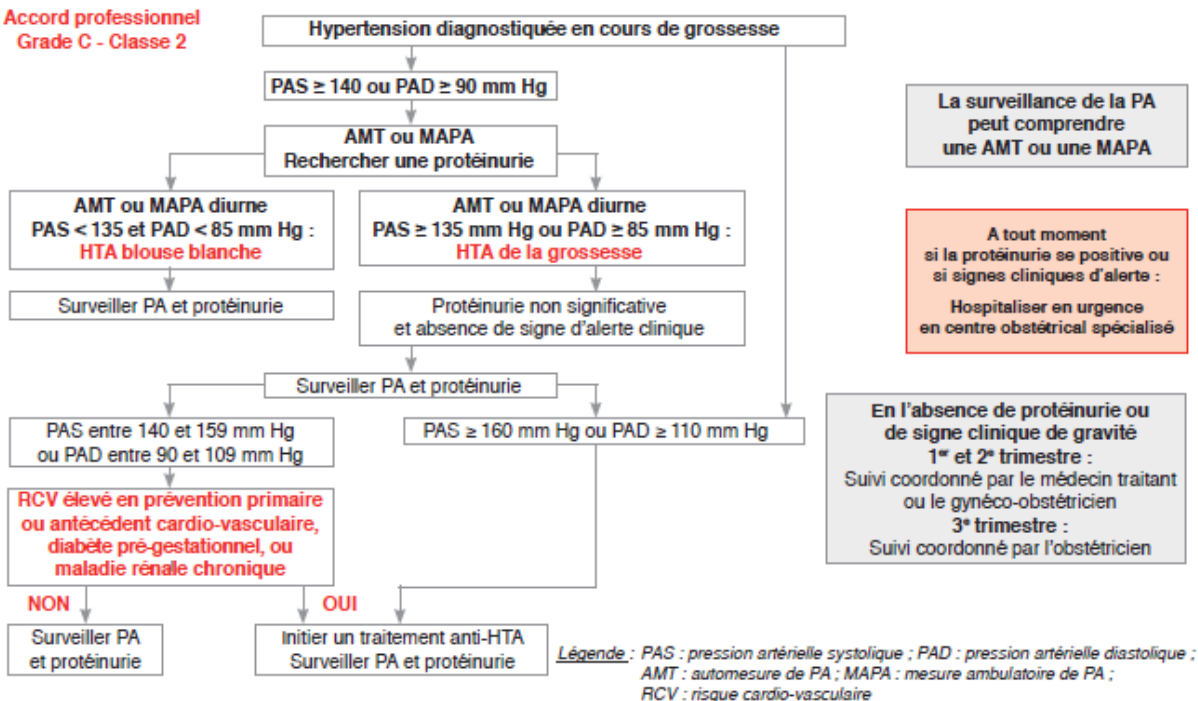
Accord professionnel
Grade C - Classe 2



Légende : PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; AMT : automesure de PA ; MAPA : mesure ambulatoire de PA

FIGURE 2 : PRISE EN CHARGE D'UNE HTA DIAGNOSTIQUÉE EN COURS DE GROSSESSE

Accord professionnel
Grade C - Classe 2



Légende : PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; AMT : automesure de PA ; MAPA : mesure ambulatoire de PA ; RCV : risque cardio-vasculaire

Anexes 2 : Consensus d'experts de La Société Française d'hypertension Artérielle (Vehier *et al.*, 2016)



FIGURE 3 : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE L'HTA AU COURS DE LA GROSSESSE
Gradation : Grade C - Classe 2

