

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur de la recherche scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل
Université Mohamed Sedik Ben Yahia - Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Biologie**

Option : Biochimie

Thème

**Examen anatomopathologique et biochimique des
placentas des grossesses à risque (Hypertension
artérielle et pré-éclampsie)**

Membres de jury

Président : Dr. BENGEDOUAR L.

Examineur: Dr. DERAÏ E.

Encadreur : Dr. BOUHAFS L.

Présenté par :

DJEBLI Nadia

SOUYAD Fadila

Année universitaire : 2017 - 2018



Remerciement

Remerciement

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Nous remercions « Dieu » tout puissant qui nous a aidé à réussir dans nos études

À notre Directrice de mémoire **Dr. BOUHAFS GUEDGUIDI LEILA**

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude de nous avoir confié ce sujet et de nous diriger dans son élaboration jusqu'au bout, et nous tenons à vous remercier pour vos conseils, votre disponibilité, votre sympathie, vos encouragements et vos orientations bienveillantes.

Aux membres de jury

Dr. BENGEDOUAR L, nous vous remercions sincèrement de nous avoir fait l'honneur de présider et de juger ce modeste travail.

Dr. DERAÏ E. veuillez agréer l'expression de nos sentiments de respect et de gratitude d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous adressons nos remerciements à **Mme SAHLI Nabila** chef de service de la maternité de l'hôpital de Jijel et à tous le personnel de ce service et particulièrement les sages-femmes pour leur aide précieuse

Sans oublier **Dr. YAHYAOUÏ**, le directeur de la clinique **CHIFAA** pour son aide à effectuer ce travail dans les meilleures conditions et en particulier les sages-femmes pour leur accueil avec une grande sympathie et leur aide précieuse.

Nous remercions infiniment **Dr. BELGHIAT** et **Mme. AYAD N.** chef du service de laboratoire d'anatomopathologie à l'hôpital de Jijel, ainsi que tout le personnel de ce service d'avoir mis à nos dispositions tous les moyens indispensables à la réalisation de ce travail.

Nos sincères remerciements à **Dr. Ikhalfoune** et au personnel du laboratoire de maternité de l'hôpital de Jijel pour leur aide précieuse.

Un remerciement très particulier à **Dr. CHEBOUT Imene** qui nous a donné de son temps et de ses informations précieuses

CTEV	Cytotrophoblaste extravilleux
CT	Cytotrophoblaste
CTV	Cytotrophoblaste vileux
ST	syncytiotrophoblaste
SCTB	syncytiotrophoblaste
MVM	membrane microvillositaire
BM	membrane plasmique basale
Glut1 ou Glut3	Glucose transporter 1 ou 3
hCG	hormone chorionique gonadotrophine
HES	l'hématoxyline éosine safrane
hPL	hormone lactogène placentaire
hCS	hormone chorionique somatotrope
GH	Growth hormone
IGF	insulin-like growth factor
HTA	hypertension artérielle
PAS	pression artérielle systolique
PAD	pression artérielle diastolique
PE	Prééclampsie
HELLP	Hemolysis Elevated Liver enzymes
sVEGFR-1	Soluble fms-like tyrosine kinase-1
NK	Natural killer
CIVD	coagulopathie intravasculaire disséminée
MFIU	mort fœtale in utero
RCIU	retard de croissance intra-utérin
SF	souffrance fœtale
E	Eclampsie
HTAG	Hypertension artérielle gravidique
EOA	espèces oxygénées activées
ROL	radicaux oxygénés libres
TG	Triglycéride
SDS	Sodium dodécylsulfate
rpm	rotation per minute

Figure n°	Page
Fig.1. Représentation schématique des principaux stades du développement placentaire précoce...	3
Fig.2. Représentation des voies de différenciation du cytotrophoblaste	4
Fig.3. Structure des villosités flottantes.....	5
Fig.4. placenta à terme normal coté foetal après réfrigération pour deux jour.....	5
Fig.5. Un cordon ombilical normal avec deux artères et une veine.....	6
Fig.6. Le syncytiotrophoblaste première barrière de transfert des nutriments de la mère au fœtus...	9
Fig.7. Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et la prééclampsie.....	12
Fig.8. Schéma classique de la physiopathologie de la prééclampsie.....	13
Fig.9. Morphologie des placentas des groupes témoin et « HTA+PE »	27
Fig.10. Teneurs placentaires en glucose.....	28
Fig.11. Teneurs placentaires en cholestérol.....	29
Fig.12. Teneurs placentaires en triglycérides	29
Fig.13. Teneurs placentaires en protéines.....	30
Fig.14. Variation du taux cytosolique placentaires en MDA.....	32
Fig.15. Variation du taux cytosolique placentaires en GSH.....	33
Fig.16. Variation de l'activité enzymatique placentaire de la Catalase.....	33
Fig.17. Variation de l'activité enzymatique placentaire de la SOD.....	34
Fig.18. Coupes histologiques des placentas	37

Tableau n°	Page
Tab.1. Caractéristiques de la population étudiée.....	25
Tab.2. Caractéristiques placentaires.....	26
Tab.3. Caractéristiques des cordons	28
Tab.4. Variation du rapport foetoplacentaire.....	29

REMERCIEMENT

LISTE DES ABREVIATIONS	i
LISTE DES FIGURES	ii
LISTE DES TABLEAUX	iii
SOMMAIRE	iv
INTRODUCTION	1

Chapitre I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**1. Le placenta**

1.1. Définition.....	2
1.2. Développement précoce du placenta	2
1.2.1. Stade pré-lacunaire.....	2
1.2.2. Stade lacunaire.....	2
1.2.3. Stade villositaire.....	2
1.3. Structure du placenta à terme.....	5
1.4. Le cordon ombilical.....	6
1.5. Les membranes.....	7
1.6. La circulation foeto-placentaire.....	7
1.7. Fonctions placentaires.....	7
1.7.1. Échanges foeto-maternels.....	7
1.7.2. Fonctions métaboliques.....	10
1.7.3. Fonctions endocrines.....	10
1.7.4. Fonctions immuno-modulatrices.....	11

2. Désordres hypertensifs de la grossesse..... 11

2.1. Classification	11
2.2. Hypertension artérielle chronique (HTA)	11
2.3. Prééclampsie (PE)	11
2.3.1. Physiopathologie de la prééclampsie : rôle central du placenta.....	12
2.4. Eclampsie.....	13
2.5. Hypertension artérielle gravidique.....	13

3. Le Stress oxydant et la grossesse..... 13

Chapitre II. MATERIELS ET METHODES

1.Population étudiée	15
2.Méthodes	15
2.1. Examen macroscopique du placenta.....	15
2.2. Préparation des échantillons.....	15
2.3. Détermination de quelques paramètres biochimiques.....	16
2.3.1. Préparation de l'homogénat placentaire.....	16
2.3.2. Dosage du glucose (Kit Cromatest)	16
2.3.3. Dosage du cholestérol (Kit Cromatest)	16
2.3.4. Dosage des triglycérides (Kit Cromatest)	17
2.3.5. Dosage des protéines placentaires.....	17
2.4. Détermination des paramètres placentaires du stress oxydatif.....	18
2.4.1. Préparation de la fraction cytosolique.....	18
2.4.2. Détermination de Malondialdéhyde placentaire (MDA).....	18
2.4.3. Détermination de glutathion placentaire (GSH).....	18
2.4.4. Détermination de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)...	19
2.4.5. Détermination de l'activité enzymatique de la SOD.....	20
2.5.Etude histologique.....	21
3. Analyses Statistiques	21

Chapitre III. RESULTATS ET DISCUSSION

1. Caractéristiques de la population étudiée	22
2. Morphologie et caractéristiques placentaires	23
3. Caractéristique des cordons	24
4. Variation de l'index fœto-placentaire	25
5. Variation macroscopique du placenta	27
6. Paramètres biochimiques tissulaires placentaires	28
6.1.Teneurs placentaires en glucose	28
6.2.Teneurs placentaires en cholestérol	29
6.3.Teneurs placentaires en triglycérides	29
6.4.Teneurs placentaire en protéines.....	30
7. Paramètres tissulaires placentaires du stress oxydant	32
7.1.Teneurs placentaire en MDA.....	32
7.2. Teneurs placentaire en glutathion réduit (GSH).....	32

7.3. Activité enzymatique placentaire de la Catalase.....	33
7.4. Activité enzymatique placentaire de la SOD.....	34
8. Etude histopathologique.....	36
CONCLUSION.....	39
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	40



Introduction

Pendant longtemps, le placenta a été considéré comme un organe inerte, un simple filtre de nutriments et gaz sanguins. Depuis plusieurs années, le placenta est l'objet de nombreuses recherches tant pour comprendre sa physiologie que sa pathologie et une revue scientifique lui est aujourd'hui entièrement consacrée (Placenta, www.placentajournal.org) [1].

Des travaux se sont succédé et ont montré que le placenta est un véritable organe complexe et invasif, avec des fonctions endocrines et paracrines [2] dont l'architecture est altérée dans de nombreuses maladies maternelles telles que le diabète sucré [3], l'hypertension (HTA) [4] [5], la prééclampsie (PE) [6] [7] et l'éclampsie [2].

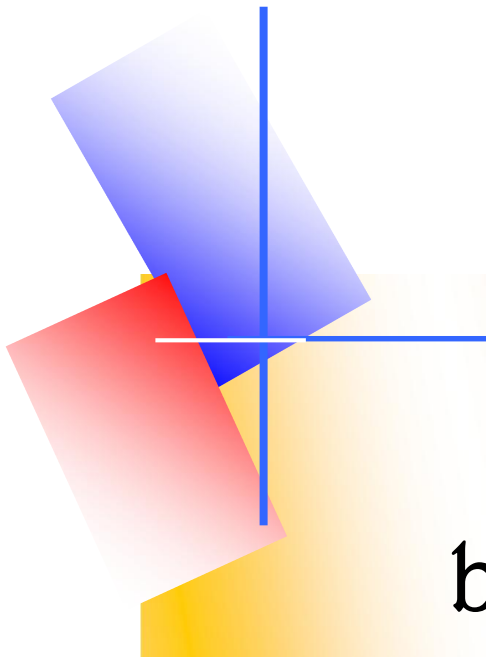
Les complications de la grossesse liées à une pathologie d'origine placentaire sont presque spécifiques à l'espèce humaine. Ces pathologies, qui affectent environ un tiers des grossesses humaines, comprennent principalement les fausses couches, la pré-éclampsie et les restrictions de croissance fœtale *in utero* (RCIU) [8].

La fréquence et la sévérité de ces complications placentaires de la grossesse humaine sont aggravées par de nouvelles causes environnementales et sociales comme, par exemple, le diabète et/ou l'hypertension préexistant à la grossesse et plus récemment les problèmes liés au manque (anorexie) ou l'excès de poids (obésité), au tabagisme maternel actif et passif et à la prise de certains médicaments [8].

HTA est l'une des complications les plus connues au cours de la grossesse. Elle contribue significativement dans la morbidité et la mortalité maternelles et périnatales [9].

En obstétrique comme en néonatalogie, l'insuffisance placentaire mais aussi les anomalies d'invasion placentaire sont des problèmes majeurs de santé publique avec de fortes morbidité et mortalité fœtales et maternelles [10] [11].

L'objectif de la présente étude est l'investigation des altérations anatomopathologiques et histologiques et le dosage de quelques paramètres biochimiques et du stress oxydant des placentas des grossesses compliquées par l'HTA (chronique ou induite par la grossesse), afin d'augmenter nos connaissances sur les changements histologiques et biochimiques qui sont dus à l'hypertension maternelle, car très peu d'études ont été réalisées sur les placentas des mères hypertendues.



Chapitre I

Rappels

bibliographiques

1. Le placenta

1.1. Définition

Le placenta est un organe mystérieux, à l'interface entre la mère et le fœtus, permettant les échanges gazeux et nutritifs pour assurer sa croissance et son développement [12]. Il est indispensable au déroulement normal de la grossesse, et peut être dans certaines situations à l'origine de pathologies maternelles ou fœtales sévères [13].

1.2. Développement précoce du placenta

La placentation humaine est de type hémomonochorial [14]. Son développement peut être divisé en trois stades : stades prélacunaire, lacunaire et vilieux [15] [16] [14].

1.2.1. Stade pré-lacunaire (Fig. 1a, b)

Six jours après la fécondation, le blastocyste limité par une assise cellulaire, le trophoctoderme, s'accroche à l'épithélium utérin [14]. Puis, à partir du trophoctoderme, se différencient une assise cellulaire interne, constituée de cytotrophoblastes, et une assise cellulaire externe, le syncytiotrophoblaste [15] [16] [14].

L'implantation commence lorsque, au contact de l'endomètre, les cellules trophoblastiques libèrent des enzymes protéolytiques [17] [9] ce qui permet aux cellules trophoblastiques de pénétrer profondément dans l'endomètre [9].

1.2.2. Stade lacunaire (Fig. 1c)

Ver le 8ème jour suivant la fécondation, des petites vacuoles apparaissent dans la masse syncytiale [14] [15]. Ces vacuoles croissent progressivement pour former des lacunes [14] [15] [18] qui fusionnent avec les artères maternelles pour former l'espace intervilloux [15] ou la chambre intervillieuse [14].

1.2.3. Stade vilieux (Fig. 1d, e, f)

Treize jours après la fécondation, les cellules trophoblastiques envahissent le syncytium pour donner naissance aux villosités choriales primaires. Les villosités secondaires apparaissent lorsque des cellules mésenchymateuses commencent à envahir les villosités primaires [15].

Presque 3 semaines plus tard, les premiers capillaires fœtaux peuvent être observés dans le mésenchyme. Un système de circulation fonctionne pour faire circuler le sang embryonnaire à travers les vaisseaux capillaires vilieux. Ces structures sont appelées villosités tertiaires [15].

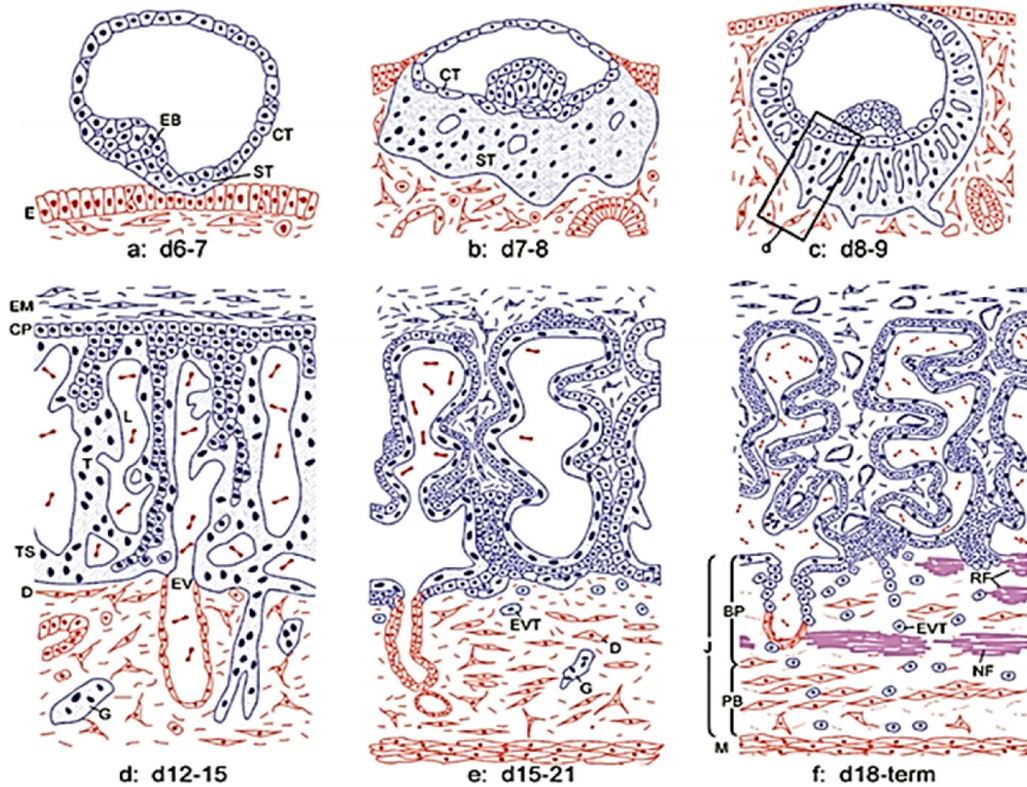


Figure 1. Représentation schématique des principaux stades du développement placentaire précoce. *a, b : Stade prélacunaire ; c : Stade lacunaire ; d : stade de transition entre les stades lacunaire et villositaire primaire ; e : Stade villositaire secondaire; f : Stade villositaire tertiaire* [15].

