

# SOMMAIRE

Introduction à l'étude .....	page 1
Matériels et méthode.....	page 4
Résultats.....	page 7
Analyse et discussion .....	page 19
Conclusion.....	page 26
Glossaire.....	page 27
Bibliographie.....	page 28

## I. INTRODUCTION

La pré-éclampsie est une pathologie hypertensive, **spécifique** de la grossesse d'origine **placentaire** qui apparaît après 20 SA. C'est une pathologie fréquente et potentiellement grave : sa prévalence est de 2 à 5% dans les pays industrialisés et constitue la **deuxième cause de mortalité maternelle dans le monde** [1].

En France, la prévalence de la pré-éclampsie est d'environ 1% [2]. Les complications de l'hypertension artérielle pendant la grossesse représentaient 13.0% de la mortalité maternelle en France métropolitaine entre 1996-2000 et 9.8% entre 2000-2006 [3] [ANNEXE1].

D'un point de vue clinique elle est définie par une hypertension artérielle avec une pression artérielle **systolique** (PAS) supérieure ou égale à **140 mmHg** et/ou une pression artérielle **diastolique** (PAD) supérieure ou égale à **90 mmHg**, associé à une **protéinurie** supérieure ou égale à **300mg/ 24 heures** [4].

La pré-éclampsie est dite sévère lorsque la PAS est supérieure ou égale à 160 mmHg et/ou la PAD est supérieure ou égale à 110 mmHg associée à une protéinurie supérieure à 3 ou 5g/24 heures. Cette pathologie est multi organique et présente de nombreuses complications à l'origine d'une morbidité-mortalité maternelle importante : comme l'hématome rétro placentaire (HRP), crise d'éclampsie, hellp syndrome, hématome sous capsulaire du foie, insuffisance rénale, œdème aigu du poumon...mais également d'une morbidité et mortalité néonatale consécutive à une augmentation de la prématurité induite et aux fréquents retard de croissance associés. D'après l'INSERM l'hypertension artérielle gravidique représente 20% de la prématurité avant 32 SA [5].

L'incidence de la pré-éclampsie est augmentée par certains facteurs de risques maternels :

- Familiaux : il existe un risque augmenté de PE en cas d'ATCD familial. Une étude cas-témoin a montré que le risque de développer une PE était multiplié par 2.3 lorsque la sœur avait eu une PE. [6]
- Immunologique : étayée par des arguments concernant la nulliparité, le changement de partenaire, l'effet protecteur de l'exposition au sperme et l'augmentation du risque de PE en cas d'insémination avec donneur [7]. Un argument supplémentaire est fourni par l'effet protecteur des ATCD de FCS ou d'IVG. [8-9]
- Physiologique comme l'origine ethnique, l'âge maternel. De nombreuses études ont rapporté un risque de PE multiplié par 2 à 4 pour les femmes de plus de 35 ans [10].
- Grossesses multiples : l'incidence de la PE mais aussi de l'éclampsie est multipliée par 3 en cas de grossesse multiple par rapport à une grossesse singleton [11].
- Pathologies maternelles : l'hypertension chronique et maladies rénales, l'obésité, le diabète et l'insulinorésistance, les thrombophilies et pathologies vasculaires gravidiques [12].
- Les facteurs environnementaux : tabac, stress... effet controversé du tabac sur la PE, une méta-analyse affirme que le tabac augmente les risques d'HRP, GEU, placenta praevia, RPM, RCIU mais retrouve également un effet « protecteur » du tabac sur le risque de PE [13].

Il existe des traitements **symptomatiques** comme les antihypertenseurs pour maintenir une tension artérielle stable dans les PE sévère, le sulfate de magnésium pour la protection cérébrale dans une des complications de la pré-éclampsie. Néanmoins le seul traitement **curatif** est l'ablation du placenta et donc l'arrêt de la grossesse.

Des traitements **préventifs** ont été étudiés (aspirine, calcium, vitamine C), parmi eux seul l'aspirine à faible dose semble avoir un effet. Le CNGOF préconise de mettre sous aspirine les patientes ayant un antécédents de pré-éclampsie précoce et sévère (75 à 160 mg/j débuté avant 20 SA jusqu'à 35 SA) [14].

La difficulté de développer des traitements préventifs est en partie due à l'absence de dépistage précoce efficace de la PE. Des facteurs prédictifs de la PE ont été évalués comme le doppler utérin, les marqueurs biologiques. Bien que la sensibilité (*test positif chez une personne réellement atteinte*) soit acceptable le taux de faux positif reste élevé.