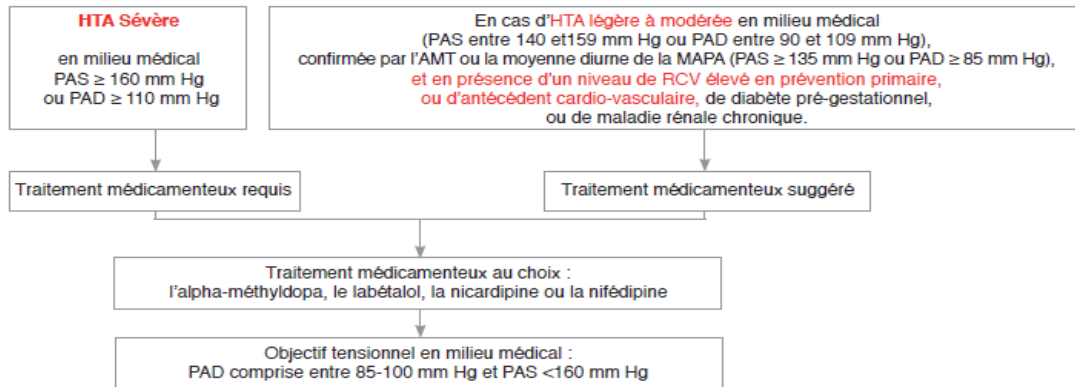
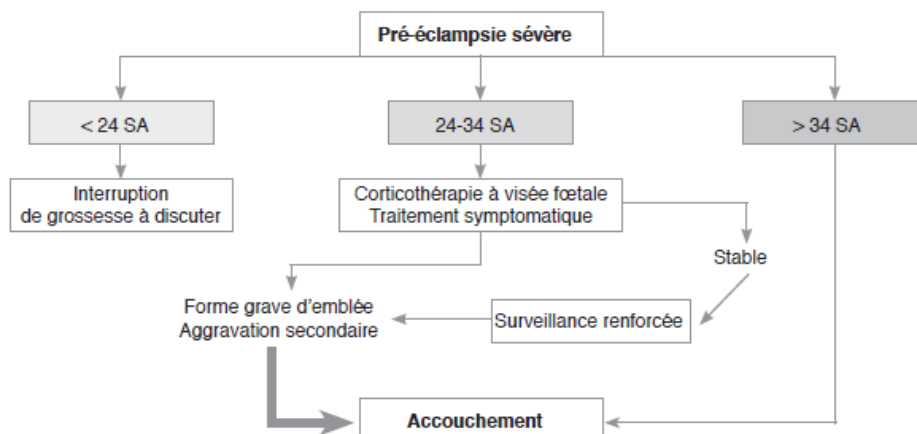


FIGURE 4 : PRISE EN CHARGE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE MODÉRÉE (PEM) OU SÉVÈRE (PES) SELON LE TERME DE LA GROSSESSE
Gradation : Grade B - Classe 2

Pré-éclampsie < 24SA	Pré-éclampsie 24-34 SA	Pré-éclampsie 34-36 SA	Pré-éclampsie > 37 SA
<ul style="list-style-type: none"> • PES : interruption de grossesse à discuter • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : expectative à discuter • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : accouchement • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : accouchement • PEM : accouchement

Légende : PEM : pré-éclampsie modérée ; PES : pré-éclampsie sévère ; SA : semaine d'aménorrhée

FIGURE 5 : PRISE EN CHARGE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE SÉVÈRE SELON LE TERME DE LA GROSSESSE
Gradation : Grade B - Classe 2