1.2.3.1. Différenciation trophoblastique (Fig.2)

Le placenta est formé de plusieurs populations cellulaires, la principale étant le trophoblaste [12] [16], celui-ci formé de plusieurs sous-populations cellulaires [12]. La cellule trophoblastique se différencie d'une part en trophoblastes villositaires qui assurent les échanges fœtomaternels et les fonctions endocrines du placenta, et d'autre part en cytotrophoblastes extravillous invasifs, indispensables à l'implantation et au remodelage des vaisseaux utérins [14].

Les cytotrophoblastes villositaires fusionnent et forment le syncytiotrophoblaste. Le cytotrophoblaste extravillous (CTEV) prolifère puis devient invasif et migre dans la décidue et le myomètre (CTEV interstitiel). Il colonise les vaisseaux maternels (CTEV vasculaire) ou se différencie en cellules géantes plurinucléées [14].

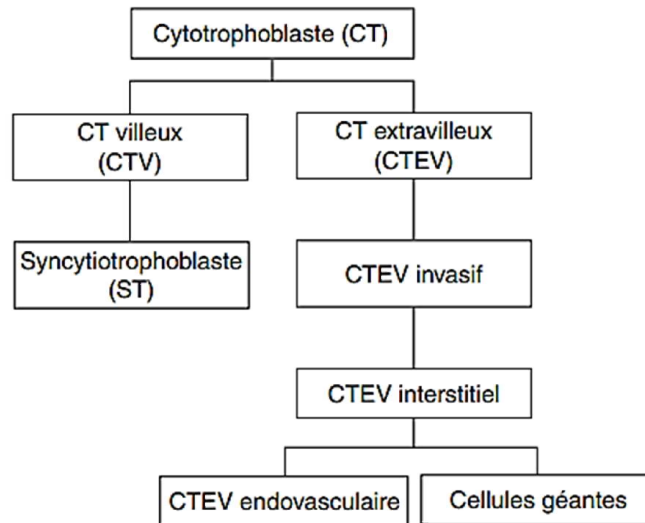


Figure 2. Représentation des voies de différenciation du cytotrophoblaste [14].

1.2.3.2. Remodelage vasculaire

Une des étapes-clés de la mise en place de la circulation placentaire est le remodelage vasculaire lors de l'invasion trophoblastique [19] [1]. Les modifications initiales des artères utéroplacentaires comportent une désorganisation généralisée de ces artères avec une vacuolisation endothéliale, une désorganisation des cellules musculaires lisses et une dilatation luminale [14]. C'est une insuffisance dans cette invasion trophoblastique qui serait impliquée dans la pathogénie de la prééclampsie [20] [1].

1.2.3.3. Les villosités

L'unité structurale et fonctionnelle du placenta humain est la villosité chorale. Les villosités sont de deux types : villosités flottantes (Fig.3) ou villosités crampons. Les premières baignent librement dans la chambre intervillieuse alors que les secondes sont ancrées dans l'endomètre maternel [14].

Dans les villosités matures, il y a une réduction marquée de cytotrophoblaste et la seule couche de syncytiotrophoblaste sépare le sang maternel de l'endothélium des capillaires fœtaux [21] [22].

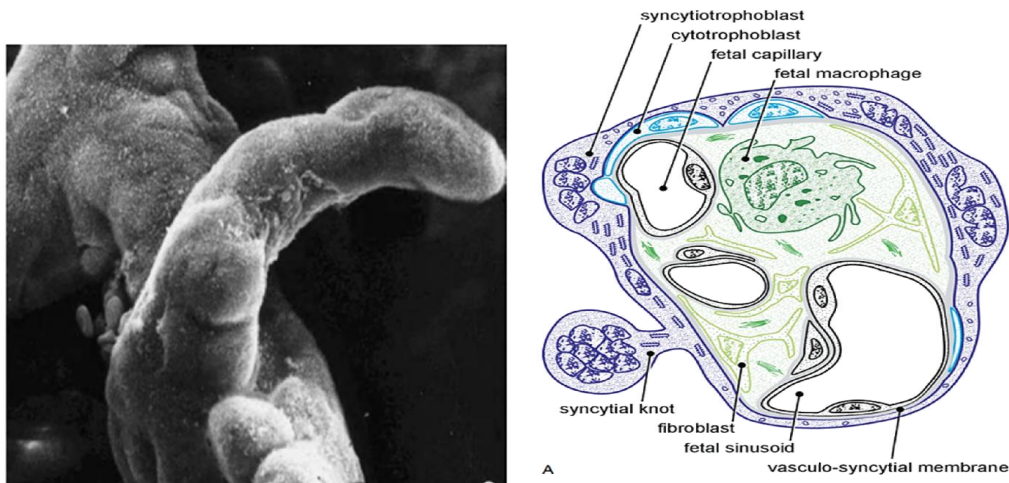


Figure 3. Structure des villosités flottantes. *A* : Villosité flottante à 20 semaines d'aménorrhée (SA) vue en microscopie électronique (image professeur Foidart) [14]. *B* : Représentation schématique d'une coupe transversale d'une villosité terminale montrant la variabilité du syncytiotrophoblaste (d'après Bernischke et Kaufmann, 2000) [15].

1.3. Structure du placenta à terme

À terme, le placenta se présente comme un disque ovalaire mesurant 18 à 20 cm [12] voire 15 –20 cm [22] [17] de diamètre, 2 à 3 cm d'épaisseur [12] [17] [22] et une superficie de près de 15m² [17] [22]. Il pèse environ 500g [22].

Le cordon est d'insertion centrale ou paracentrale et comporte une veine et deux artères. Il présente un index de spiralisation de 0,2/cm [23] [12].



Figure 4. placenta à terme normal coté foetal après réfrigération pour deux jours [24].

1.4. Le cordon ombilical

Le cordon ombilical est la tige conjonctive qui relie le fœtus au placenta. C'est un organe vital. Il relie la face fœtale du placenta à l'ombilic de l'enfant. C'est une longue tige blanchâtre, visqueuse, parsemée de nodosités irrégulières et torsadée. Le cordon ombilical est constitué par divers éléments [25].

- Revêtement amniotique

Est un revêtement unicellulaire, cubique, comparable au revêtement amniotique des membranes. Il est indissociable du reste du cordon. À proximité de l'ombilic, il s'épaissit et devient pluricellulaire [26] [25].

- Gelée de WHARTON

C'est un tissu conjonctif, avasculaire, fortement hydraté. Elle est composée d'une substance riche en polysaccharides, déposée dans un fin réseau de microfibrilles et comportant un peu de collagène [25] [27].

- Deux artères

Elles s'enroulent autour de la veine. Leur diamètre est à terme d'environ 4,5 mm (4,6 mm du côté fœtal et 4,4 mm du côté maternel). Elles font saillie sous l'amnios [28].

- Une veine

La veine est plus large que les artères. Elle est pourvue d'une couche élastique sous-intimale. Elle comporte plus de fibres circulaires que de fibres longitudinales [25].



Figure 5. Un cordon ombilical normal avec deux artères et une veine [24].

A : artère, V : veine

1.5. Les membranes

Vers la fin du premier trimestre, le stress oxydatif physiologique entraîne la formation des membranes placentaires libres [29]. Dans les grossesses normales, la formation du placenta définitif et des membranes est terminée au début du second trimestre [29] [30].

1.6. La circulation foeto-placentaire

Le placenta est formé d'une double circulation en parallèle, la circulation maternelle et la circulation fœtale entre lesquelles s'interpose le trophoblaste [12].

Schématiquement, le sang maternel arrivant par les artères spiralées va s'écouler dans les espaces intervilleux, et baigner les villosités choriales dans lesquelles circule du sang fœtal. C'est au niveau de ces villosités choriales que se font les échanges materno-fœtaux, sans contact direct entre le sang maternel et fœtal. Le sang maternel quitte les espaces intervilleux via les veinules maternelles [31].

Les échanges maternels-foetaux se font par la membrane villeuse entourant les vaisseaux capillaires, le tissu conjonctif entourant la membrane villeuse, le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste, qui forment la barrière placentaire [15].

Le sang circule entre le fœtus et le placenta à travers le cordon ombilical qui comporte deux artères et une veine [32][33]. Les artères ombilicales transportent le sang du fœtus au placenta, se ramifiant pour générer les arbres villositaires placentaires sous-choriales [33] où se trouve la microcirculation placentaire [15].

1.7. Fonctions placentaires

Le placenta joue un rôle important dans le maintien de la croissance fœtale en remplissant plusieurs fonctions physiologiques. Ses principales fonctions sont [34]: les échanges fœtomaternels, fonctions endocrines et fonctions immunomodulatrices [14].

1.7.1. Échanges fœtomaternels

Le flux sanguin maternel n'irrigue la chambre intervilleuse qu'à partir de 10^{ème} -11^{ème} semaines. Avant cette période, la nutrition serait de type hystiotrophe : les cellules trophoblastiques phagocytent les sécrétions glandulaires de l'endomètre [35].

La barrière entre les circulations maternelle et fœtale est constituée de trois couches cellulaires fœtales [36]:

- le syncytiotrophoblaste, une couche épithéliale multinucléée formée suite à la fusion des cytotrophoblastes villeux mononucléés;

- le tissu stromal villositaire ;
- l'endothélium capillaire fœtal.

Le syncytiotrophoblaste (SCTB) constitue l'épithélium de transport du placenta, avec deux membranes polarisées (Fig.6), la membrane microvillositaire (MVM) faisant face à la circulation maternelle et la membrane plasmique basale (BM) faisant face au capillaire fœtal. L'endothélium capillaire fœtal est sélectivement perméable aux molécules et relativement restrictive contre la diffusion des molécules les plus grosses [37].

1.7.1.1. Mécanismes de transferts

➤ Diffusion passive

Il s'agit d'une perméabilité libre, dans les deux sens, obéissant à la loi de Fick [14].

➤ Diffusion facilitée

La diffusion facilitée est un transport passif facilité par un transporteur (exemple Glut1). Ce type de transport par transporteurs est saturable et spécifique. Il se distingue du transport actif par le fait qu'il s'agit d'un transport selon un gradient électrochimique n'impliquant pas de dépenses énergétiques [14].

➤ Transport actif

Ces mécanismes de transport actif sont saturables, plus ou moins spécifiques et sont perturbés lorsque l'apport d'énergie est défaillant [14].

➤ Endocytose/exocytose

L'endocytose/exocytose est le mécanisme final du transport trans-placentaire. L'immunoglobuline G (IgG), d'autres protéines importantes et le cholestérol sont considérés comme étant transportés par cette voie [38] [39].

1.7.1.2. Transfert des gaz respiratoires

Le placenta est très perméable aux gaz respiratoires. Vu les différences de pressions partielles, l'oxygène diffuse de manière passive du sang maternel vers le sang fœtal et le dioxyde de carbone du sang fœtal vers le sang maternel. De plus, l'hémoglobine fœtale présente une plus forte affinité pour l'oxygène et une plus faible affinité pour le dioxyde de carbone que l'hémoglobine maternelle [14].

Le métabolisme de l'oxygène (O₂) joue un rôle fondamental dans le développement normal du placenta et la croissance du fœtus et dans la genèse des pathologies de la placentation

humaine. Un apport continu et croissant en O₂ est certainement nécessaire durant la deuxième moitié de la grossesse, lorsque les activités métaboliques fœtales s'accroissent, pour lui permettre une croissance et prise de poids adéquates [29].

1.7.1.3. Mécanismes du transport des nutriments

➤ Transport du glucose

Le fœtus possède une capacité très réduite de néoglucogenèse, il en résulte une origine maternelle du glucose utilisé. Le glucose est le principal sucre transporté de la mère au fœtus [122], son transport s'effectue par diffusion facilitée et implique la présence de transporteurs au glucose (GLUT) [14] [3].

➤ Transport des acides aminés

La concentration des acides aminés est plus élevée dans le compartiment fœtal, ce qui reflète un mécanisme actif du transport à travers le placenta [40]. Le transport se fait contre un gradient de concentration nécessitant une dépense d'énergie pouvant impliquer la Na⁺/K⁺ATPase Mg⁺⁺-dépendante [14].

➤ Transport des acides gras

Les acides gras libres, les triacylglycérols, les phospholipides, les glycolipides, les sphingolipides, le cholestérol, les esters de cholestérol et les vitamines liposolubles constituent les principaux lipides transportés. [41]

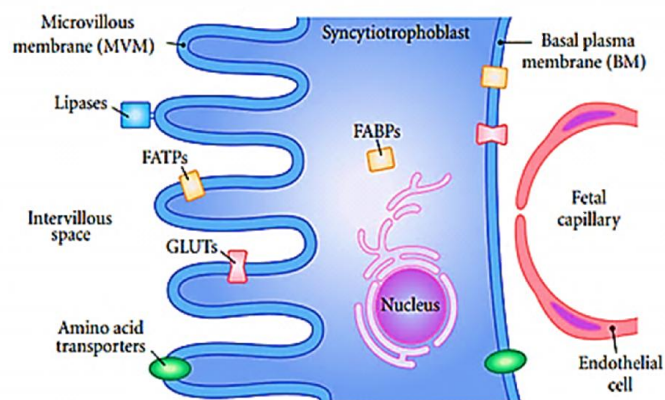


Figure 6. Le syncytiotrophoblaste première barrière pour le transfert des nutriments de la mère au fœtus [42].

1.7.2. Fonctions métabolique

Le placenta est un tissu métaboliquement très actif, il capte 60% du glucose de la circulation maternelle qu'il stocke sous forme de glycogène, surtout au début de grossesse, dans les trophoblastes. Il est capable de synthétiser les acides gras et les estérifier en triglycérides ou les oxyder en corps cétoniques [43].

1.7.3. Fonctions endocrines

➤ Hormones polypeptidiques placentaires

Le syncytiotrophoblaste sécrète de nombreuses hormones polypeptidiques. Ce sont essentiellement l'hCG [44], l'hormone lactogène placentaire (hPL) ou l'hormone chorionique somatotrope (hCS) [45] et, en quantité moindre, la GH placentaire [14].

➤ Hormones stéroïdes

Dès la 6^{ème} semaine de grossesse, le placenta humain est le siège d'une importante production d'hormones stéroïdes, qui sont principalement la progestérone et les œstrogènes : l'œstriol, œstradiol et œstrone. Ces stéroïdes agissent essentiellement au niveau du muscle utérin où la progestérone a notamment une action myorelaxante indispensable au bon déroulement de la grossesse [14].