Du point de vue **physiopathologique** la pré-éclampsie est due à un défaut d'invasion des artères utérines par les cellules du trophoblaste. Ces anomalies placentaires surviennent plusieurs semaines avant les signes cliniques. Ce processus inclus plusieurs étapes successives :

- un défaut de remodelage vasculaire utérin à l'origine d'une hypoxie placentaire
- un stress oxydatif induisant un dysfonctionnement généralisé du syncytiotrophoblaste
- un dysfonctionnement de l'endothélium maternel lié à diverses substances libérées par le placenta dans la circulation. **Ce sont ces substances libérées (radicaux libres, lipides oxydés, cytokines...) qui induisent les signes cliniques de la maladie.**

La migration des trophoblastes au sein de l'endomètre maternel est soumise à un contrôle strict spatio-temporel. En effet, une dérégulation des mécanismes de contrôle engendre des placentations anormales allant de la pré-éclampsie, qui est caractérisée par une sous-invasion des trophoblastes endovasculaires, au placenta accreta et choriocarcinome, caractérisé par une invasion trophoblastique excessive [15].

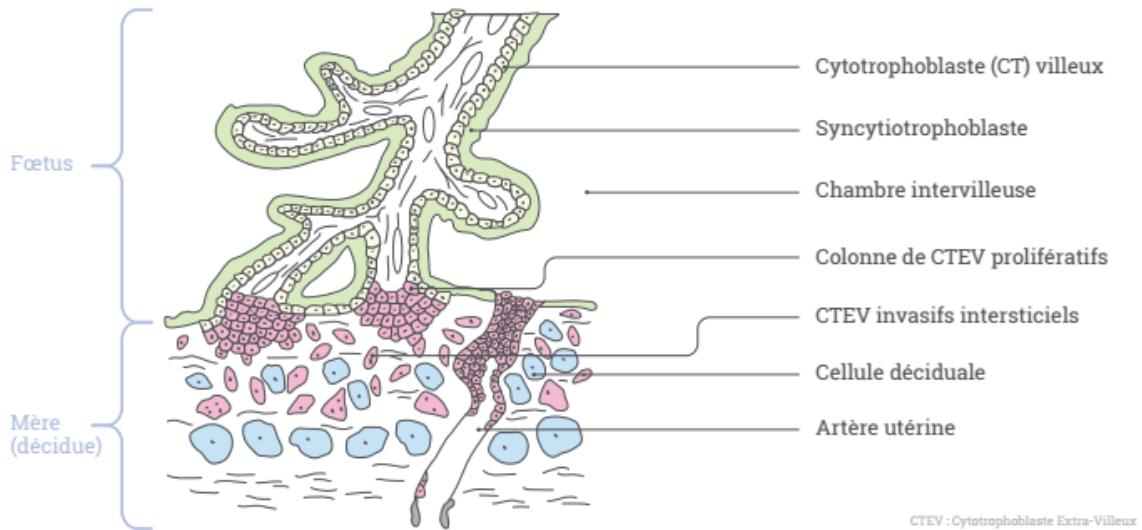


Schéma: villosité chorale, unité fonctionnelle placentaire.

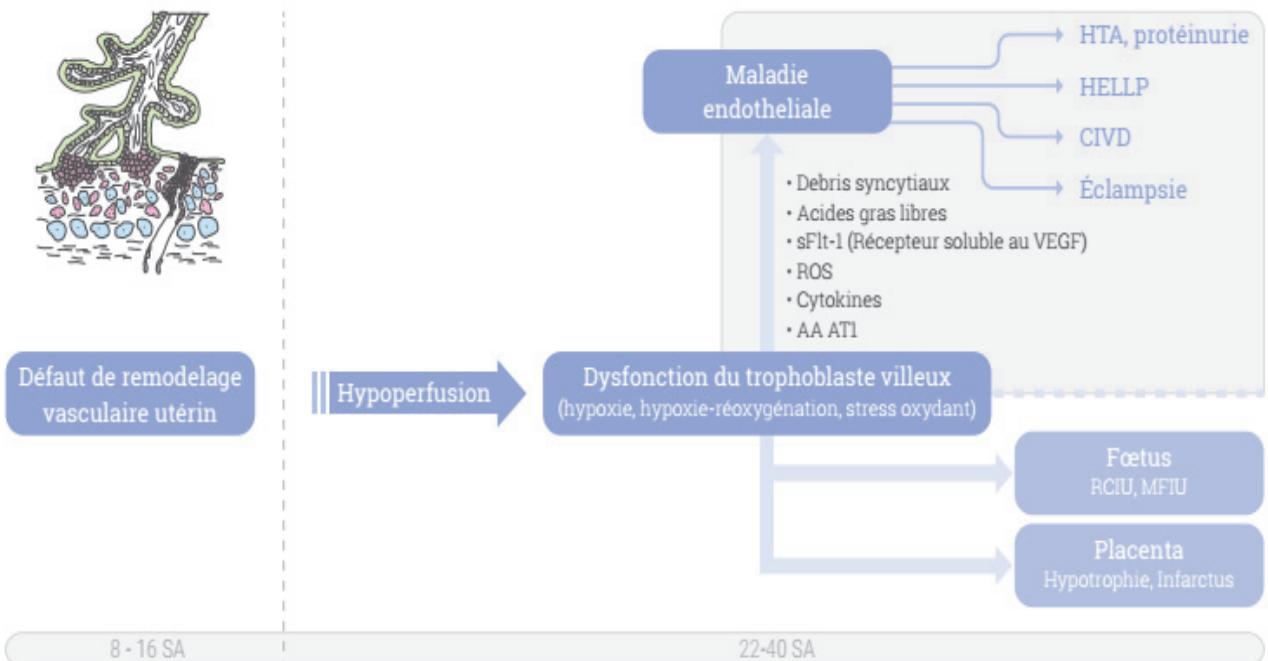


Schéma : physiopathologie pré-éclampsie.