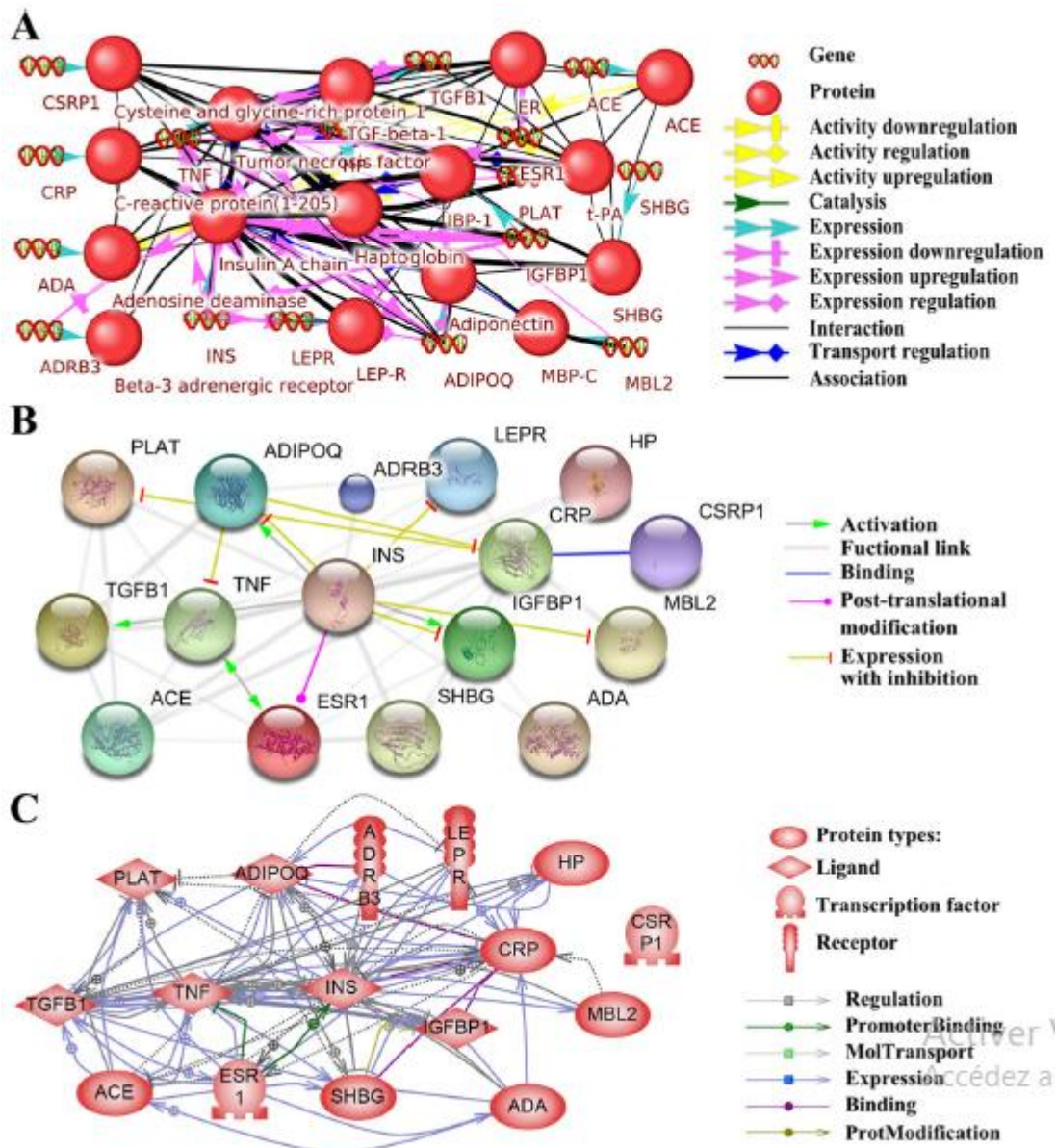
Légende : SA : semaine d'aménorrhée

Anexes 3 : Informations génétiques pour 25 variantes génétiques évaluées sur leur association avec la pré-éclampsie (Staines-Urias *et al.*, 2012).

Supplementary table 1. Genetic information for 25 genetic variants evaluated on their association with pre-eclampsia.

Gene	Chromosome	Variant	Polymorphism	Base change	Amino acid change
F5	1q23	G506A	rs8025	Exon 10: G1601A	Arg506Gln
F2	11p11-q12	G20210A	rs1799983	Untranslated region -3	NA
ACE	17q23	Insertion/Deletion	rs4848994	Intron 16: 287 base pair insertion/deletion	NA
AGT	1q42-43	M235T	rs899	Exon 2: C704T	Met235Thr
AGTR1	3q21-q25	A1186C	rs5188	Untranslated region-3	NA
MTHFR	1p36.22	C677T	rs1801133	Exon 5: C677T	Ala222Val
NOS3	7q36.1	G298A	rs1799983	Exon 7: G894T	Glu298Asp
TNF-a	6p21.3	G308A	rs1800829	Promoter: G-308A	NA
SERPINE1	7q21.3-q22	Insertion/deletion	rs1799889	Promoter: 4G/5G insertion/deletion	NA
NOS3	7q36	eNOS 4a/4b	eNOS 4a/4b	Intron 4: 27-bp repeat	NA
NOS3	7q36	-788 T/C	rs2070744	Promoter: T-788C	NA
IL-10	1q31-q32	G1082A	rs1800896	Promoter: G-1082A	NA
EPHX1	1q42.1	Tyr113His	rs1051740	Exon 3: T337C	Tyr113His
APOE	19q13.2	Epsilon ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4	rs429358/rs7412	APOE ϵ 2/3/4	APOE isoforms
EPHX1	1q42.1	His139Arg	rs2234922	Exon 4: A416G	His139Arg
PPARG	3p25	P12A	rs1801282	Exon 2: C125G	Pro12Ala
VEGFA	9q12	+C936C	rs3025039	Untranslated region-3	NA
THBD	20p11.2	C1418T	C1418T	Exon 1: +C1418T	Ala455Val
IL-6	7p21	G174C	rs1800795	Promoter: G-174C	NA
LEPR	1p31	A233G	rs1137101	Exon 6: A233G	Gln223Arg
VEGFA	6p21.1	C2578A	rs899947	Promoter: C-2578A	NA
HLA-G	6p21.3	Insertion/Deletion	-14bp	Exon 8: 14 base pair insertion/deletion	NA
LEP	7q31.3	-2548 G/A	rs7799039	Promoter: G-2548A	NA
CTLA4	2q33	A49G	rs231775	Exon 1: A49G	Thr17Ala
LEP	7q31.3	Tetranucleotide repeat	TTTC	3'-flanking region: highly variable repeat	NA