➤ Autres facteurs

Le placenta est le siège de l'expression de nombreux facteurs de croissance, tels les IGF et cytokines [14].

1.7.4. Fonctions immunomodulatrices

Le fœtus est un greffon semi-allogénique pour le système immunitaire maternel [46]. Le placenta semble être une « barrière immune » active caractérisée par la sécrétion d'un nombre important de facteurs inhibant l'action du système immunitaire maternel [47] [46].

2. Les désordres hypertensifs de la grossesse

2.1. Classification

Les désordres hypertensifs de la grossesse représentent une condition clinique fréquente, qui peut être globalement considérée comme la réponse vasculaire maternelle à une placentation défectueuse. Ces pathologies peuvent être responsables de complications maternelles et fœtales graves, au maximum c'est la survie de l'un et l'autre qui est mise en cause [7].

Malgré les diverses connaissances accumulées, les désordres hypertensifs de la grossesse constituent encore une des principales causes de mortalité maternelle et périnatale, due principalement à la toxémie gravidique ou prééclampsie [48].

2.2.L'hypertension artérielle chronique (HTA)

L'HTA chronique se définit comme une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg. Elle est généralement antérieure à la grossesse ou survenant avant 20 semaines d'aménorrhée [49] [50].

2.3.La prééclampsie (PE)

La prééclampsie, toxémie gravidique ou syndrome toxémique, est une pathologie obstétricale, spécifique à l'espèce humaine [10] qui affecte 5 à 7% des grossesses dans le monde [5]. Elle est la principale cause de morbidité maternofoetale [48].

Son diagnostic clinique est défini par l'association d'une hypertension artérielle ($\geq 140/90$ mmHg) et d'une protéinurie significative ($\geq 0,30$ g/24 h) à partir de la 20e SA. [10] [48].

Il est généralement admis que la toxémie gravidique résulte du déroulement incorrect de la placentation impliquant particulièrement les cellules trophoblastiques [48] [51].

La gravité de cette pathologie est liée à ses complications maternelles (syndrome HELLP, éclampsie, insuffisance rénale, ...) et périnatales (hypotrophie, prématurité induite, décès in utero, ...) [10]. Deux types de prééclampsies, placentaire et maternelle, peuvent être individualisées [48].

2.3.1. Physiopathologie de la prééclampsie : rôle central du placenta

La prééclampsie est une pathologie spécifique de la grossesse, et s'arrête avec celle-ci [7]. Un déséquilibre, d'origine multifactorielle, peut conduire à un développement insuffisant des artères spiralées nécessaires à la croissance fœtale [48].

Malgré des progrès dans la compréhension de ses manifestations caractéristiques, la physiopathologie reste encore un domaine débattu [48]. Les données moléculaires récentes confrontées aux études anatomopathologiques plus anciennes orientent vers un schéma physiopathologique incluant plusieurs étapes successives (Fig.8) [52] :

- un défaut de remodelage vasculaire utérin (Fig.7), lié en grande partie à un défaut d'invasion trophoblastique, responsable d'une hypoperfusion de la chambre intervillieuse ;

- une hypoxie placentaire et un stress oxydant ;
- un dysfonctionnement de l'endothélium maternel lié à diverses substances libérées par le placenta dans la circulation maternelle (radicaux libres, lipides oxydés,...).

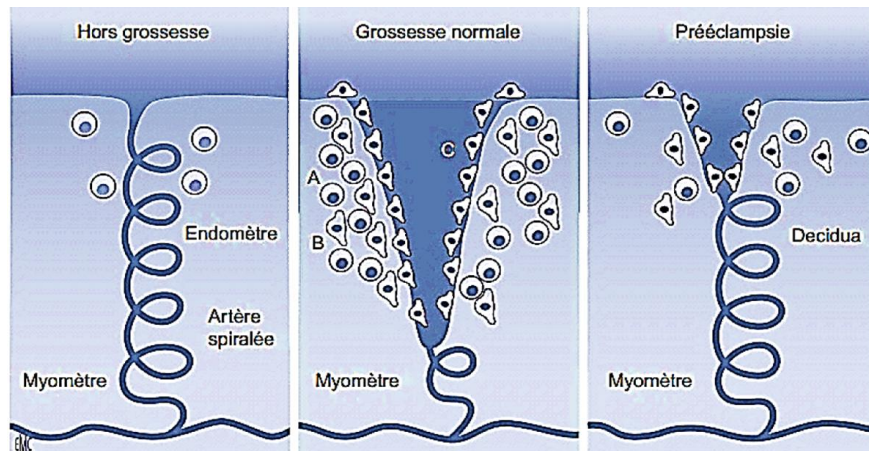


Figure 7. Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et la prééclampsie. *A : cellules NK, B : trophoblastes extravasculaires. C : trophoblastes endovasculaires « endothélialisés ».* (Modifié d'après Parham) [53].

La prééclampsie est caractérisée comme un état de stress oxydatif résultant de la génération accrue de radicaux libres et de la diminution des antioxydants qui piègent les radicaux libres. [7]. Le rôle central de la réponse inflammatoire dans la prééclampsie semble avéré et, expérimentalement, de faibles doses d'endotoxines reproduisent chez les rates gravides un modèle de prééclampsie [54].

2.4.L'éclampsie

L'éclampsie (E), complication neurologique majeure de la prééclampsie (PE), est définie par une manifestation convulsive et/ou des troubles de conscience survenant dans un contexte de PE [52].

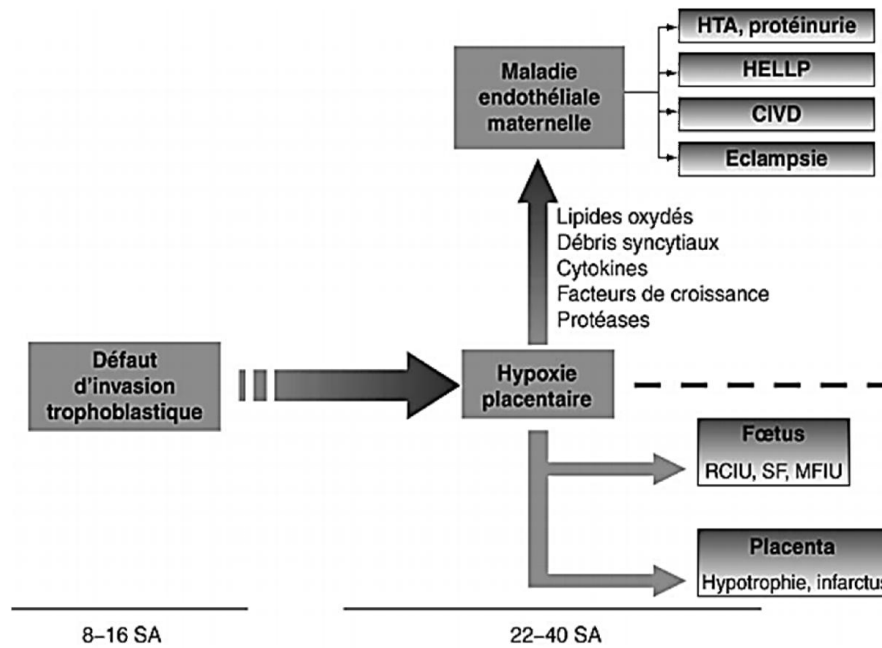


Figure 8. Schéma classique de la physiopathologie de la prééclampsie. *CIVD* : *coagulopathie intravasculaire disséminée* ; *HTA* : *hypertension artérielle* ; *MFIU* : *mort fœtale in utero* ; *RCIU* : *retard de croissance intra-utérin* ; *SF* : *souffrance fœtale* [52].

2.5. Hypertension artérielle gravidique

L'HTAG se définit comme une PAS supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une PAD supérieure ou égale à 90 mmHg isolées, sans autres signes de prééclampsie, en l'absence d'antécédents, survenant après 20 semaines d'aménorrhée, avec un retour de pression artérielle à des valeurs normales après l'accouchement [55] [49].

3. Stress oxydatif et grossesse

Le stress oxydatif est un phénomène physiologique indispensable à la formation du placenta et un facteur important dans la genèse des complications de la grossesse liées aux anomalies de la placentation [29].

Dans les grossesses normales, les premiers stades de développement se déroulent dans un environnement faible en oxygène (O₂). Cette hypoxie physiologique du sac gestationnel pendant le 1er trimestre de la grossesse protège le fœtus en développement contre les effets délétères et tératogènes des radicaux libres générés par le métabolisme de l'O₂ [29].

Le stress oxydatif devient pathologique lorsque la production de radicaux libres dépasse les capacités de défense anti-oxydantes du placenta entraînant une détérioration généralisée de ses fonctions biologiques et conduisant progressivement à l'apoptose du trophoblaste [29]. Il peut jouer un rôle dans la physiopathologie des avortements, de la

prééclampsie et dans les grossesses compliquées par un retard de croissance intra-utérin (RCIU) [56] [57]. On retrouve ces lésions dans les placentas de certaines fausses couches, pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin (RCIU) [29].

La grossesse est caractérisée par une génération accrue de pro-oxydants par le placenta . La génération des radicaux libre augmente, et les mitochondries du placenta sont la source majeure de cette production [57].

Il est donc indispensable pour le placenta de contrôler le transfert de l'O₂ vers le compartiment fœtal et de maintenir un métabolisme de base générant le minimum de ROL tant que les tissus fœtaux n'ont pas les enzymes nécessaires pour les éliminer efficacement [29] [58].

Plusieurs travaux ont mis en évidence des taux élevés de radicaux libres et de peroxylipides dans la prééclampsie, leur octroyant un rôle dans l'avènement de l'hypertension comme cela est décrit dans d'autres maladies. Les dérivés oxygénés et en particulier les anions superoxydes (O₂⁻) participent à l'activation de l'endothélium, des neutrophiles et des macrophages. De plus, l'augmentation des peroxylipides conduit à la libération de radicaux libres qui pourraient inactiver le NO, et particulièrement son action vasodilatatrice [51].

Bien que le placenta s'adapte bien à l'état hypoxique dans la PE, les changements compensatoires sont insuffisants provoquant un mal-développement, une masse placentaire insuffisante et un dysfonctionnement placentaire conduisant à un stress oxydatif et à une hypoxémie fœtale chronique [59].



Chapitre II

Matériels et méthodes

1. Population étudiée

Notre étude porte sur des femmes enceintes (âge moyen = 29.17 ± 5.31) venant accoucher au service de gynécologie obstétrique de l'Hôpital de JIJEL Mohamed Seddik Ben Yahia ainsi que la Clinique CHIFAA à TAHER. Cette étude a duré environ trois mois (du 19/03/2018 jusqu'au 12/06/2018).

Deux populations sont choisies et incluses dans ce travail :

- Groupe témoin : Femmes enceintes en bonne santé, ne présentant aucune pathologie apparente (n= 06) ;
- Groupe (HTA+PE) : Femmes enceintes présentant une hypertension artérielle ou une prééclampsie (n= 06).

Différentes caractéristiques ont été obtenues concernant les mères (âge, poids, pression sanguine, voie d'accouchement,...) et leurs Nouveau-nés (poids de naissance).

2. Méthodes

2.1. Examen macroscopique du placenta

Après la délivrance, le placenta est transporté immédiatement au laboratoire d'anatomopathologie. A l'examen macroscopique, la forme la couleur et la présence de toute anomalie ont été enregistrées.

Une fois inspecté, des mesures morphométriques ont été prises concernant le poids, le diamètre, l'épaisseur et la longueur du cordon. Le poids du placenta a été mesuré grâce à une balance graduée en grammes, le diamètre et la longueur du cordon ont été mesurés à l'aide d'un mètre ruban en centimètres, et l'épaisseur grâce à une aiguille percée au centre.

2.2. Préparation des échantillons

Après l'examen morphologique, environ 10 g du tissu est prélevé sur les deux côtés du placenta (côté fœtal et côté maternel). Le prélèvement est rincé 3 fois à l'eau physiologique glacée afin d'éliminer le maximum du sang.

Deux homogénats sont préparés à partir de chaque partie du placenta selon la méthode de Wang et Walsh (1996) pour :

- Le dosage des paramètres biochimiques (Glucose, Cholestérol et Triglycérides) ;
- Le dosage des paramètres du stress oxydatif (GSH, Catalase,...).

Pour l'étude histologique : le prélèvement est conservé dans le formol 10% qui permet son fixation et conservation pour une préparation ultérieure des coupes histologiques.

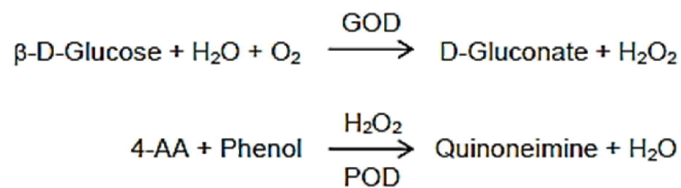
2.3. Dosage de quelques paramètres biochimiques

2.3.1. Préparation de l'homogénat placentaire

A 1g du placenta, on a ajouté 10 ml d'eau physiologique. Après broyage au Potter et centrifugation à 3000 rpm pendant 10 min, le surnageant est récupéré dans un tube sec. Un volume de SDS 1% (Sodium dodécylsulfate) est additionné à un volume du surnageant récupéré (Wang et al. 1996). L'homogénat est incubé 1h dans la glace et conservé à -20°C en vue des différents dosages (glucose, cholestérol et triglycérides).

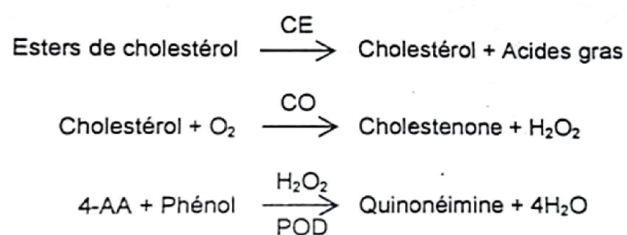
2.3.2. Dosage du glucose (Kit Cromatest)

Le dosage du glucose placentaire est réalisé selon une méthode enzymatique colorimétrique (réaction de Trinder). En présence de la glucose-oxydase (GOD), le glucose est oxydé en D-gluconate avec la formation du peroxyde d'hydrogène. En présence de la peroxydase (POD), un mélange de phénol et de 4-aminoantipyrine (4-AA) est oxydé par le peroxyde d'hydrogène pour former un composé rouge « quinoneimine ». L'absorption est mesurée à 500 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.



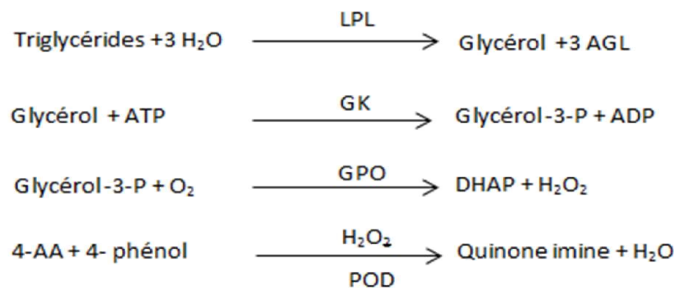
2.3.3. Dosage du cholestérol (Kit Cromatest)

Le cholestérol est dosé selon une méthode colorimétrique enzymatique. Le cholestérol est libéré des esters du cholestérol par hydrolyse par le cholestérol estérase (CE). Le cholestérol est oxydé par oxydase (Co) en cholestenone et peroxyde d'hydrogène. En présence de la peroxydase (POD), un mélange de phénol et de 4-aminoantipyrine (4-AA) est condensé par le peroxyde d'hydrogène pour former un composé rouge « quinonéimine ». L'absorption est mesurée à 500 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en cholestérol.