Le gène KiSS-1 a été mis en évidence pour la première fois lors d'une étude in vitro sur les métastases, il jouerait un rôle dans la régulation de l'invasion tumorale [16]. L'ADN du gène KiSS-1 est constitué de 145 acides nucléiques, il est transcrit en ARNm puis traduit en protéine, appelée « métastin » ou « kisspeptine » (Kp). Cette kisspeptine (Kp) peut être clivée par une enzyme et former différents polypeptides : la Kp- 54, Kp 18, Kp 13, Kp-10. Ces polypeptides se lient à leurs récepteurs appelés « GPR54 » ou bien « KiSS-1-R. » Celui-ci est un récepteur couplé aux protéines G (RCPG), avec 7 domaines transmembranaires.

L'invasion trophoblastique lors du processus de placentation utilise sensiblement les mêmes mécanismes moléculaires pour sa fonction migratoire et invasive que le processus tumoral [9]. L'expression de KiSS-1 et de son récepteur a été démontrée au niveau placentaire et de nombreuses études ont permis de mettre en évidence le rôle de KiSS-1 dans l'invasion du trophoblaste. Notamment une étude *in vitro* a montré que la KiSS-1 est impliquée dans la réduction de cette invasion [17].

Suite à ces études nous pouvons nous interroger sur un possible lien entre le gène KiSS-1 et le processus physiopathologique du pré éclampsie.

Ce qui amène à se demander En quoi l'expression du gène KiSS-1 pourrait-elle être en lien dans le processus physiopathologique de la pré-éclampsie ?

L'objectif principal de cette étude est d'apprécier la variation l'expression de Kiss-1 dans la pré-éclampsie. Le deuxième objectif est d'évaluer l'intérêt du dosage de KiSS-1 dans le dépistage précoce de la pré-éclampsie.

La PE reste une cause majeure de morbi-mortalité materno-fœtale dans le monde avec peu ou pas de traitement curatif, mieux comprendre cette pathologie pour mieux la prendre en charge est un enjeu fort en terme de santé publique.

## II. MATERIEL ET METHODE

Afin de répondre à l'objectif principal de recherche, qui est d'évaluer l'existence d'un lien entre l'expression du gène KiSS-1 et le processus de pré éclampsie, la méthode la plus pertinente est la recherche bibliographique. Cette recherche bibliographique a été effectuée sur une période de mars 2016 à août 2016.

Ainsi des moteurs de recherche scientifique ont permis de constituer la base de données de ce travail. Parmi cette base de données les moteurs de recherche sélectionnés ont été : Google scholar, pubmed. Une recherche d'articles de proche en proche à également était effectuée, celle-ci a permis la sélection d'un seul article pour l'analyse.

Thésaurus :

Afin de faciliter les recherches d'articles une sélection de mots clefs a été effectuée, cette sélection a été élaborée via le médical subject heading (MeSH). Les thésaurus utilisés sont les suivants :

- « **Kisspeptin** » AND/ OR « **preeclampsia** »
- « **placenta human** AND **kisspeptin** »

Le choix des mots clés est assez restreint car certains de ces mots comme notamment la « kisspeptin » offre un large éventail de sujet, la kisspeptine étant une découverte récente en pleine expansion.

Les critères d'inclusion et de non-inclusion :

Les critères d'inclusion :

- Articles publiés en anglais ou Français
- Etude cas-témoin
- Etude exposés-non exposés
- Essais clinique

Les critères de non-inclusion :

- Les articles dans d'autres langues que l'anglais et/ou Français.
- Les études de cohortes animales
- Revues de littérature.