Anexes 4 : Interactions entre protéines / les gènes partagés simultanément dans PE, DM, Ob et GD sont présentés. (Glotov *et al.*, 2015)

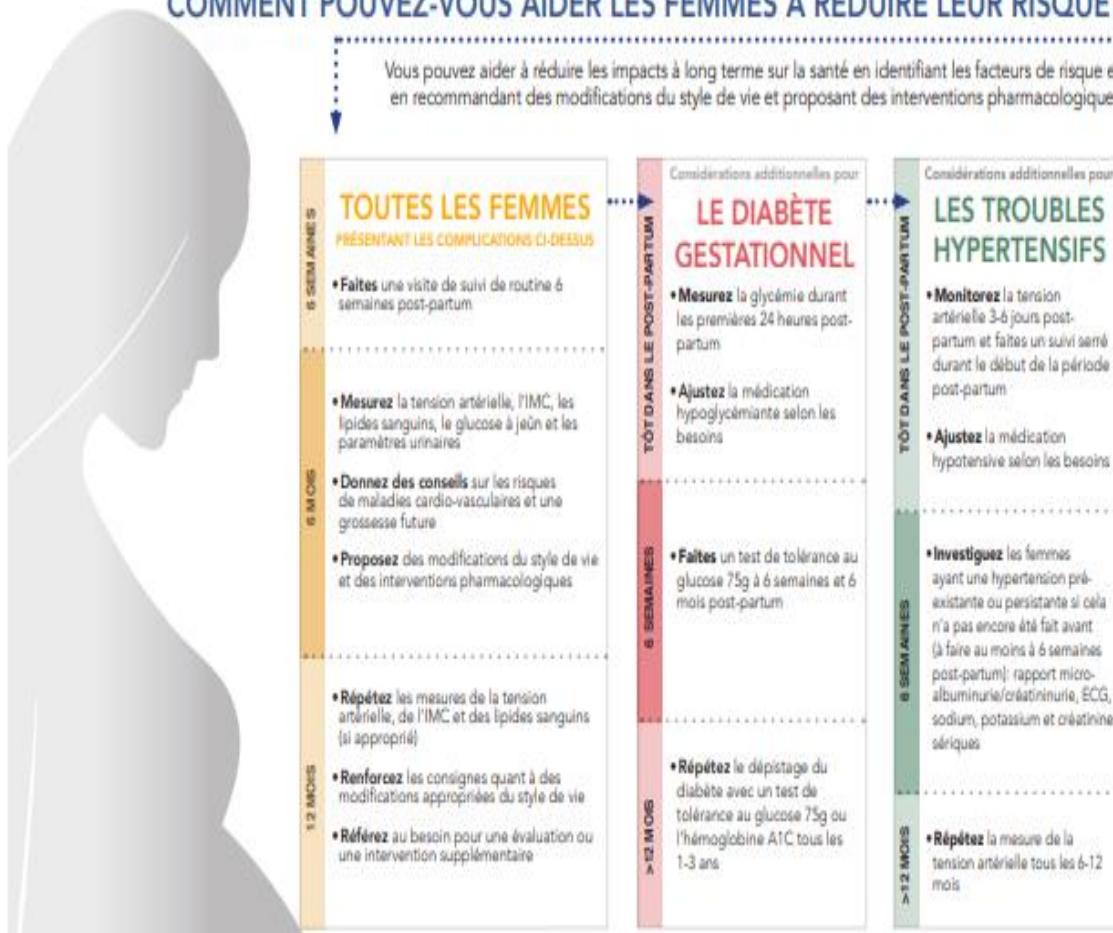


Anexes 5 : Outil de référence pour les généralistes sur la prise en charge des indicateurs du risque cardiovasculaire liés à la grossesse (Graves *et al.*, 2019)



COMMENT POUVEZ-VOUS AIDER LES FEMMES À RÉDUIRE LEUR RISQUE?