2.3.4. Dosage des triglycérides (Kit Cromatest)

La méthode est basée sur l'hydrolyse enzymatique des triglycérides en glycérol et acides gras libres (AGL). Le glycérol est phosphorylé par l'ATP en présence de glycérokinase (GK) pour former le glycérol-3-phosphate (G-3-P) et l'ADP. Le G-3-P est oxydé par la glycérophosphate oxydase (GPO) pour former le dihydroxyacétone phosphate (DHAP) et le peroxyde d'hydrogène. En présence de la peroxydase (POD), un mélange de phénol et de 4-aminoantipyrine (4-AA) est condensé par le peroxyde d'hydrogène pour former un composé rouge « quinonéimine ». L'absorption est mesurée à 500 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en triglycérides.



2.3.5. Dosage des protéines placentaires

- Principe

La concentration des protéines est déterminée selon la méthode de Bradford (1976). Cette méthode est basée sur une réaction colorimétrique entre les protéines et le Bleu Brillant de Coomassie (BBC) qui se lie avec les acides aminés aromatiques et les résidus hydrophobes des acides aminés présent dans les protéines pour former un complexe de couleur bleu. (L'apparition de la couleur bleue reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité correspond à la concentration des protéines).

- Mode opératoire

100µl de l'homogénat diluée au 1/5ème avec de l'eau distillée sont ajoutés à 4 ml du réactif (BBC). Après agitation au vortex et incubation à température ambiante pendant 5 mn, la lecture de l'absorbance est effectuée à 595 nm. La concentration des protéines est déduite à l'aide de la courbe d'étalonnage réalisée dans les mêmes conditions par la BSA.

Les résultats sont exprimés en équivalent-albumine [Sérum Albumine Bovine SAB (1mg/ml)].

2.4. Détermination des paramètres placentaires du stress oxydatif

2.4.1. Préparation de la fraction cytosolique

1 g de tissu (placenta) est coupé et homogénéisé par un Potter en verre dans 3 volumes de la solution tampon phosphate (KH_2PO_4 0.1M pH 7.4) contenant le KCl (1.17%). Après découpage en morceaux fins et homogénéisation, l'homogénat est centrifugé à 2000 rpm pendant 15 minutes à 4°C à l'aide d'une centrifugeuse SIGMA 3-16PK pour séparer les débris cellulaires. Le surnageant est centrifugé à 9600 rpm pendant 30 minutes à 4°C. Le surnageant ainsi obtenu est utilisé comme source d'enzymes (CAT, SOD et GPx) (Iqbal et al. 2003).

2.4.2. Détermination de Malondialdéhyde placentaire (MDA)

-Principe

Le dosage du MDA repose sur la formation, en milieu acide et à chaud (100°C), entre une molécule de MDA et deux molécules d'acide thiobarbiturique d'un pigment coloré absorbant à 530 nm et extractible par les solvants organiques comme le butanol.

-Mode opératoire

La quantité de MDA est évaluée selon la méthode de (Sastre et al., 2000). 1g de tissu est additionné à 3ml de la solution de KCl (1,15 M) puis broyé à l'aide d'un homogénéiseur de DOUNCE. A 0.5 ml de l'homogénat, 0.5ml de TCA 20% et 1ml de TBA 0.67 % sont ajoutés.

Le mélange est chauffé à 100°C pendant 15 minutes, refroidi puis additionné de 4 ml de n-butanol, le mélange est centrifugé pendant 15 minutes à 3000 tours /minutes, la densité optique est mesurée à 530 nm.

La concentration de MDA est calculée selon la loi de Beer Lambert en utilisant le coefficient d'extinction molaire, du complexe MDA-TBA, $\epsilon=1,53 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (Buege et Aust, 1978). Le taux de MDA cytosolique est exprimé en nM/g de tissus.

2.4.3. Détermination de glutathion placentaire (GSH)

-Principe

Pour le dosage du GSH, nous avons utilisé la méthode colorimétrique d'ELLMAN (1959). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5 dithio-bis 2 nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB) lequel, à pH alcalin, présente un maximum d'absorbance à 412 nm :



-Mode opératoire

Pour cela, 1 g du tissu est homogénéisé avec trois volumes de l'acide trichloracétique TCA (5%) à l'aide d'un broyeur de DOUNCE) et centrifugé à 2000 tours/ minute, ensuite 50 µl du surnageant sont dilués dans 10 ml de tampon phosphate (0.1 M et pH 8). 20 µl du DTNB (0.01M) sont ajoutés à 3 ml du mélange de dilution. Après 5 minutes d'incubation, la lecture de la densité optique est effectuée à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA (5%). Le taux de GSH est déduit à partir d'une gamme étalon de glutathion préparée dans les mêmes conditions que le dosage et les concentrations sont exprimés en mM/g du tissu.

2.4. 4. Détermination de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)**-Principe**

La catalase est une enzyme tétramérique contenant un groupe hème qui catalyse la décomposition du H₂O₂ en H₂O et O₂. L'activité catalytique est mesurée selon la méthode de Clairborne (1985) par mesure de la diminution de l'absorbance d'une solution d'H₂O₂ à 240nm chaque 1 min pendant 2 minutes. Cette diminution étant due à la dismutation du peroxyde d'hydrogène par la catalase selon la réaction :

**-Mode opératoire**

Dans une cuve en quartz de 3 ml, 25µl de la fraction cytosolique sont mélangés avec 0,950 ml d'une solution de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂ 0,019M) préparée dans 1ml tampon phosphate (KH₂PO₄, 0,1M, pH 7.2). L'absorbance est mesurée à 240 nm chaque minute pendant 2 minutes.

-Calcul

L'activité enzymatique est exprimée en UI/g de protéine selon la relation suivante :

UI /mg de protéine = (2, 3033/T. Log A1/A2)/ mg protéines

Sachant que :

A1 : Absorbance au temps 0 mn

A2 : Absorbance après 1 mn

T : intervalle du temps en minutes

2.4.5. Détermination de l'activité enzymatique de la SOD

-Principe

La détermination de l'activité de la SOD est basée sur l'inhibition de l'auto-oxydation du pyrogallol par la fraction cytosolique qui contient la SOD. Ceci se produit sous la présence de la catalase (qui accélère l'auto-oxydation de pyrogallol) et entre en compétition avec la Peroxydase sur le H₂O₂ (Marklund et al. 1982).

-Mode opératoire

A 2.85ml de tampon tris HCl est ajouté à 25µl de catalase (10mg de catalase dissoute dans un 1L de tampon phosphate, pH 9) et 100µl de l'échantillon, enfin 25µl de pyrogallol (36mg de pyrogallol dans 6ml de HCl) est ajouté à ce mélange. L'absorbance est mesurée à 420 nm dans un intervalle d'une minute pendant trois minutes.

-Calcul

Une unité d'activité de la SOD est définie comme la quantité de l'enzyme capable d'inhiber 50% de l'auto-oxydation du pyrogallol. Le pourcentage du pyrogallol est estimé par :

$$\text{Activité de la SOD (Units/g poids net)} = \% \text{ inhibition} / 50\% \times \text{Poids net}$$

$$\% \text{ inhibition} = 100 - [(DO/\text{min}) \text{ test} / (DO/\text{min}) B] * 100$$

(DO/min) test : Changement de l'absorbance de l'échantillon pendant une minute.

(DO/min) B: Changement de l'absorbance du blanc pendant une minute.

2.5. L'étude histopathologique

Pour l'étude histologique, les coupes ont été réalisées à l'hôpital de JIJEL, laboratoire d'Anatomo-Pathologie, suivant la technique décrite par Houlot (1984).

La première étape est la fixation des échantillons qui a pour but d'immobiliser les structures cellulaires tout en conservant leurs morphologies. Le temps de la fixation est essentiel pour la réussite de la technique histologique.

Dans un processus de déshydratation les échantillons sont mis successivement dans des bains plus concentré d'éthanol puis l'éthanol absolu.

Puisque l'alcool n'est pas miscible à la paraffine, les pièces sont baignées dans le xylène pour éliminer l'alcool, ensuite inclus dans des bains de paraffine et laissés se solidifier à froid.

Les blocs de paraffine sont préalablement taillés avant de subir des coupes au microtome de 5 à 7 μm . Les rubans de paraffine obtenus sont étalés sur des lames porte objet, puis dépliés et fixés par une eau gélative chauffée à 40 °C.

Les coupes sont collées sur des lames et laissées à sécher pendant plusieurs heures à l'étuve à 37°C. Les coupes sont ensuite déparaffinées par le xylène puis réhydratées dans des bains d'éthanol successivement moins concentré, puis dans l'eau, ensuite colorées à l'hématoxyline l'éosine et safrane (HES).

3. Analyses Statistiques

Les caractéristiques maternelles et fœtales ainsi que les mesures des paramètres biochimiques et du stress oxydant placentaires sont comparés entre le groupe témoin et le groupe « HTA+PE » par le test *t de Student* en utilisant le logiciel MINITAB.17. Une valeur de $P < 0.05$ indique une différence significative entre les deux groupes.



Chapitre III

Résultats et discussion

1. Caractéristiques de la population étudiée

Notre population d'étude est composée de 06 femmes témoins et 06 femmes présentant une grossesse compliquée par une hypertension artérielle ou une prééclampsie (03 HTA et 03 PE).

L'analyse des caractéristiques de la population (Tab.01) montre qu'il n'existe pas de différence significative ($P > 0.05$) entre les mères témoins et les mères hypertendues (groupe HTA+PE) concernant l'âge, l'IMC, la pression artérielle, le nombre de gestations et de parités. Cependant, on constate que l'âge gestationnel chez les mères hypertendues (38.00 ± 1.22 semaines) est significativement diminué ($P < 0.05$) en comparaison aux mères normotendues (39.60 ± 0.55 semaines).

Toutes les femmes du groupe témoin ont eu un accouchement par voie basse, alors que pour la moitié des femmes du groupe « HTA+PE », l'accouchement était par voie chirurgicale (Césarienne).

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée

	Groupe témoin (N= 6)	Groupe (HTA+PE) (N= 6)	Valeur P	Signification
Age maternel (années)	29.67 ± 5.24	28.67 ± 5.82	0,76	ns
IMC (Kg/m²)	24.57 ± 1.21	23.27 ± 2.34	0,37	ns
TAS (cm Hg)	10.33 ± 0.52	11.50 ± 1.52	0,12	ns
TAD (cm Hg)	7.33 ± 0.82	7.17 ± 0.75	0,72	ns
Nombre de gestations	2.20 ± 0.75	2,10 ± 0.50	0,42	ns
Nombre de parités	1.20 ± 0.75	0.85 ± 1.85	0,82	ns
Age gestationnel (semaines)	39.60 ± 0.55	38.00 ± 1.22	0,04	*
Voie d'accouchement (%)				
Mise bas normale	100	50	/	/
Césarienne	00	50	/	/

*Les résultats sont exprimés en moyenne ± SD ou en pourcentage. Groupe « HTA+PE » comparé au groupe témoin. * $P < 0.05$: significatif. Ns : non significatif.*

2. Morphologie et caractéristiques placentaires

Dans la présente étude, nous avons observé que les placentas des mères ayant une grossesse normotensive (groupe témoin) sont pour la majorité (88.33%) ronds, alors que plus de la moitié des placentas des mères hypertendues sont ovales (66.66%).

Concernant le poids, les résultats montrent une augmentation, bien que non significative, des placentas du groupe hypertendu par rapport au groupe témoin. Pour le diamètre les résultats sont similaires dans les deux groupes (Tab.2).

Nos résultats montrent également une augmentation significative ($P=0.04$) de l'épaisseur des placentas du groupe « HTA+PE » par rapport au groupe témoin (Tab.2).

Tableau 2. Caractéristiques placentaires

	Groupe témoin (N= 6)	Groupe (HTA+PE) (N= 6)	Valeur <i>P</i>	Signification
Forme				
- Rond (%)	83.33	33.33	/	
- Ovale (%)	16.66	66.66	/	
Poids (g)	480.8 ± 68.0	528.4 ± 41.9	0.11	Ns
Infarctus (%)	0	50	/	
Diamètre (cm)	19.67 ± 2.80	19.83 ± 0.98	0.90	Ns
Épaisseur (mm)	1.92 ± 0.23	2.21 ± 0.18	0.04	*

*Les résultats sont exprimés en moyenne ± SD ou en pourcentage. Groupe « HTA+PE » comparé au groupe témoin. * $P < 0.05$: significatif. Ns : non significatif.*

Le placenta est un organe vital indispensable au maintien de la grossesse, au développement et la croissance fœtale [60]. La croissance fœtale est directement liée à la disponibilité des nutriments dans la circulation maternelle et à la capacité du placenta à transporter ces nutriments au fœtus [37].

La taille et la forme du placenta affectent également sa capacité à transférer les nutriments [61]. Le placenta est généralement décrit comme rond ou ovale. Les formes placentaires irrégulières ont été associées à un poids de naissance plus faible, ce qui suggère qu'elles sont associées à une altération de la fonction placentaire [62]. Ce qui est confirmé par nos résultats, ou on a observé une réduction du poids néonatal chez le groupe hypertendu (Tab.4).

Les échanges transplacentaires sont conditionnés par des facteurs physiques (la superficie et l'épaisseur de la membrane d'échange, débit du sang maternel dans la chambre intervillieuse,...) et ils peuvent être perturbés par des pathologies gravidiques portant atteinte à l'un ou à l'autre de ces facteurs physiques [14].

Plusieurs études ont montré que le flux sanguin utéro-placentaire est diminué dans l'hypertension induite par la grossesse (PIH) en raison du vasospasme maternel [63]. Ce vasospasme conduit à une hypoxie [64] et une constriction des artères fœtales [65]. Dans l'hypertension artérielle maternelle, l'athérosclérose affecte également les vaisseaux sanguins de l'utérus, rétrécissant leur lumière, ce qui conduit à une réduction du flux sanguin dans l'espace inter-villoux [66].

En réponse à l'hypoxie, les villosités montrent une hyperplasie compensatoire mais plus d'élimination des cellules parenchymateuses par apoptose. Ces cellules parenchymateuses ont ensuite été remplacées par du tissu fibreux [67]. Ces deux processus, à savoir l'apoptose et l'hyperplasie compensatoire, se côtoient et s'équilibrent de telle sorte qu'aucune différence significative de poids dans le groupe hypertendu n'a été trouvée par rapport aux placentas normaux ($P>0.05$).

Concernant le diamètre des placentas, les résultats montrent des valeurs similaires dans le groupe hypertensif et le groupe témoin. Ces résultats sont en accord avec ceux de Karlsson et al (1982) dans leur étude chez des rats albinos Wistar avec une hypertension rénale [67].

3. Caractéristiques des cordons

L'insertion du cordon ombilical chez le groupe témoin était centrale dans 88.33% des cas, alors que chez le groupe hypertendu était centrale (50%), marginale (33.33%) ou excentrique (16.66%). Pour la longueur du cordon, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ($P=0.53$) (Tab.3).

Tableau 3. Caractéristiques des cordons

	Groupe témoin (N= 6)	Groupe (HTA+PE) (N= 6)	Valeur P	Signification
Insertion				
- Centrale (%)	83.33	50	/	
- Marginale (%)	16.66	33.33	/	
- Excentrique	00	16.66	/	
La longueur (cm)	51.83 ± 15.01	46.33 ± 14.08	0.53	Ns

Les résultats sont exprimés en moyenne ± SD ou en pourcentage. Groupe « HTA+PE » comparé au groupe témoin. Ns : non significatif.