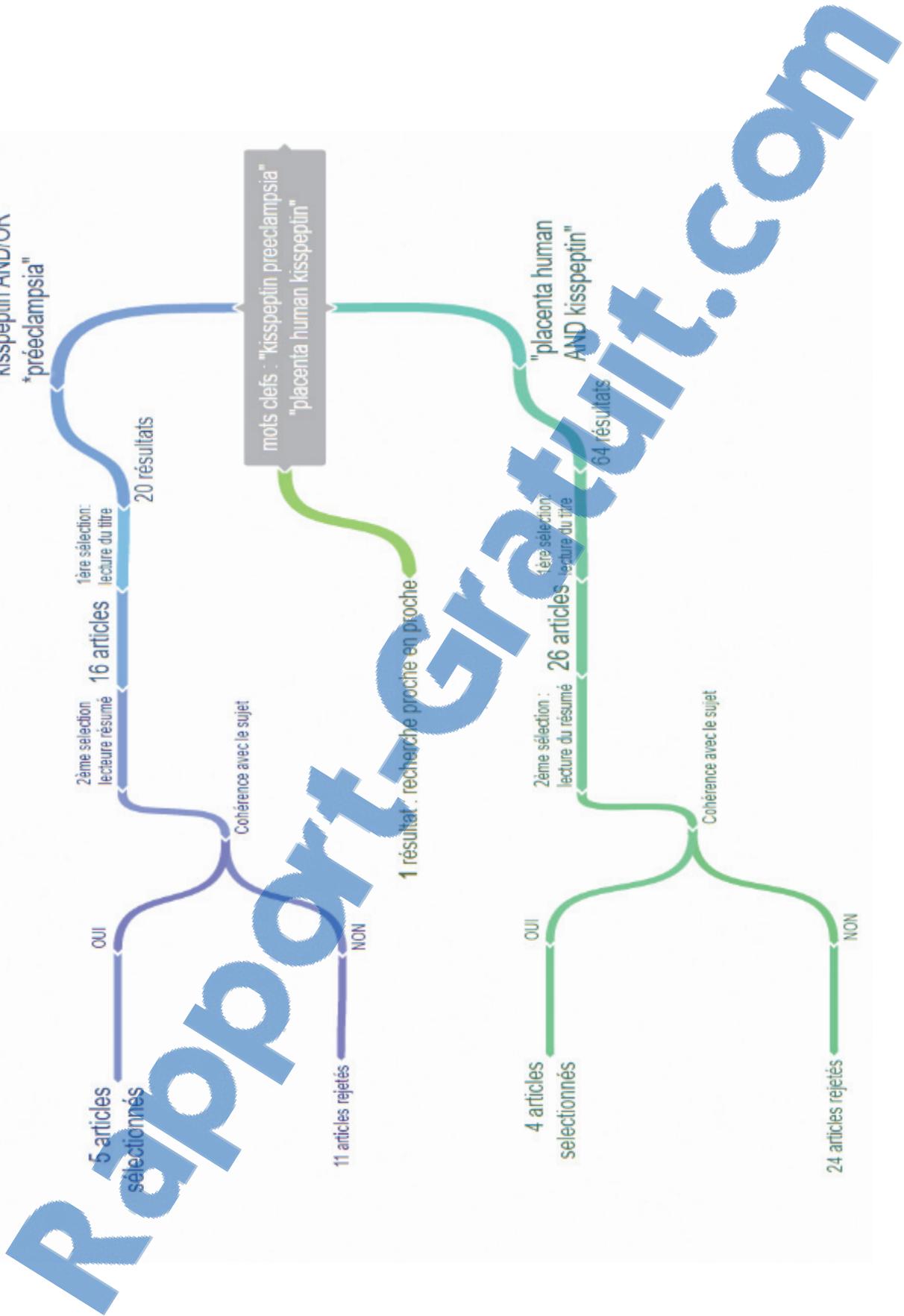
## La Sélection des articles

La sélection des articles a été effectuée par une procédure de sélection rapide selon la *grille de lecture rapide de première sélection extrait du guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations* (ANAES) [ANNEXE 2]. Par la suite les articles qui ne remplissaient pas les critères d'inclusions ou bien comportaient des critères de non-inclusions ont été rejettés.

Dans un second temps les articles retenus ont été soumis *à partir de grille de lecture standardisée dans le cadre d'une revue de la littérature* (ANAES) [ANNEXE 3], cette grille ce compose de :

- L'auteur et l'année de publication
- L'objectif de l'étude
- Le type d'étude et technique d'analyse
- population source et sujets étudiés
- Facteurs de confusion potentiel et biais
- Analyse statistique
- Conclusion des auteurs
- Niveau de preuve scientifique

Afin d'évaluer pour chacun de ces articles le niveau de preuves scientifiques *le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations* (ANAES) [ANNEXE 4] a été utilisé.



### III. RESULTATS

Les articles sélectionnés à partir de la grille de lecture standardisée dans le cadre d'une revue de la bibliographie ont été analysés et retranscrits dans les tableaux ci-dessous. Les différentes méthodes utilisées dans les articles sélectionnés sont présentées en annexe.

Après sélection des mots clefs : « **kisspeptin pre eclampsia** » et « **placenta human kisspeptin** » 20 résultats et 64 résultats ont été obtenus respectivement.

Les articles sont classés par ordre d'apparition en fonction des mots clefs et présentés dans les tableaux selon : le titre, la date, l'auteur, objectif de l'étude, le type d'étude, la population source, les facteurs de confusions et biais, analyse statistique, les conclusions de l'auteur, le niveau de preuve de l'article.