Vous pouvez aider à réduire les impacts à long terme sur la santé en identifiant les facteurs de risque et en recommandant des modifications du style de vie et proposant des interventions pharmacologiques



RESUME

La grossesse est une situation physiologique de stress métabolique et vasculaire permettant la placentation et l'adaptation aux besoins métaboliques du fœtus. Elle est une véritable opportunité de dépistage des femmes à risque cardiovasculaire, notamment dans les milieux précaires. Un déficit de la placentation (10-15 % des grossesses) ou un diabète gestationnel révèlent une aptitude génétique ou acquise chez ces femmes à développer une hypertension artérielle.

L'objectif principal de notre recherche bibliographique est l'analyse des études publiées sur l'apparition et la relation entre l'HTA gravidique, la pré-éclampsie et le diabète gestationnel chez la femme enceinte.

Des preuves émergentes indiquent que parmi les diverses complications de la grossesse, la pré-éclampsie, l'HTA gravidique et le diabète gestationnel semblent avoir, au moins en partie, des étiologies sous-jacentes communes. Outre le partage de nombreux facteurs de risque, il a été démontré que le taux de pré-éclampsie est influencé par la présence et la gravité du diabète gestationnel, avec une hyperglycémie due à la résistance à l'insuline et aux changements biochimiques que cela entraîne (déséquilibre angiogénique, stress oxydatif et inflammation), jouant un rôle dans la pathogenèse de la dysfonction endothéliale conduisant au développement de la pré-éclampsie. Les paramètres physiologiques modifiés, la dérégulation des biomarqueurs protéiques potentiels et les changements liés à l'ADN (mutations, méthylations, miARN) étaient combinés dans ce mémoire pour explorer les mécanismes sous-jacents possibles.

La recherche bibliographique avait révélé une corrélation entre le diabète gestationnel, la pré-éclampsie et l'hypertension artérielle gravidique. Le contexte génétique semble avoir une part importante dans la physiopathologie de ces trois pathologies de la femme enceinte.

Mots clefs : HTA Gravidique, Pré-éclampsie, Diabète Gestationnel, Corrélation, Destruction Génétique.

ABSTRACT

Pregnancy is a physiological situation of metabolic and vascular stress allowing placentation and adaptation to the metabolic needs of the foetus. It is a real opportunity for screening women at cardiovascular risk, particularly in precarious environments. A placentation deficit (10-15% of pregnancies) or gestational diabetes reveal a genetic or acquired aptitude in these women to develop hypertension.

The main objective of our literature search is the analysis of published studies on the occurrence and relationship between gestational hypertension, pre-eclampsia and gestational diabetes in pregnant women.

Emerging evidence indicates that among the various pregnancy complications, pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus seem to have, at least in part, shared underlying etiologies. Apart from sharing numerous risk factors, it has been shown that the rate of pre-eclampsia is influenced by the presence and severity of gestational diabetes mellitus, with hyperglycemia due to insulin resistance and the biochemical changes this brings about (angiogenic imbalance, oxidative stress and inflammation), playing some role in the pathogenesis of endothelial dysfunction leading to the development of pre-eclampsia. The altered physiological parameters, dysregulation of potential protein biomarkers and DNA-related changes (mutations, methylations, miRNAs) were combined in this review to explore possible underlying mechanisms.

The literature search revealed a correlation between gestational diabetes, pre-eclampsia and gestational hypertension. The genetic context seems to have an important part in the physiopathology of these three pathologies in pregnant women.

Keywords : Gestational hypertension, Pre-eclampsia, Gestational diabetes, Correlation, Genetic destruction

ملخص

الحمل هو حالة فسيولوجية من التغيرات الأيضية ودوران الدم في الأوعية الدموية التي تسمح بتأمين الغذاء والطاقة للجنيين عبرة المشيمة. وهي مرحلة حقيقية لتعرض النساء لخطر أمراض القلب والأوعية الدموية، وخاصة في البيئات غير المستقرة. فالعجز المشيمي (10-15% من حالات الحمل) أو السكري الحلمي بسبب خطأ وراثي ذاتي او مكتسب لدى هؤلاء النساء يادي لتطويز ضغط الدم العالي.