Au cours de l'implantation, le blastocyste s'oriente de telle façon que le pôle embryonnaire soit attaché au site d'implantation sur l'endomètre. Si ce n'est pas le cas, il y aura une insertion anormale du cordon (marginale, excentrique ou vélamenteuse) [15].

Salafia et ses collègues ont montré que l'insertion excentrique du cordon avait une distribution vasculaire chorionique plus clairsemée, une efficacité de transport réduite du système vasculaire placentaire [62].

Selon nos résultats, la moitié des placentas des mères hypertendues ont une insertion du cordon non centrale (Tab.3). En effet, les placentas avec un cordon ombilical inséré de manière non centrée avaient tendance à être plus lourds en raison de l'augmentation de l'épaisseur, une réponse qui reflète la plasticité développementale du placenta pour satisfaire les besoins fœtaux en nutriments [62]. Ce qui peut expliquer l'augmentation de l'épaisseur et du poids des placentas du groupe « HTA+PE » (Tab.2).

Bien que non significative, les cordons du groupe hypertendu sont plus courts par comparaison au groupe témoin. Un cordon court expose le fœtus à une souffrance fœtale, qui peut être liée à deux mécanismes : gêne circulatoire par étirement du cordon, ou hématome rétroplacentaire dû aux tractions répétées [25].

4. Variation du rapport foeto-placentaire

Au cours de cette étude, nous avons observé une diminution non significative du poids néonatal du groupe « HTA+PE » par comparaison au groupe témoin (P=0.25). En plus le rapport foetoplacentaire était 7.79 ± 0.23 chez le groupe témoin, 6.39 ± 0.40 chez le groupe hypertendu (Tab.4).

Tableau 4. Variation du rapport foetoplacentaire

	Groupe témoin	Groupe HTA+PE	P	Signification
Poids placentas (g)	480.8 ± 68.0	528.4 ± 41.9	0.11	Ns
Poids nouveau-nés (Kg)	3.75 ± 0.16	3.38 ± 0,17	0.25	Ns
Rapport foeto-placentaire	7.79 ± 0.23	6.39 ± 0.40	0.17	

Les résultats sont exprimés en moyenne ± SD. Groupe « HTA+PE » comparé au groupe témoin. Ns : non significatif.

Salmani et al (2014) ont observé que chez les mères présentant une prééclampsie ou une éclampsie, le poids de leurs nouveau-nés était significativement diminué [68]. Ces résultats sont en accord avec les nôtres, où on a observé une hypotrophie néonatal bien que non significative. En plus, Udainia et al (2001) ont observé une diminution du poids néonatal avec l'augmentation de la sévérité de l'hypertension [60].

Le poids du placenta est un déterminant important pour le poids fœtal [37]. La relation entre le poids placentaire et le poids à la naissance est parfois exprimée par le rapport foetoplacentaire. Ce rapport est influencé par des signaux exogènes chez le fœtus, la mère ou les deux. Par exemple, l'anémie maternelle, l'indice de masse corporelle élevé et le tabagisme maternel augmentent le ratio placentaire [62]. La croissance placentaire en poids et en taille est corrélée à la croissance du fœtus avec un maximum à 33 semaines [69]. A terme, le poids placentaire est corrélé positivement avec le poids fœtal [37].

5. Variation macroscopique du placenta

A l'examen macroscopique des placentas, nous avons constaté que la moitié des placentas du groupe « HTA+PE » présentent un infarctus de couleur rouge sombre plus ou moins étendu sur le bord du placenta (Fig.9). Cet infarctus est observé chez 50% des placentas du groupe « HTA+PE » (Tab.1).

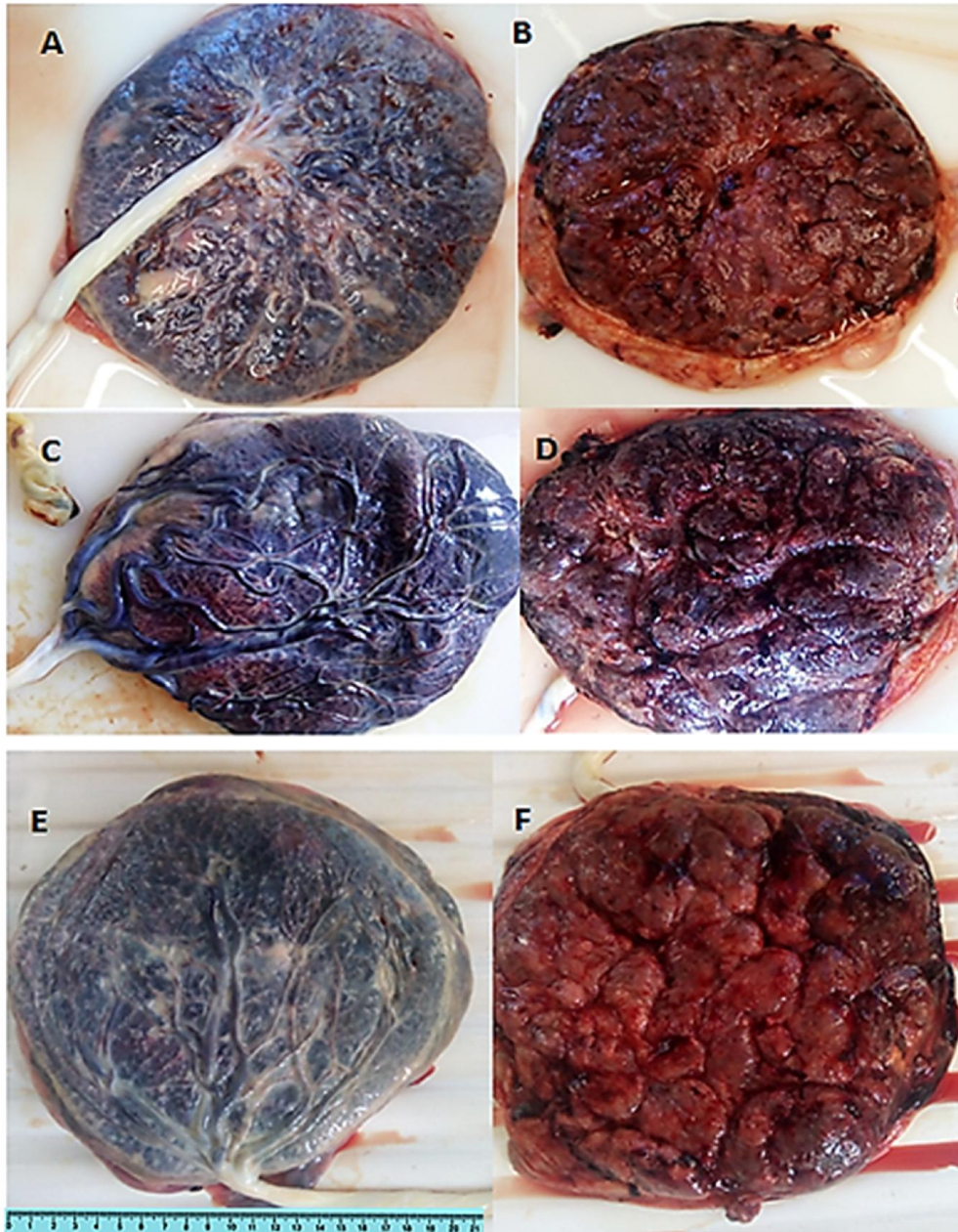


Figure.9 : Morphologie des placentas des groupes témoin et « HTA+PE ». *A : Placentas à terme normal (témoin), de forme arrondie avec une insertion centrale du cordon (face fœtale). B : face maternelle (témoin). C : Placenta à terme d'une HTA, de forme ovale avec insertion marginale du cordon (face fœtale). D : face maternel (HTA). E : Placenta à terme d'une toxémie gravidique (face fœtale) avec une insertion marginale du cordon. F : face maternelle de la toxémie montrant un infarctus placentaire.*

L'infarctus correspond à l'ischémie d'un territoire villositaire bien limité par occlusion d'une artère utéroplacentaire. Les infarctus peuvent être multiples, d'âges différents, être transfixiants ou limités à la plaque basale [2]. Leur aspect macroscopique varie avec leur ancienneté : les infarctus aigus récents sont rouge sombre, les infarctus anciens sont de couleur blanche, indurés à limite nette [70]. La présence de l'infarctus a été notée dans les placentas des mères hypertendues [71]. Plusieurs études, comme celles de : Udania et al (2004) [72], Majumdar et al (2005) [73] et Rosana et al (2003) [4] ont observé une augmentation de l'incidence de l'infarctus dans les placentas des mères hypertendues par comparaison aux mères normotensives. Ce qui est en accord avec nos résultats (Tab.1 ; Fig.9.F).

6. Paramètres biochimiques tissulaires placentaires

6.1. Teneurs placentaires en glucose

Dans cette étude nous avons constaté une augmentation non significative des teneurs en glucose des placentas des femmes hypertendues par rapport aux témoins. Alors que les teneurs en glucose dans le côté maternel sont augmentés significativement en comparaison avec le côté fœtal (Fig.10).

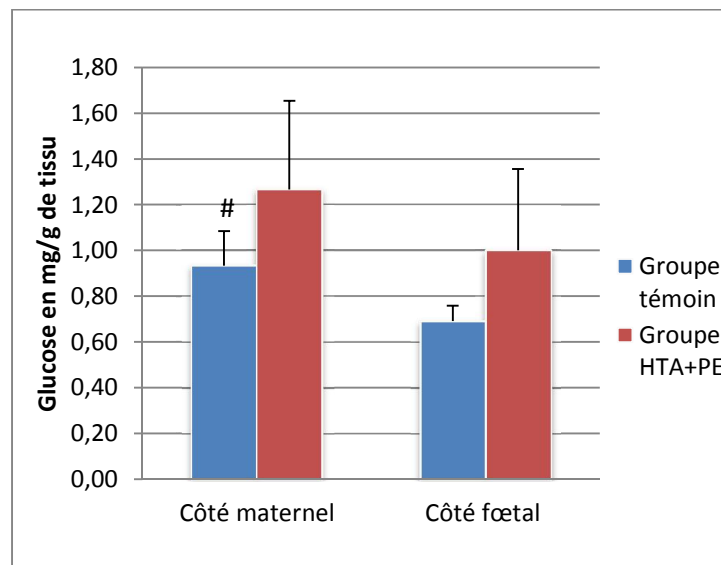


Figure10. Teneurs placentaires en glucose.

- Côté maternel comparé au côté fœtal : [#] $P < 0.05$: *significatif*.

6.2. Teneurs placentaires en cholestérol

Dans la présente étude, nous avons observé une augmentation significative de la teneur placentaire en cholestérol du groupe hypertendu, côté maternel, en comparaison avec le groupe témoin ($P < 0.05$). Même résultats sont observés pour le côté fœtal.

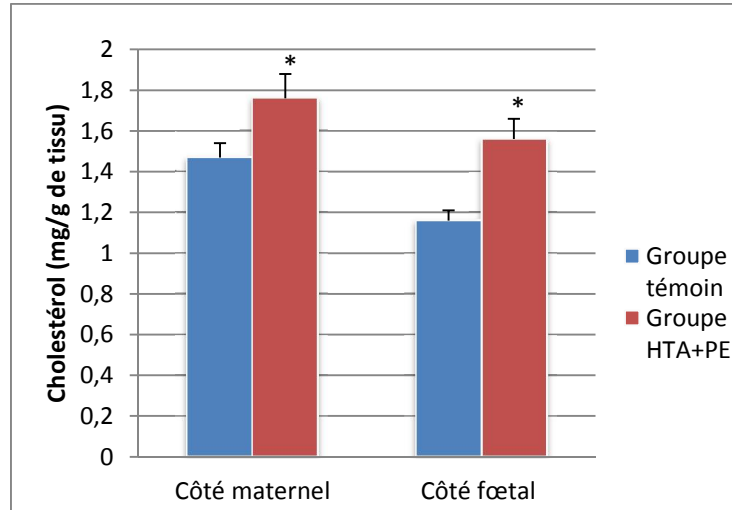


Figure11. Teneurs placentaires en cholestérol

- Groupe « HTA+PE » comparé au groupe témoin : $*P < 0.05$: *significatif*.

6.3. Teneurs placentaires en triglycérides

Les teneurs placentaires en triglycérides sont diminués significativement dans le groupe hypertendu en comparaison au groupe témoin (Fig.12).

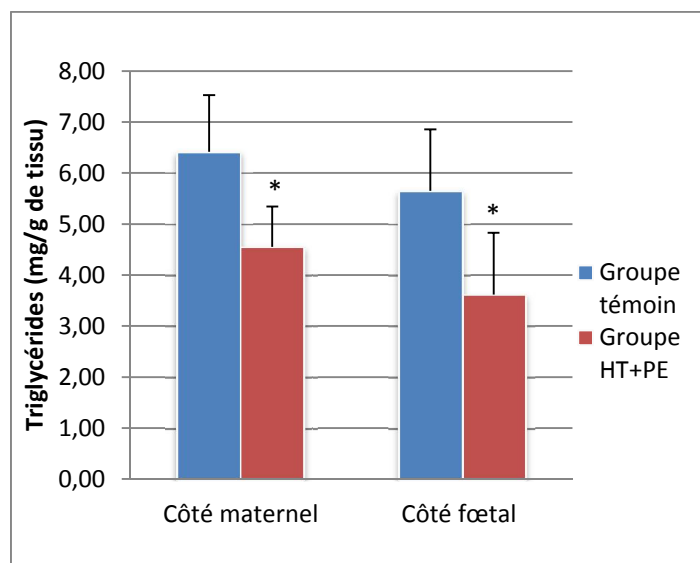


Figure12. Teneurs placentaires en triglycérides

- Groupe « HTA+PE » comparé au groupe témoin: $*P < 0.05$: *significatif*.

6.4. Teneurs placentaire en protéines

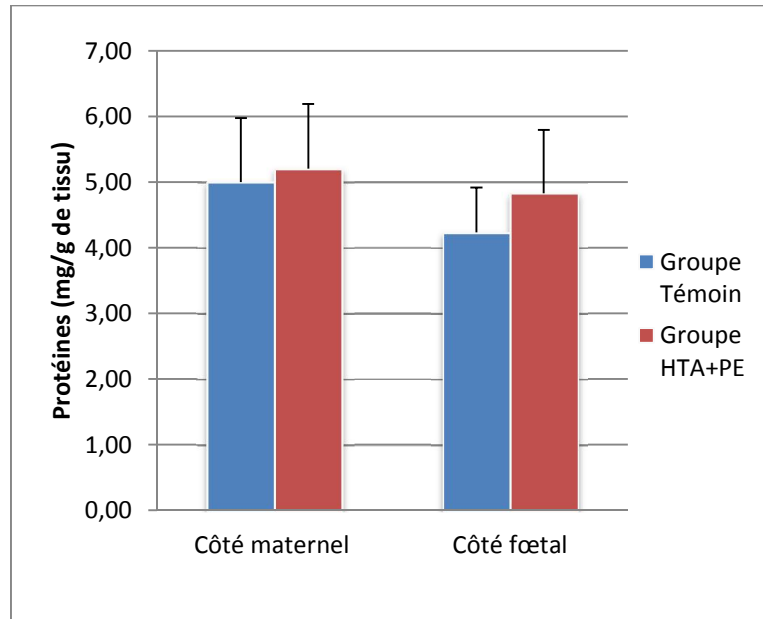


Figure13. Teneurs placentaires en protéines

Concernant les teneurs placentaires en protéines, ils restent similaires entre les deux groupes ($P>0.05$).