Au total, 10 articles ont été sélectionnés et analysés. Parmi ces dix articles : trois articles étudient l'expression du gène KiSS-1 au niveau placentaire après la délivrance chez les femmes présentant une pré-éclampsie ainsi qu'un groupe témoin. Parmi ceux-là 5 articles étudient le niveau protéique de KiSS-1 « kisspeptin » au niveau du sérum maternel puis chez les femmes présentant une pré-éclampsie et les femmes présentant une grossesse d'évolution normale. Les deux autres étudient respectivement le taux, la cinétique de la kisspeptine pendant la grossesse et sa détection dans les fluides corporels : sérum, urines, salive.

**Tableau n°1**

1. Auteur et titre de la revue	<b>Comparative expression profiles for KiSS-1 and REN genes in preeclamptic and healthy placental tissues.</b>  <i>F. Vazquez- Alaniz and al. 2011; Elsevier</i>
2. Objectif	le but de ce travail était d'examiner les différences dans le tissu placentaire de l'expression des gènes de KiSS-1 et REN de femmes enceintes pré-éclamptiques et saines, qui pourraient représenter une fonction synergique possible pour les deux gènes dans la pathogenèse de la pré-éclampsie »
3. Types d'études et technique d'analyse	Etude cas-témoin Extraction d'ARN et synthèse d'ADN polymérase chain reaction (PCR)
4. Population source et sujet étudié	Population étudiée : 27 femmes enceintes avec PE sous traitement antihypertenseur / 27 femmes ayant une GEN.  <i>Critère d'inclusion :</i> Femmes classées en fonction de la sévérité de la PE : légère ( $\geq$ à 140/90 mm Hg, mesurée à 2heure d'intervalle + 300mg protéinurie) et sévère ( $\geq$ à 160/110mmHg deux ou plusieurs fois à 6h d'intervalle + protéinurie 2g ou plus en 24heures), avec une hypertension survenue après 20 semaines de gestation.  <i>Critères d'exclusion :</i> Hypertension en dehors de la grossesse, diabète gestationnel ou non gestationnel (TI ou TII), pathologie hépatique ou rénale.
5. Facteur de confusion et biais	- <b>Biais d'information</b> : La voie d'accouchement : césarienne VS. Travail spontanée et accouchement voie basse chez les femmes non pré-éclamptiques. Le terme : différent selon le groupe éclampsie VS. GEN
6. Analyse statistique	Valeur numérique de « p », degré de signification. Significatif $p<0.05$
7. Conclusion	Les résultats suggèrent qu'il existe une augmentation de l'expression de KiSS-1 dans 24 tissus placentaires parmi les 27 patientes ayant une PE. L'expression de KiSS1 reste élevée chez la majorité des PE indépendamment du niveau de sévérité. L'augmentation de KiSS1 est corrélée avec l'acide urique sanguine, petit poids de naissance, le nombre de grossesses.
8. Niveau de preuve	GRADE C

**Tableau n°2**

1. Auteur et titre de revue	<b>Altered placental expression of kisspeptin and its receptor in pré-éclampsia</b>  <i>J-E. Cartwright and P-J Williams; 2012; journal of endocrinology</i>
2. Objectif	Le but de cette étude est d'étudier l'expression de KiSS-1 et de R-KiSS1 dans la PE
3. type d'étude et technique d'analyse	Etude cas-témoin Immunohistochimie Extraction d'ARN messager avec PCR
4. population source et sujet étudié	Population : - 10 femmes ayant eu une interruption chirurgicale de grossesse autour de 8-9 SA - 10 femmes accouchement par césarienne à terme avec une grossesse d'évolution normale (AG : $39.4 \pm 1.1$ ) - 10 femmes pré-éclamptiques ayant eu une césarienne avant la mise en travail (AG : $37.6 \pm 2.6$ )
5. facteur de confusion et biais	Echantillon de patiente faible ( $n = 10$ ) <b>Biais d'information</b> : Différence entre l'âge gestationnel des femmes ayant une GEN et les femmes ayant une PE
6. Analyse statistique	Avec valeur numérique de « p », « p » significatif si $< 0.05$
7. résultats	Expression Protéique de KiSS1 est significativement réduit ( $p < 0.001$ ) dans les échantillons placentaires chez les femmes ayant une PE par rapport aux femmes ayant une GEN.  L'expression placentaire du récepteur KiSS1 (KiSS1-R) est significativement augmentée ( $p < 0.001$ ) chez les femmes PE par rapport aux femmes ayant eu GEN  <i>Diminution significative de l'expression protéique de KiSS1 entre le début de la grossesse et le terme.</i> <i>Diminution significative de l'expression du récepteur KiSS1-R entre le début et la fin de la grossesse.</i>
8. niveau de preuve	GRADE C