الهدف الرئيسي من بحثنا البيليوغرافي هو تحليل لدراسات عن العلاقة الموجودة في ظهور ارتفاع ضغط الدم الحلمي وتسمم الحمل وسكري الحمل.

تشير الدلائل الناشئة إلى أن المضاعفات المختلفة للحمل ارتفاع ضغط الدم الحلمي وتسمم الحمل وسكري الحمل. لديها نفس المسببات بالإضافة إلى المشاركة في العديد من عوامل الخطر، فقد ثبت أن تسمم الحمل يتأثر بوجود وشدة سكري الحمل بسبب فرط سكر في الدم مما يادي الى مقاومة الأنسولين فينتج عن ذلك تغيرات كيميائية حيوية (عدم توازن الأوعية الدموية، الإجهاد التأكسدي والتهاب)، حيث هذه الاخيرة تلعب دورًا في خلل البطني مما يؤدي إلى تطور تسمم الحمل. وايضا تم دمج المعلمات الفسيولوجية المتغيرة، وإلغاء تنظيم المؤشرات الحيوية للبروتين المحتمل، والتغيرات المرتبطة بالحمض النووي (الطفرات الميتيل والخب) في هذه المذكرة لاستكشاف الآليات الأساسية المحتملة.

كشف البحث الأدبي عن وجود علاقة بين سكري الحمل وتسمم الحمل وارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل. يبدو أن السياق الجيني له دور مهم في علم وظائف الأعضاء لهذه الأمراض الثلاثة للحوامل.

الكلمات المفتاحية ضغط الدم الحلمي، تسمم الحمل، سكري الحمل، الارتباط، الخلل الجيني.

Nom et Prénom : ABDENNOUR Amira GHozlene

Encadreur : Dr DAOUI Zineb

Nom et Prénom : BENSALAH Hanane

Etude comparative entre la survenue de l'HTA gravidique, la pré-éclampsie et le diabète gestationnel chez la femme enceinte

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme : Master en Génétique Moléculaire

La grossesse est une situation physiologique de stress métabolique et vasculaire permettant la placentation et l'adaptation aux besoins métaboliques du fœtus. Elle est une véritable opportunité de dépistage des femmes à risque cardiovasculaire, notamment dans les milieux précaires. Un déficit de la placentation (10-15 % des grossesses) ou un diabète gestationnel révèlent une aptitude génétique ou acquise chez ces femmes à développer une hypertension artérielle.

L'objectif principal de notre recherche bibliographique est l'analyse des études publiées sur l'apparition et la relation entre l'HTA gravidique, la pré-éclampsie et le diabète gestationnel chez la femme enceinte.

Des preuves émergentes indiquent que parmi les diverses complications de la grossesse, la pré-éclampsie, l'HTA gravidique et le diabète gestationnel semblent avoir, au moins en partie, des étiologies sous-jacentes communes. Outre le partage de nombreux facteurs de risque, il a été démontré que le taux de pré-éclampsie est influencé par la présence et la gravité du diabète gestationnel, avec une hyperglycémie due à la résistance à l'insuline et aux changements biochimiques que cela entraîne (déséquilibre angiogénique, stress oxydatif et inflammation), jouant un rôle dans la pathogenèse de la dysfonction endothéliale conduisant au développement de la pré-éclampsie. Les paramètres physiologiques modifiés, la dérégulation des biomarqueurs protéiques potentiels et les changements liés à l'ADN (mutations, méthylations, miARN) étaient combinés dans ce mémoire pour explorer les mécanismes sous-jacents possibles.

La recherche bibliographique avait révélé une corrélation entre le diabète gestationnel, la pré-éclampsie et l'hypertension artérielle gravidique. Le contexte génétique semble avoir une part importante dans la physiopathologie de ces trois pathologies de la femme enceinte.

Mots clefs : HTA Gravidique, Pré-éclampsie, Diabète Gestationnel, Corrélation, Destruction Génétique

Université des Frères Mentouri, Constantine 1

Jury d'évaluation :

Présidente : Dr CHELLAT Djalila (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : Dr DAOUI Zineb (MCB - Université Mostefa Ben Boulaïd, Batna 2).

Examineur : Dr SEDRATI Khadidja (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine1)

Date de soutenance :/.. / 2020