- Discussion

Le glucose est le substrat énergétique major pour le fœtus et le placenta. La production fœtale du glucose est minime, par conséquent, le fœtus est entièrement dépendant du glucose capté par le placenta à partir de la circulation maternelle. Le transport placentaire du glucose se fait par diffusion facilité assuré par des transporteurs spécifiques du glucose (GLUTs) dont il existe plusieurs isoformes [40].

L'isoforme GLUT3 a une forte affinité pour le glucose et une grande capacité de transport que GLUT1 et GLUT4 [115], il est généralement exprimé dans les tissus qui ont une grande activité métabolique comme le trophoctoderme [74]. Des études in vitro utilisant la lignée cellulaire de cytotrophoblaste humain « BeWo », ont montré que la réduction de la tension en oxygène conduit à une augmentation de l'expression de GLUT1 et GLUT3 et l'augmentation du transport transépithéliale du glucose. L'augmentation du GLUT3 placentaire est associée avec l'augmentation de l'activation de HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) placentaire, ce qui suggère que l'hypoxie peut jouer un rôle dans l'augmentation de l'expression de GLUT3. Le HIF-1 α est significativement augmenté dans les placentas en cas de prééclampsie [75].

Donc, l'augmentation des teneurs en glucose, bien que non significative, dans le groupe hypertendu peut être expliqué par une augmentation de l'expression de son transporteur sur la membrane villositaire.

En cas de grossesse normale, une augmentation du cholestérol total dans le sérum maternel du premier au troisième trimestre est observée. Au cours de ce trimestre le cholestérol est synthétisé par le foie fœtal. Dans cette période, le placenta peut jouer un rôle protecteur pour prévenir un excès du transport du cholestérol vers la circulation fœtale [76].

Dans une étude récente, Brown SHJ et al (2016) ont observé une augmentation significative du cholestérol dans les placentas prééclampsiques par comparaison au groupe témoin [77]. Ces résultats sont en accord avec les nôtres (Fig.11).

Au cours de la grossesse, il y a également une augmentation physiologique des triglycérides dans le sérum des femmes enceintes [76]. Les triglycérides maternels représentent la première source des acides gras pour le fœtus. Les acides gras sont libérés par hydrolyse des TG maternels grâce à une lipase placentaire (LPL) [40]. L'activité de LPL dans les placentas à terme est plus élevée en comparaison au premier trimestre de la gestation [10], ce qui suggère que cette activité augmente avec l'âge gestationnel [40].

Les complications de la grossesse peuvent affecter cette lipase placentaire [40]. Son activité peut être élevée, basse ou inchangée dans les placentas des femmes avec une prééclampsie en comparaison avec des grossesses normales [78].

Dans une étude, Loukidi et al (2006) ont trouvé que l'hypertension gestationnelle ou essentielle chez les femmes enceintes limite la capacité du placenta à stocker les triglycérides en dépit d'une augmentation de l'activité de LPL [8].

Concernant les paramètres placentaires biochimiques (glucose, cholestérol et triglycérides) les résultats montrent également des teneurs élevées, significativement ou non, sur le côté maternel en comparaison avec le côté fœtal. Ces résultats peuvent être expliqués par une perméabilité sélective de la barrière fœto-maternelle. Il est connu que la configuration anatomique du placenta prévient le contact direct entre le sang maternel et le sang fœtal, où le SCTB joue le rôle de barrière et représente une étape limitante dans le transport des nutriments vers la circulation fœtale [79].

Les nutriments comme le glucose, le cholestérol, les acides gras et les acides aminés entrent la circulation fœtale grâce à des protéines de transport spécifiques localisées dans le MVM et BM. Donc la capacité de placenta à transporter les nutriments va être liée au nombre, densité, distribution et activité de ces transporteurs [37]. Après passage à travers la membrane SCTB, ces nutriments doivent traverser une autre couche cellulaire qui est l'épithélium capillaire fœtal [80].

Une hypothèse suggère que le placenta répond d'une manière compensatoire en augmentant ou en diminuant son activité de transport en réponse à des concentrations faibles ou

élevée, respectivement, pour maintenir une croissance fœtale normale [37]. Cette « régulation adaptative » peut servir pour protéger le placenta et le fœtus d'un manque ou un excès des nutriments [81].

7.Variation des paramètres placentaires du stress oxydatif

7.1.Taux de MDA cytosolique placentaire

Pour le coté maternel du placenta, les teneurs en malondialdéhyde du groupe hypertendu sont significativement élevées comparées au groupe témoin. Pour le coté fœtal il y a une augmentation non significative ($p=0.18$) (fig.14).

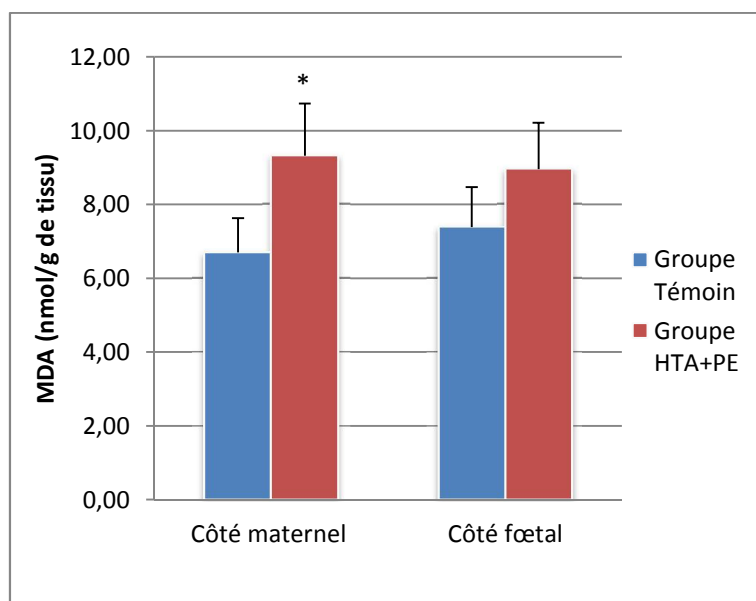


Figure14. variation du taux cytosolique placentaire en MDA

- Groupe « HTA+PE » comparé au groupe témoin: $*P < 0.05$: *significatif*.

7.2.Taux du GSH cytosolique placentaire

Les teneurs en glutathion réduit des parties maternelles du groupe hypertendu sont significativement diminués ($p= 0.03$) en comparaison avec le groupe témoin. Même résultats sont observés pour les parties fœtales ($p= 0.01$) (figure 16).

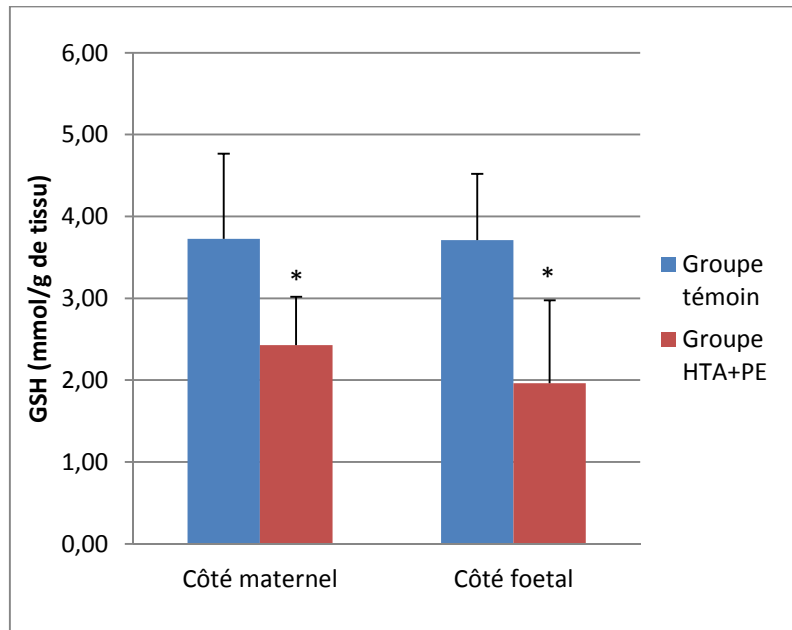


Figure 15. variation placentaires en GSH

- Groupe « HTA+PE » comparé au groupe témoin: * $P < 0.05$: *significatif*.

7.3. Activité enzymatique placentaire de la Catalase

Les résultats montrent une augmentation significative ($P < 0.05$ du côté foetal) ou très significative ($P < 0.01$ du côté maternel) de l'activité de la catalase dans le tissu placentaire du groupe hypertendu par rapport à celui du groupe témoin (Fig. 16).

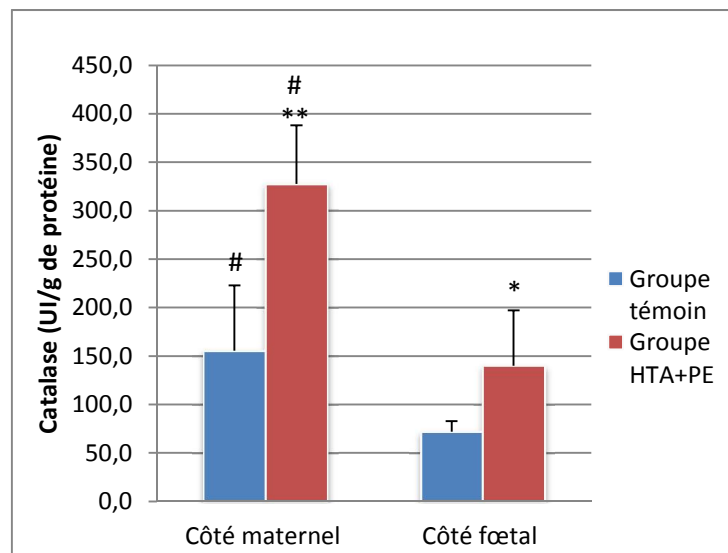


Figure 16. variation de l'activité enzymatique placentaire de la Catalase

- Groupe « HTA+PE » comparé au groupe témoin: * $P < 0.05$: *significatif* ; ** $P < 0.01$: *très significatif*.
- Côté maternel comparé au Côté foetal: [#] $P < 0.05$: *significatif*.

7.4. Activité enzymatique placentaire de la SOD

Les résultats montrent une diminution significative ($P < 0.05$) de l'activité de la SOD dans le Groupe « HTA+PE » en comparaison au groupe témoin pour les deux cotés maternel et fœtal.

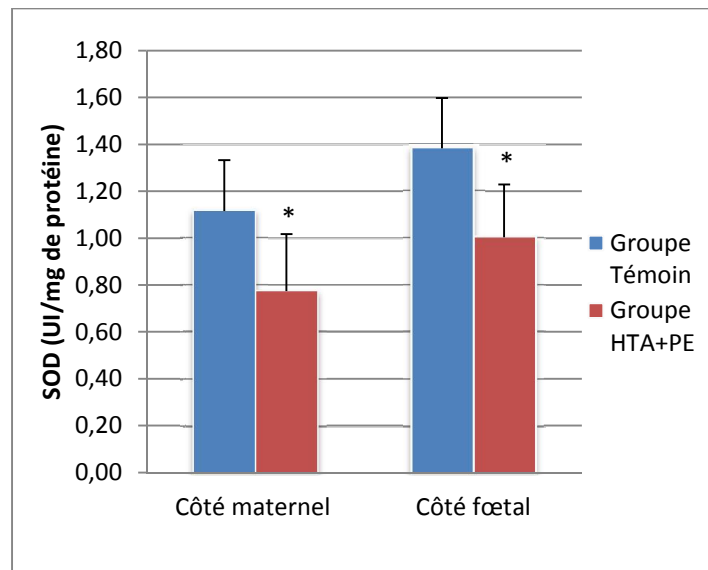


Figure17. Activité enzymatique placentaire de la SOD

- Groupe « HTA+PE » comparé au groupe témoin: $*P < 0.05$: *significatif*.

- Discussion

Le stress oxydatif est un phénomène physiologique indispensable à la formation du placenta et un facteur important dans la genèse des complications de la grossesse liées aux anomalies de la placentation. Une malperfusion du placenta conduit à l'augmentation du stress oxydant, qui se traduit par un dysfonctionnement placentaire [29].

La grossesse est caractérisée par une génération accrue de pro-oxydants par le placenta où les mitochondries du placenta jouent le rôle majeure de cette production [57].

Dans l'hypertension induite par la grossesse, la prééclampsie et l'éclampsie, il y a un déséquilibre entre la peroxydation des lipides et le système anti-oxydant [82]. Par ailleurs, la prééclampsie s'accompagne d'une nette diminution des activités antioxydantes par rapport à une grossesse normale [83].

Dans cette étude on a essayé de mettre en évidence le rôle du stress oxydant dans les désordres hypertensifs de la grossesse par comparaison de taux d'un produit de peroxydation lipidique, le MDA, et les activités des enzymes antioxydants comme la catalase et le SOD, ainsi que le taux de glutathion réduit dans le tissu placentaire des femmes hypertendues et dans les placentas des femmes normales.

Cette étude a montré une diminution significative de l'activité de la SOD et du taux placentaire en GSH et une augmentation du taux du MDA et de l'activité de catalase dans le groupe hypertendu par rapport au groupe témoin.

L'augmentation du MDA est un indicateur de l'oxydation lipidique, et il entraîne une consommation des substances à effet scavenger sur les radicaux libres comme le GSH [82]. Selon une étude de Nwanjo et al. (2007), le taux de GSH plasmatique est diminué alors que le MDA est augmenté dans le sérum des patients hypertendus par rapport au témoin [84]. Atamer et al en 2005, ont observé des taux significativement élevés du MDA et une diminution du GSH dans le tissu placentaire des femmes prééclamptiques [85].

Au cours de grossesse l'activité enzymatique augmente environ trois fois entre la 6^{ème} et la 17^{ème} semaine, et la plus forte augmentation entre 12^{ème} et 17^{ème} semaine. Les principaux types cellulaires exprimant la catalase sont les cellules cytotrophoblastes ainsi qu'un sous-ensemble des cellules stromales. Entre 13-17 semaines de la gestation, il était également possible de détecter la catalase dans le syncytiotrophoblaste [86].

Dans cette étude nous avons observé une augmentation de l'activité de la catalase dans les placentas du groupe hypertendu. Wang et Walsh, en 1996, ont trouvé les mêmes résultats concernant l'activité de cette enzyme dans le tissu placentaire des femmes présentant une prééclampsie. L'augmentation de cette activité peut être expliquée par une stimulation de la capacité anti-oxydante en réponse à une augmentation du stress oxydatif [87].

Selon nos résultats, l'activité enzymatique de la SOD a été diminuée significativement dans le groupe hypertendu par rapport son activité chez les témoins.

Plusieurs études ont s'intéressées à l'activité de la SOD dans le sérum en cas de l'éclampsie, prééclampsie ou l'hypertension induite par la grossesse, comme Aydin et al (2004) [88] et Sheena (2012) [82]. Ces études ont montrés une diminution significative de l'activité enzymatique de la SOD.

Davodge ST et al ont trouvé que l'activité antioxydante est diminuée dans la prééclampsie, ce qui peut être expliqué par une génération excessive des radicaux libres qui inactivent le système enzymatique dans le corps conduisant à une diminution de l'activité de la SOD [82] observée dans cette étude.

Par ailleurs, nous avons constaté que l'activité de cette enzyme est plus élevée au niveau du côté fœtal par rapport au côté maternel. Ce résultat est en accord avec les résultats obtenus par Saleh et al (2010) dans leur étude sur la répartition régionale de l'activité enzymatique du SOD dans le placenta humain. Ils ont observé une augmentation de l'activité sur le côté fœtal en comparaison avec le côté maternel [89].