**Tableau n°3**

1. Auteur et titre de la revue	<b>Elevated placental expression at the maternel-fetal interface but diminished maternal circulatory kisspeptin in pré-éclamptic pregnancies</b>  <i>M. Matjila, R. Millar, A. Katz and al. 2015; International society for the study of hypertension in pregnancy</i>
2. Objectif	Etudier l'expression protéique de KiSS1 et de KiSS1-R au niveau placentaire chez les femmes sans complications et chez les femmes pré-éclamptiques.  Comparer l'expression protéique de KiSS1 dans le tissu placentaire et dans la circulation sanguine pendant la grossesse
3. Type d'études et technique d'analyse	Etude cas-témoin Extraction d'ADN + PCR Immunohistochimie
4. Population source et sujet étudié	Toutes les patientes sélectionnées ont eu une césarienne en dehors du travail.  <b>Témoin : (n = 30)</b> -Critères d'inclusions : patientes sans pathologies ayant une grossesse unique ayant eu une césarienne. -Critères d'exclusions : patientes en travail, grossesses multiples, complication spécifique (diabète, placenta praevia, RCIU, hypertension) <b>Cas : (n= 19)</b> -Critères d'inclusions : Grossesse unique, diagnostic pré-éclampsie, ayant eu une césarienne. -Critères d'exclusions : patiente en travail, grossesse multiple, pathologie préexistante à la grossesse, diabète.
5. Facteur de confusion et biais	<b>Biais d'information</b> : terme : patientes ayant une au GEN : indication de césarienne, et à quel terme ? 39 SA Vs. Patiente pré-éclamptique terme plus faible.
6. Analyse statistique	Valeur numérique de « p » degrés de signification
7. Résultats	Augmentation significative de l'expression de kisspeptine dans les placentas de femmes PE par rapport aux placentas sains. La kisspeptine circulante est plus basse dans le sang maternel chez les pré-éclamptiques que chez les femmes ayant une GEN. Il n'y a pas de différences significatives entre le taux de kisspeptine circulant dans le sang maternel ou dans le sang du cordon dans les GEN.
8. Niveau de preuve	GRADE C

**Tableau n°4**

1. Auteur et titre de la revue	<b>Decreased serum levels of kisspeptin in early pregnancy are associated with intra-utérine growth restriction and pre-eclampsia</b>  <i>R-A. Armstrong; R-M. Reynolds and al. 2009 Prenat Diag.</i>
2. Objectif	Etudier si les grossesses présentant une pré-éclampsie ou un RCIU sont associées à une modification des taux de kisspeptine et $\alpha$ -foeto-protein et $\beta$ -HCG pendant le 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse.
3. Types d'études et technique d'analyse	Etude cohorte non randomisée bien menée. Valeur numérique de « p » significatif si $p < 0.05$  Kisspeptine mesuré par la méthode ELISA- $\beta$ -HCG et $\alpha$ -foeto-protéine recherche en même temps que le kisspeptine dans l'échantillon.
4. Population source et sujet étudié	Ont été sélectionnées les patientes qui ont développé une pré-éclampsie ou un retard de croissance intra-utérin durant leur grossesse, dans une base de données d'un centre médical à Edimbourg entre le 1 <sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 aout 2006 <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'échantillon de sérum avait été prélevé entre <b>16-20</b> semaines de grossesse</li> <li>- 57 Femmes qui ont développé une PE ont été sélectionnées</li> <li>- 317 témoins</li> <li>- Les informations concernant l'âge, parité, gestation, l'issue de la grossesse ont été obtenues grâce au dossier obstétrical.</li> </ul>
5. Facteurs de confusion et biais	- <b>Biais d'information</b> : Critère d'inclusion et d'exclusion des témoins non définit (âge gestationnel, parité, voie d'accouchement)
6. Analyse statistique	Valeur de « p » significatif si $p < 0.05$
7. Résultats	Le niveau de kisspeptine dans le sérum maternel est diminué par rapport au groupe contrôle. Le niveau de kisspeptine n'est pas significativement différent entre le groupe RCIU et le groupe pré-éclampsie.  Le niveau de kisspeptine circulant au second trimestre est significativement plus faible chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie.  Les femmes présentant une pré-eclampsie avait un niveau d' $\alpha$ -foeto-proteïne et $\beta$ HCG augmenté de manière significative par rapport au groupe témoin. Mais il n'y a pas de différence significative entre $\alpha$ -foeto-protein et $\beta$ HCG dans le retard de croissance intra-utérin.
8. Niveau de preuve	GRADE B