L'augmentation du stress oxydatif peut être aussi due à une hypoxie, une inflammation ou une malnutrition maternelle. Des complications du cordon ombilical, comme une insertion anormale (velamentous or marginal) et les vraies nœuds peuvent également provoquer une hypoxie intrautérine qui pourrait augmenter le stress oxydatif [90].

8. L'étude histopathologique

Des complications de la grossesse comme l'hypertension sont reflétées sur le placenta d'une manière significative à la fois macroscopiquement et microscopiquement.

Pour mettre en évidence les altérations microscopiques ou histologiques des placentas dans le groupe hypertendu, on a réalisé des coupes histologiques des placentas des deux groupes, qui sont colorées par la technique HES (Hématoxyline-Eosine-Safrane).

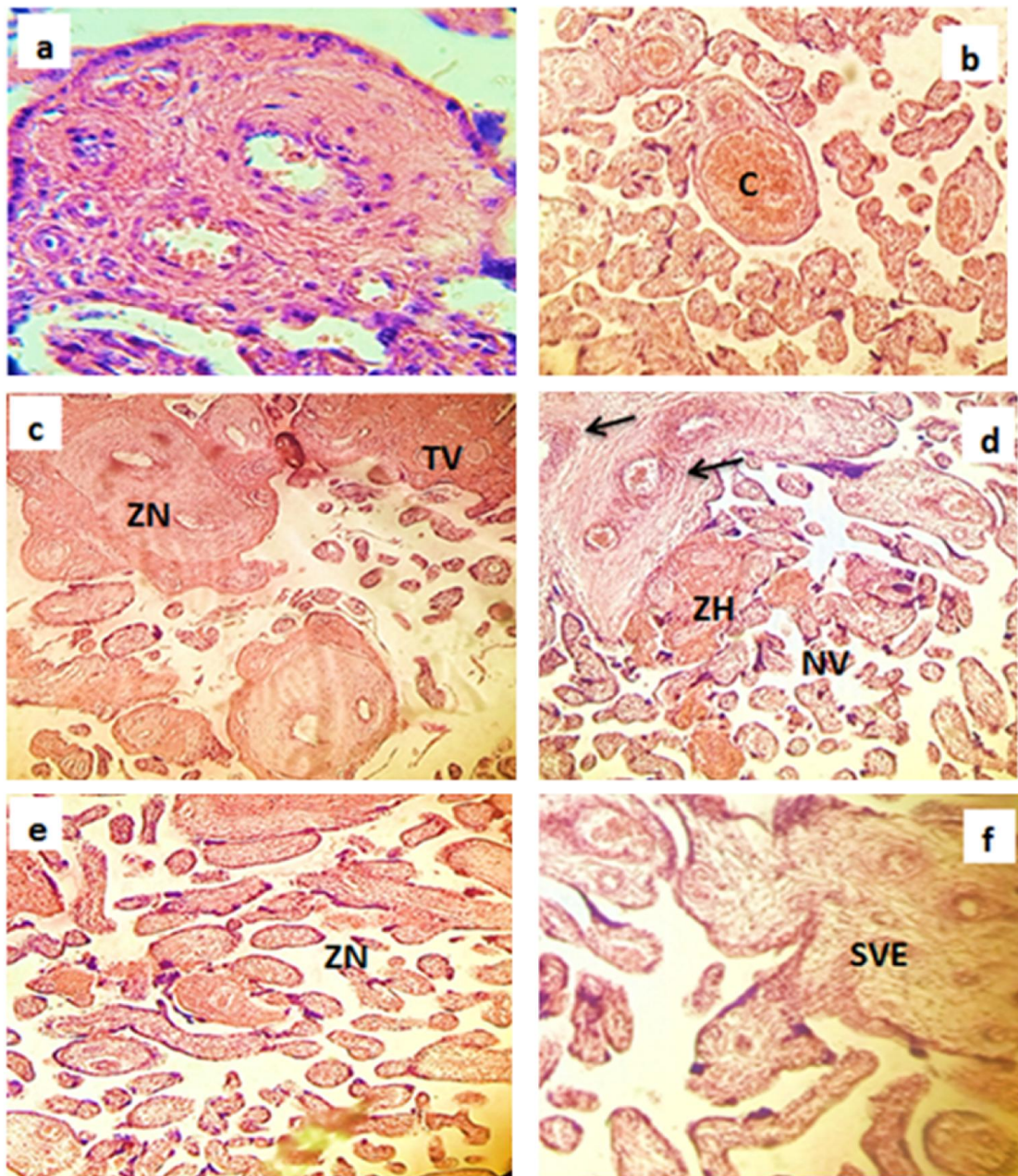


Figure.18. Coupes histologiques des placentas (coloration HES). *a* : du groupe témoin (grossissement x 400). *b, c, d, e et f* : du groupe « HTA+PE » (grossissement x100). *C* : congestion. *ZN* : zone de nécrose. *TV* : thrombose vasculaire. *ZH* : zone d'hémorragie. *NV* : nécrose villositaire. *SVE* : stroma villositaire oedémateux. **↙** : vaisseaux fibrosés à paroi épaisse

L'analyse histologique a permis de mettre en évidence des modifications dans l'architecture du tissu placentaire du groupe hypertendu. Parmi ces modifications on trouve les nécroses des villosités, vaisseaux fibrosés avec diminution de leurs diamètres, congestion des vaisseaux sanguins et œdème villositaire. Ces modifications histologiques étaient beaucoup plus marquées dans le placenta réclamptique.

Madazli et al (2002) [13], Kassabbashi (2004) [91] et Majumdar et al (2005) [73] ont montré que la réduction de la perfusion des villosités, en cas de PE, peut conduire à une activation des fibroblastes dans le stroma villositaire et par conséquent à un excès de dépôt des fibres du collagène. Narasimha et Vasudeva (2011) ont attribué ces changements à une hypoxie utéroplacentaire [92].

Selon Gabbe SG et al (2012), un flux de sang maternel à trop grande vitesse perturbe le réseau des villosités fœtales, participant aux phénomènes thrombotiques et aux dépôts excessifs de fibrine [11].

L'hypertension au cours de la grossesse intensifie les changements morphologiques du placenta et conduit à une détresse fœtale, retard de la croissance ou la mort fœtale [93]. Au cours de ces dernières années, des études ont révélé une relation entre les altérations histologiques du placenta des mères hypertendues et le retard de croissance chez le fœtus [73].



Conclusion

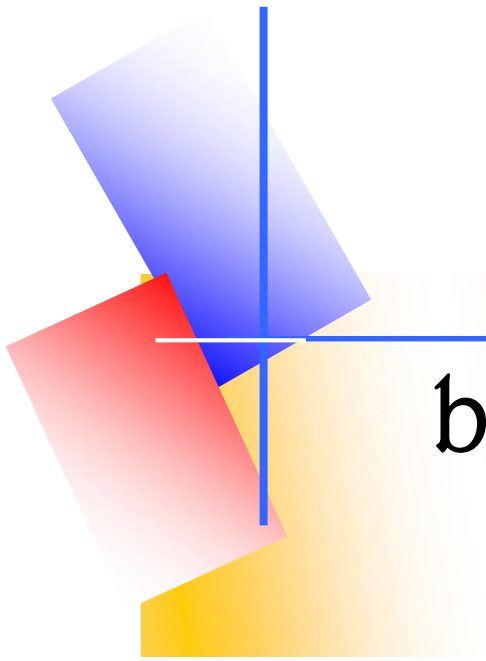
Les désordres hypertensifs de la grossesse provoquent des altérations significatives de plusieurs paramètres placentaires. L'hypertension peut entraîner une série de changements histologiques morphologiques et fonctionnels placentaires et altérer la capacité du placenta à synthétiser et à transporter des nutriments au fœtus, et par conséquent une réduction du poids fœtal.

L'hypertension affecte significativement le placenta par altérations de la forme, l'épaisseur et l'insertion du cordon. Elle conduit à une réduction du flux sanguin dans l'espace intervilloux et une hypoxie.

L'hypoxie augmente le stress oxydant qui se traduit par augmentation de l'activité antioxydante, de la peroxydation lipidique et la consommation des facteurs antioxydants non-enzymatiques comme le GSH.

Les paramètres biochimiques sont altérés par augmentation des teneurs placentaires en glucose et en cholestérol et réduction de la teneur en triglycérides.

L'hypoxie déclenche également des réactions compensatoires qui conduisent au remplacement du tissu parenchymateux par un tissu fibreux et des altérations histologiques comme la nécrose, la congestion, la thrombose et l'œdème villositaire.



Références

bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] **Deloison B, Millischer E et Salomon LJ.** IRM placentaire: physiologie et pathologie. Gynécologie Obstétrique & Fertilité.2013. Elsevier Masson.
- [2] **Becroft DMO, Thompson JMD and Mitchell EA.** Placental infarcts, intervillous fibrin plaques, and intervillous thrombi: incidences, cooccurrences and epidemiological associations. *Pediatr Dev Pathol* .2004;7:26–34.
- [3] **Baumann M.U, Deborde S, Illsley N.P.** Placental glucose transfer and fetal growth. *Endocrine*. 2002; 19,13–22.
- [4] **Correa RM, Gilio DB, Cavellani CL Et al.** Placental morphometrical and histopathology changes in the different clinical presentations of Hypertensive Syndromes in Pregnancy. *Arch Gynecolobstr* 2008;277(1):201-206
- [5] **Bdolah Y, Karumanchi SA et Sachs BP.** Les progrès récents dans la compréhension de la prééclampsie. *Croat Med J.* 2005; 46 : 728-736.
- [6] **Critchley GR and Burton GJ.** Intralobular variations in barrier thickness in the mature human placenta, *Placenta* 8 (1987) 185–194.
- [7] **Beaufils M, Haddad B et Bavoux F.** Hypertension artérielle pendant la grossesse : aspects physiopathologiques et pronostic à long terme. *Gynécologie/Obstétrique* 2006 ; 5-036-A-10. EMC.
- [8] **Loukidi B, Boualga A, Lamri-senhadj M and al.** Gestationnel or essential hypertension in pregnant women limits the capacity to stock triglyceride by the placenta despite raised lipoprotein-lipase activity. *Arch Mal Coeur Vaiss.*2006; 99(7-8):679-82.
- [9] **Sherwood L.** Fundamentals of Human Physiology. Fourth edition. 2012. Brooks/Cole, Cengage Learning.
- [10] **Fournier T, et Tsatsaris V.** Développement du placenta humain et physiopathologie de la prééclampsie. La Lettre du Gynécologue - n° 336 - novembre 2008.
- [11] **Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL.** Normal and problem pregnancies, sixth edition. Elsevier Saunders.2012.
- [12] **L'Herminé-Coulomb A.** Examen du placenta. *Obstétrique*. 2005.Elsevier.5-070-C-20.
- [13] **Madazli R, Benian A, Aydin, S et al.** The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in Pre-eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol.* 2002. 22 (5):477-480.

- [14] **Tsatsaris V, Malassiné A, Fournier T et al.** Placenta humain. *Gynécologie/Obstétrique*. 2006. Elsevier SAS. 5-005-A-10.
- [15] **Benirschke K, Kaufmann P et Baergen R.** Pathology of the human placenta. Springer. 5th edition. 2006.
- [16] **Alsat A, Malassin A, Tarrade A. et al.** Le cytotrophoblaste humain, un casse-tête pour le biologiste. *Medecine et sciences*.1999; 15:1236-1243.
- [17] **Moore KL, Persaud TV.** The developing human-clinically orientated embryology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
- [18] **Cross JC. Review;** How to make a placenta: mechanisms of trophoblast cell differentiation in mice. *Placenta* 2005; 26:S3–S9.
- [19] **Robertson WB, Brosens I, Dixon G.** Maternal uterine vascular lesions in the hypertensive complications of pregnancy. *Perspect Nephrol Hypertens*.1976;5:115–27.
- [20] **Lala PK, Chakraborty C.** Factors regulating trophoblast migration and invasiveness: possible derangements contributing to pre-eclampsia and fetal injury. *Placenta* 2003; 24(6):575–87.
- [21] **Mushambi MC.** Physiology of pregnancy. eds. Fundamentals of Anaesthesia. London: Greenwich Medical Media Ltd, 2002; 511–27
- [22] **Griffiths S.K, Griffiths S.K and Campbell J.P.** Placental structure, function and drug Transfer. *Critical Care & Pain*. Volu15. N° 2.2015.2014.
- [23] **Van Diik CC, Franx A, De Laat MV.** The umbilical coiling index in normal pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*2002;11:280-3.
- [24] **Kaplan CG.** Color Atlas of Gross Placental Pathology. Second Edition. New York.2007 Springer.
- [25] **Fournié A, Connan L, Toffani V et Parant O.** Physiologie et pathologie du cordon ombilical. *Encycl Méd Chir. Elsevier SAS, Paris, Obstétrique*, 5-073-A-10, 2001, 9 p.
- [26] **Benirschke K et Kaufmann P.** Pathology of the human placenta. *Springer-Verlag*. New York: 1990.
- [27] **Takeshi K, Kuwubara Y, Mzuno M.** Ultrastructural and immunohistochemical studies of the Wharton’s jelly umbilical cord cells. *Placenta*1993; 14: 235-245.
- [28] **Huppertz B, Kadyrov M and Kingdom J.C.** Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2006; 195:29–39. doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.039.

- [29] **Jauniaux E et Burton G.J.** Le rôle du stress oxydant dans les pathologies placentaires de la grossesse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2016). ScienceDirect. 2016, Elsevier, Masson.
- [30] **Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Dixon G, Brosens I.** The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta*. 1981;2:303-16.
- [31] **Malassine A, Cronier L.** Hormones and human trophoblast differentiation: a review. *Endocrine*. 2002; 19(1):3–11.
- [32] **Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad S.** Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1Pt1):147–53.
- [33] **Murthi P, Abumaree M, Kalionis B.** Analysis of homeobox gene action may reveal novel angiogenic pathways in normal placental vasculature and in clinical pregnancy disorders associated with abnormal placental angiogenesis, *Front. Pharmacol*. 5 (2014)133.
- [34] **Jansson T, Powell T.L.** Role of the placenta in fetal programming: Underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin. Sci. (Lond.)* 2007;113:1–13. doi: 10.1042/CS20060339.
- [35] **Burton GJ, Watson AL, Hempstock J et al.** Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2954-9.
- [36] **Sibley C.P, Brownbill P, Dilworth M, Glazier J.D.** Review: Adaption in placental nutrient supply to meet fetal growth demand: Implications for programmings. *Placenta* 2010;24:70–74. doi: 10.1016/j.placenta.2009.12.020.
- [37] **Brett K.E, Ferraro ZM, Yockell-Lelievre J and al.** Maternal-Fetal Nutrient Transport in Pregnancy Pathologies: The Role of the Placenta. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15,16153-16185. doi:10.3390/ijms150916153.
- [38] **Schneider H, Miller RK.** Receptor-mediated uptake and transport of macromolecules in the human placenta. *Int J Dev Biol* 54: 367–375, 2010.
- [39] **Burton GJ, Fowden AL et Thornburg KL.** Origines placentaires des maladies chroniques. *Physiol Rev*. 2016 Oct; 96 (4): 1509-1565.
- [40] **Lager S, Powell T.L.** Regulation of nutrient transport across the placenta. *J.Pregnancy*. 2012; 2012:1–14. doi: 10.1155/2012/179827.
- [41] **Haggarty P.** Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth-a review. *Placenta*; 2002; 23(suppl):s28-s38.