**Tableau n° 5**

1. Auteur et titre de la revue	<b>Elevated expression of KiSS-1 in placenta of chinese women with early-onset preeclampsia</b>  <i>Chong Qiao et al. 2012</i>
2. Objectifs	Etudier l'expression de l'ARNm et protéique de KiSS1 et de son récepteur GPR54 au niveau placentaire chez les femmes présentant une pré-éclampsie précoce versus pré-éclampsie tardive. Localiser l'expression protéique de KiSS1 et de GPR54 chez les femmes présentant une pré-éclampsie précoce et tardive.
3. Types d'études et technique d'analyse	Etudes cas témoin Analyse par PCR ARNm, Immunohistochimie, western-blot.
4. Population source et sujet étudié	Critères d'inclusion : - Femmes présentant une grossesse unique  Critères d'exclusion : - Les femmes présentant une hypertension chronique, anomalies vasculaires, infection materno-fœtale, diabète (antérieur à la grossesse et gestationnel), anomalies fœtales, chromosomiques.  L'âge gestationnel est confirmé par une échographie de datation avant 14 SA. Quatre groupes différents ont été formés :  <b>Pré-éclampsie précoce (ePE)</b> : diagnostic de pré-éclampsie et naissance avant 34 semaines (23-33SA) VS <b>groupe témoin (GrpA)</b> (23-33 SA) : les femmes recrutées dans le groupe témoin sont des femmes ayant une incompétence cervicale (MAP) en dehors de toutes autres complications maternelles obstétricales et fœtales.  <b>Pré-éclampsie tardive (IPE)</b> : diagnostic et naissance après 34 semaines VS <b>témoin (GrpB)</b> (34-39 semaines) en dehors de toutes complications maternelles obstétricales et fœtales.
5. Facteur de confusion et biais	<b>Biais d'information</b> : Voie et mode d'accouchement différents entre groupe témoin et groupe pré-éclampsie précoce car incompétence cervicale entraîne un accouchement voie basse, mais pré-éclampsie avant 34 semaines accouchement par césarienne.
6. Analyse statistique	Valeur « p » différences significative quand p<0.05
7. Résultats	Le niveau de transcription de KiSS1 est significativement augmenté dans le groupe pré-éclampsie précoce (ePE). Il n'y a pas de différences significatives de l'expression de KiSS1 dans le groupe pré-éclampsie tardive (IPE) par rapport au groupe témoin. Il n'y a pas de différence significative du niveau d'expression de l'ARNm et du niveau protéique du récepteur GPR54 dans les quatre groupes (ePE vs GrpA – IPE vs GrpB)
8. Niveau de preuve	GRADE C

**Tableau n°6**

1. Auteur et titre de la revue	<b>Evaluation of kisspeptin levels in obese pregnancy as a biomarker for pre-eclampsia</b>  <i>James J. Logie, Fiona C. Denison and al. Clinical endocrinology 2001</i>
2. Objectifs	évaluer les caractéristiques de performance analytique et clinique du dosage de kisspeptine et de déterminer la sensibilité et la spécificité du test de pré-éclampsie
3. Types d'études et technique d'analyse	<b>Etude de cohorte prospective</b> Extraction du peptide (kisspeptine) par centrifugation : mesure de la concentration
4. Population source et sujet étudié	Trois groupes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe contrôle: femmes avec IMC &lt; 25kg/m<sup>2</sup>, sans complications ou sans pathologies</li> <li>- Groupe 1 : femmes avec IMC &gt;40kg/m<sup>2</sup>, sans complications ou sans pathologies</li> <li>- Groupes 2 : Femmes avec IMC &gt; 40kg/m<sup>2</sup> qui ont développé une pré-éclampsie</li> </ul> La pression artérielle des femmes a été mesurée avec un brassard approprié après 5 minutes de repos et la protéinurie a été détectée à l'aide d'une bandelette urinaire lorsqu'il y avait 2+ ou plus. Les échantillons sanguins ont été prélevés chez les femmes entre 8heures et 9 heures : à 16 semaines, 28 semaines et 36 semaines.
5. Facteur de confusion et biais	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Critère d'inclusions : l'étude porte sur des femmes obèses qui ont un risques de pré-éclampsie supérieure aux femmes ayant une grossesse d'évolution normale, primipare et multipare, âge maternel différents</li> <li>- <b>Biais d'information</b> concernant les critères d'inclusions et de non inclusion</li> </ul>
6. Analyse statistique	Pour la mesure de la concentration de kisspeptine : Test non paramétrique : Kruskall-Wallis Pour la relation entre la tension artérielle est le poids de naissance : coefficient de corrélation « r » Pour étudier la spécificité, sensibilité et VPN, VPP : test student avec valeur significative si p<0.05
7. Conclusion	<p>Le taux de kisspeptine maternel est augmenté durant la grossesse chez tous les sujets. Le taux de kisspeptine ne varie pas en fonction de l'âge maternel ou de la parité.</p> <p>Chez les femmes ayant des grossesses non compliquées : le taux de kisspeptine était plus faible chez les femmes avec IMC&gt;40Kg/m<sup>2</sup> par rapport aux femmes &gt; 25kg/m<sup>2</sup> a la 16<sup>ème</sup> et 28<sup>ème</sup> semaine mais relativement similaire vers la 36<sup>ème</sup> semaine.</p> <p>La concentration plasmatique de kisspeptine est plus faible à 16 semaines chez les femmes obèses qui ont développé une pré-éclampsie par rapport aux femmes obèses sans complication, et approximativement plus faible à 16-28-36 que chez les femmes avec un IMC&lt;25kg/m<sup>2</sup>.</p>