- [42] **Serlin DC, Lash RW.** Diagnosis and management of gestational diabetes. *Am Fam Physician.*2009; 80(1):57–62.
- [43] **Alsat E et Evain-Brion D.** Le placenta humain: neuf mois d'une intense activité encore méconnue. Vol1, N°6,1998.
- [44] **Jameson JL et Hollenberg AN.** Regulation of chorionic gonadotropin gene expression. *Endocr Rev.* 1993; 14:203-21.
- [45] **Walker WH, Fitzpatrick S, Barrera-Saldana H et al.** The human placental lactogen genes: structure, function, evolution and transcriptional regulation. *Endocr Rev*1991;12:316-28.
- [46] **Bachy V et Khosrotehrani K.** Mécanismes de la tolérance immunitaire du fœtus. *Gynécologie/Obstétrique.EMC.*2007. Elsevier Masson: 5-006-C-50.
- [47] **Petraglia F, Florio P, Nappi C, Genazzani AR.** Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine, and endocrine mechanisms. *Endocr Rev*1996;17:156-86
- [48] **Meziani F, Tesse A, Asfar P et al.** De la toxémie gravidique à l'éclampsie : physiopathologie. *Réanimation* 16 (2007) 380–385. Société de réanimation de langue française. Elsevier Masson SAS. doi:10.1016/j.reaurg.2007.07.005
- [49] **Raphael V, Levasseur J.** Éclampsie. Médecine d'urgence. EMC. 2007. Elsevier Masson SAS. 25-070-B-20.
- [50] **Brown MA, Hague WM And Higgins J.** The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy : full consensus statement. *Obst et Gynaecol.* 2000;40:139-55.
- [51] **Redman CW.** Current topic: pre-eclampsia and the placenta. *Placenta.*1991;12:301–8.
- [52] **Tsatsaris V, Fournier T, Winer N.** Physiopathologie de la prééclampsie.2010 Elsevier Masson SAS. doi:10.1016/j.annfar.2010.02.011
- [53] **Parham P.** NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. *J Exp Med.*2004;200:951-5
- [54] **Sakawi Y, Tarpey M, Chen YF and al.** Evaluation of low-dose endotoxin administration during pregnancy as a model of preeclampsia. *Anesthesiology* 2000; 93(6):1446–55.
- [55] **SFAR : Conférence d'experts.** Réanimation des formes graves de prééclampsie. *J.Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*2001;30:121-32
- [56] **Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N et al.** Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol* 2003;162:115–125

- [57] **Gupta S, Agarwal A and Sharma R.K.** The Role of Placental Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in Preeclampsia. *Obstetrical and Gynecological Survey*.2005.vol 60, n°12.
- [58] **Burton GJ, Jauniaux E.** Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:287—99.
- [59] **Myatt L.** Rôle du placenta dans la prééclampsie. *Endocrine*. 2002; 19 : 103-111.
- [60] **Udainia A, Jain, M.L.** Morphological Study of Placenta in Pregnancy Induced Hypertension With its Clinical Relevance. *J Anat. Soc. India* .2001.50(1) 24-27
- [61] **Sibai B.M, Frangieh A.** Maternal adaptation to pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*1995; 7:420–426. doi: 10.1097/00001703-199512000-00003.
- [62] **Longtine MS and D. Michael Nelson DM.** Placental Dysfunction and Fetal Programming: The Importance of Placental Size, Shape, Histopathology, and Molecular Composition. *Semin Reprod_Med.* 2011 May; 29(3): 187–196
- [63] **Bewly S, Cooper D et Campbell S.** Doppler investigation of utero-placental blood flow resistance in the second trimester: A screening study for pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation. *Br J Obst Gynaecol.* 1991;98:871–9.
- [64] **Thomson AM, Wickz B., Hytten FE.** Placenta in relation to birth weight. *J Obstet Gynecol Br CW.* 1969;76:865–72.
- [65] **Stock MK, Anderson DF, Phernetton TM et al.** Vascular response of the maternal placental vasculature. *J Dev Physiol.* 1980; 2:239–46.
- [66] **Salvatore AC.** The placenta in acute toxemia. *Am J Obstet. Gynecol* 1968;102:347-53
- [67] **Karlsson K, Ljungslad ULF and Lundgren Y.** Blood flow of reproductive system in renal hypertensive rats during pregnancy. *Am J Obstet Gynec.* 1982; 142:1039-44
- [68] **Salmani D, Purushothaman S, Somashekara S.C.** Study of structural changes in placenta in pregnancy-induced hypertension. *J Nat Sci Biol Med.*2014; 5(2): 352–355. doi:10.4103/0976-9668.136182.
- [69] **Cornélis F.** L'intérêt de l'examen anatomopathologique du placenta. *REVUEFRANCOPHONE DESLABORATOIRES-* MAI2008 - N°402 //71. © 2008 – Elsevier Masson SAS. Eliminé
- [70] **Marcorelles P.** Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. Paris: Elsevier-Masson. doi:10.1016/j.annfar.2010.02.013
- [71] **Vijayalakshmi B, Kitteli S.** A study of histopathological changes of placenta in preeclampsia and perinatal outcome. *J Evol Med Dent Sci.* 2015;4:11667-73

- [72] **Udaina A, Bhagwat S, Mehta CD.** Relation between placental surface area, infarction and foetal distress in pregnancy induced hypertension with its clinical relevance. *J AnatSocInd* 2004;53;1:27-30.
- [73] **Majumdar S, Dasgupta H.** A Study of Placenta In Normal And Hypertensive Pregnancies. *J AnatSocInd* 2005;54:1-9.
- [74] **Ganguly A, McKnight RA, Raychaudhuri et al.** Glucose transporter isoform-3 mutations cause early pregnancy loss and foetal growth restriction. *American Journal of physiology Endocrinology and metabolism.* 2007; 292(5):E1241-55.
- [75] **Janzen C, Lei M.Y.Y, Devaskar S.U et al.** Placental glucose transporter 3 (GLUT3) is up-regulated in human pregnancies complicated by late-onset intrauterine growth restriction. doi.10.1016/J.placenta.2013.08.010.
- [76] **Zhang R, Dong SR, Wei-weiMa et al.** Modulation of cholesterol transport by maternal hypercholesterolemia in human full term placenta. *Plosone.* doi:10.1371/journal.pone.0171934; 2017.
- [77] **Brown SHJ, Eather SR, Freeman DJ.** A Lipidomic Analysis of Placenta in Preeclampsia: Evidence for Lipid Storage. *PLOS ONE.* doi:10.1371/journal.pone.0163972 September29,2016.
- [78] **Magnusson AL, Waterman IJ, Wannergren M and al.** 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(9):4607-14.doi:10.1201/jc.2003-032234.
- [79] **Jansson T, Illsley N.P.** Osmotic water permeabilities of human placental microvillous and basal membranes. *J. Membr. Biol.* 1993, 132, 147–155.
- [80] **Firth J.A, Leach L.** Not trophoblast alone: A review of the contribution of the fetal microvasculature to transplacental exchange. *Placenta* 1996, 17, 89–96.
- [81] **Jones H.N, Powell T.L, Jansson T.** Regulation of placental nutrient transport- A review. *Placenta* 2007, 28, 763–774.
- [82] **Sheena P.S.** Comparative study of oxidative stress in pregnancy induced hypertension preeclampsia and eclampsia. *IJBAR* (2012) 03(11)
- [83] **Davidge ST.** Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:65–73

- [84] **Nwanjo H.U, Oze G, Okafor M.C, et al.** Oxidative stress and non-enzymic antioxidant status in hypertensive patients in Nigeria. *African Journal of Biotechnology* Vol. 6 (14), pp. 1681-1684, 18 July 2007.
- [85] **Atamer Y, Kocyigit Y, Yokus B et al.** Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2005; 119:60–66.
- [86] **Watson Al, Skepper JN, Jauniaux E et al.** Changements dans la concentration, la localisation et l'activité de la catalase dans le placenta humain au début de la gestation. *Placenta.* 1998 Jan; 19 (1): 27-34.
- [87] **Wang Y, Walsh SW.** Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. *J Soc Gynecol invest* 1996; 3: 179-84.
- [88] **Aydin S, Benian A, Madazli R et al.** Plasma malondialdehyde, superoxide dismutase, sE-selectin, fibronectin, endothelin-1 and nitric oxide levels in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2004; 113:21–25.
- [89] **Saleh SA, Maraka AD, Ali ME et al.** Regional Distribution of Superoxide Dismutase Activity in Human Placenta and its Correlation with Lipid Peroxidation. *Jordan Journal of Biological Sciences.*Vol 3, N°3.2010.
- [90] **Sahay S.A, Sundrani P.D, Wagh N.G et al.** Regional differences in the placental levels of oxidative stress markers in pre-eclampsia. Regional differences in the placental levels of oxidative stress markers in pre-eclampsia. doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.03.001
- [91] **Kassabbashi, R.M.R.:** Changes of Full Term Placentae in Preeclamptic Mothers. M. Sc. Thesis, College of Medicine, Mosul University. 2004.
- [92] **Narasimha, A et Vasudeva D.S.** Spectrum of changes in placenta in toxemia of pregnancy. *Indi. J. Path. Microbiol.*2011.54:15-20.
- [93] **Ashfaque M, Janjua MZ, Channa MA.** Effect of gestationnel diabète and maternel hypertension on gross morphology of placenta. *J Ayub Med Coll.*2005; 17(1):44-47.



Glossairç

Amnios : fine membrane tapissant l'intérieur de la cavité où se trouve le fœtus et doublée par une autre membrane, chorion, collée à la muqueuse utérine.

Blastocyste : embryon entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour après la fécondation, au moment de son implantation utérine. Au stade de blastocyste, qui succède à celui de morula, l'œuf se creuse d'une cavité centrale et se divise en deux ensembles cellulaires principaux : le trophoblaste qui donnera naissance à la couche superficielle du placenta, et groupe de cellules situé au pôle supérieur, le bouton embryonnaire qui donnera naissance à l'embryon.

Cytotrophoblaste extravilleux (CTEV) : situés à la base de la villosité crampon, apparaissent comme des colonnes de cellules polarisées reposant sur une lame basale. Ces cellules, extrêmement invasives, colonisent l'endomètre et le myomètre superficiel. Elles sont indispensables à l'implantation et au remodelage des vaisseaux utérins.

Cytotrophoblaste villeux (CTV) : qui assurent les échanges fœtomaternels et les fonctions endocrines.

Placentation : établissement entre l'embryon ou ses annexes et la mère gestante d'une surface de contact étendue et permanente à travers laquelle se font les échanges.

Syncytiotrophoblaste : naît de la fusion des cytotrophoblastes villeux. Il est en contact direct avec le sang maternel. Il constitue la première couche de la barrière placentaire séparant la circulation maternelle et la circulation fœtale. Il remplit des fonctions métaboliques, sécrétrices, endocrines, d'échange et d'hémostase. De plus, il n'exprime pas les antigènes human leucocyte antigen (HLA) classiques (A, B et C).

Syndrome de HELLP : Le HELLP syndrome est un syndrome biologique (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) décrit en 1982 par Weinstein, rencontré au cours de la prééclampsie en pré- ou postpartum. Sa physiopathologie exacte n'est pas connue. Il associe une hémolyse aiguë intravasculaire avec présence de schizocytes. La biologie montre une élévation des lactico-déshydrogénases (LDH), une haptoglobine basse, une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ et une cytolysé hépatique avec élévation des transaminases.

Trophoblaste ou trophoctoderme : couche cellulaire périphérique de l'œuf, formée lorsque celui-ci est encore au stade de blastocyste (du 5^{ème} au 7^{ème} jour après la fécondation). Dès le 8^{ème} ou le 9^{ème} jour, le trophoblaste assure un rôle nourricier de l'embryon. Plus tard se différencie en deux couches :

- Le **cytotrophoblaste** interne (ou trophoblaste cellulaire).
- Le **syncytiotrophoblaste** externe (ou trophoblaste syncitial).

Présenté par : -Djebli Nadia -Souiad Fadila	Encadreur : Dr. Bouhafs Leila Date de soutenance : 10/07/2018
Thème : Examen anatomopathologique et biochimique des placentas des grossesses à risque (hypertension artérielle et pré-éclampsie)	
Nature du diplôme : Master en biologie cellulaire et moléculaire Option : Biochimie	
<p style="text-align: center;">Résumé</p> <p>L'hypertension artérielle peut entraîner une série de changements morphologiques, histologiques et fonctionnels placentaires et altérer la capacité du placenta à synthétiser et à transporter des nutriments au fœtus qui se traduit par une réduction du poids fœtal et peut conduire à un retard de croissance. L'objectif de la présente étude est l'investigation des altérations anatomopathologiques et histologiques et le dosage de quelques paramètres biochimiques et du stress oxydant des placentas des grossesses compliquées par l'hypertension. Pour cela nous avons travaillé sur 12 placentas répartis en deux groupes témoin et hypertendue (HTA, PE). Nos résultats montrent une augmentation du glucose et du cholestérol et réduction de la teneur en triglycérides placentaires. Nous avons observé également une altération du statut oxydant/ antioxydant. Les résultats montrent aussi des altérations qui touchent la forme, l'insertion du cordon et l'architecture microscopique des placentas.</p>	
Mots clés : placenta, grossesse, hypertension artérielle, pré-éclampsie, stress oxydatif	
<p style="text-align: center;">Abstract</p> <p>High blood pressure can lead to a series of morphological, histological and functional placental changes and impair the ability of the placenta to synthesize and transport nutrients to the fetus which results in a reduction in fetal weight and may lead to growth retardation. The objective of the present study is the investigation of anatomopathological and histological alterations and the determination of some biochemical parameters and oxidative stress of placentas of pregnancies complicated by hypertension. For this we worked on 12 placentas divided into two groups, the control and hypertensive groups (HTA, PE). Our results show an increase of glucose and cholesterol and reduction of placental triglyceride content. We have also observed an alteration of the oxidant / antioxidant status. The results also show alterations that affect the shape, the insertion of the cord and the microscopic architecture of the placentas.</p>	
Key words: placenta, pregnancy, high blood pressure, preeclampsia, oxidative stress	
<p style="text-align: center;">ملخص</p> <p>ارتفاع ضغط الدم يمكن أن يؤدي إلى سلسلة من التغيرات الشكلية، النسيجية ووظيفة المشيمة ويغير قدرتها على تجميع ونقل المواد المغذية إلى الجنين، مما يؤدي إلى انخفاض في أوزان الأجنة ويمكن أن يؤدي إلى تأخر النمو. الهدف من هذه الدراسة هو التحقيق في التغيرات المرضية والنسيجية والجرعات لبعض التعبيرات البيوكيميائية و الأكسدة التي تحدث في المشيمة من تعقيدات الحمل بسبب ارتفاع ضغط الدم. لهذا عملنا على 12 مشيمة مقسمة إلى مجموعتين: مجموعة الشاهد ومجموعة ضغط الدم. تظهر نتائجنا زيادة في نسبة الجلوكوز والكوليسترول وانخفاض محتوى الدهون الثلاثية على مستوى المشيمة و لقد لاحظنا أيضا تغيير في محتواها المواد المؤكسدة / المضادة للأكسدة. تظهر النتائج أيضا تغييرات تؤثر سلبا على شكل المشيمة و مكان اتصال الحبل السري والبنية المجهرية للمشيمة.</p>	
<p style="text-align: center;">الكلمات المفتاحية: المشيمة ، الحمل ، ارتفاع ضغط الدم ، ما قبل تسمم الحمل ، الإجهاد التأكسدي</p>	