	<p>Association entre un taux plus faible en début de grossesse (16SA) de kisspeptine chez les femmes obèses qui vont développer une pré-éclampsie a été mise en évidence. De plus il existe une relation inversement proportionnelle significative entre le niveau de kisspeptine à 16 SA et la tension artérielle systolique et diastolique à la 28<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> semaine de gestation.</p> <p>Un taux plus faible de kisspeptine à 16 Sa est corrélé avec un poids de naissance plus faible.</p> <p>L'analyse statistique de la courbe a permis de montré que les mesure de kisspeptine précoces mais pas les moyennes ni les tardives peuvent aider à distinguer les grossesses saines et les femmes chez qui la pré-éclampsie peut se développer.</p> <p>Pour atteindre une sensibilité de 100%, une limite de kisspeptine de 879pmol/l devrait être utilisé cependant la spécificité n'est que de 46% à cette concentration la moitié des résultats inférieur à ce seuil serait faussement positifs.</p> <p>Pour optimiser l'efficacité globale de dépistage, une coupure de 596pmol/l maintiendrait une sensibilité à l'essai modérée (86%) tout en améliorant la spécificité du test (71%) réduisant ainsi les faux positifs et les faux négatifs combinés.</p>
8. Niveau de preuve	GRADE B

**Tableau n°7**

1. Auteur et titre de la revue	<b>The effects of kisspeptin-54 on blood pressure in humans and plasma kisspeptin concentrations in hypertensive diseases of pregnancy</b>  <i>Nijher GM1, Chaudhri OB et al. 2010.Br J Clin pharmacol.</i>
2. Objectifs	Etudier si l'administration de kisspeptine modifie la fréquence cardiaque ou la tension artérielle chez les hommes ou des femmes volontaires saines. Etudier si les concentrations de kisspeptine chez les femmes enceintes saines et les femmes enceintes hypertendues sont corrélées avec la tension artérielle Etudier si les femmes hypertendues ont une altération de la concentration plasmatique de kisspeptine
3. Types d'étude et technique d'analyse	Dosage de la kisspeptine par technique d'immuno-réactivité, immunohistochimie Etude Cas-témoin
4. Population source et sujet étudié	<i>Administration chez les femmes en bonne santé :</i> Administration sous-cutanée de kisspeptine-54, la pression artérielle a été mesurée pendant 4 heures. Administration entre 8h et 9h du matin pendant la phase folliculaire du cycle menstruel. <i>Concentration plasmatique chez les femmes enceintes normotendues et chez les PE et chez les femmes enceintes ayant une hypertension (PIH) :</i> 105 sujets ont été recrutés : Control = 78 ; pre-eclampsia = 8 ; PIH = 19) Les critères d'inclusions : Patientes au troisième trimestre de grossesses, après 20 SA. Patiente présentant une pré-éclampsie ; patiente hypertendue pendant la grossesse sans protéinurie associée, patientes normotendues.  Les critères d'exclusions : - Les patientes ayant une hypertension préexistante pendant la grossesse (traitées ou non traitées) - Les patientes avec du diabète, problèmes cardiaques, vasculaires - < 18 ans ou > 45 ans - Grossesses multiples - IMC > 30kg/m <sup>2</sup>
5. Facteur de confusion et biais	NI
6. Analyse statistique	Valeur significative de « p », Différences significative quand p < 0.05
7. Conclusion	L'administration de kisspeptine-54 chez les femmes saines ne montre pas de différences significatives entre la tension artérielle avant et après les injections. Il n'y a pas de différences significatives de concentration plasmatique de kisspeptine entre les femmes normo tendues, hypertendues et PE.
8. Niveau de preuve	GRADE C

**Tableau n°8**

1. Auteur et titre de revue	<b>The identification of elevated urinary kisspeptin-immunoreactivity during pregnancy</b> <i>Jayasena CN1, Comninos AN1 et al. 2015. Ann Clin Biochem.</i>
2. Objectifs	Déterminer quelle est l'utilité clinique de mesurer la kisspeptine dans les urines ou la salive chez les femmes enceintes.
3. Types d'étude et technique d'analyse	Etudes descriptives Technique d'Analyse : Immunoréactivité
4. Population source et sujet étudié	49 femmes enceintes et 50 femmes non enceintes ont été recrutées. Toutes les patientes enceintes ont été sélectionnées à leur 3 <sup>ème</sup> trimestre (âge gestationnel entre 34 SA ± 0.6 SA). Les femmes ayant des problèmes rénaux ou autre comorbidité ont été exclues. La salive, l'urine et le sang ont été collectés simultanément.
5. Facteur de confusion et biais	- Seulement au troisième trimestre (pas de cinétiques pendant la grossesse) - Les patientes ayant des complications sont exclues
6. Analyse statistique	valeur significative « p », différence significative si $p < 0.05$
7. Résultats	Les concentrations plasmatiques moyennes de kisspeptine sont 200 fois plus élevées chez les femmes enceintes au 3 <sup>ème</sup> trimestre que les femmes non enceintes. ( $13.783 \text{ pmol/L} \pm 864 \text{ pmol/L}$ chez les femmes enceintes ; $13 \text{ pmol/L} \pm 65 \text{ pmol/L}$ ) Il n'existe pas de différences significatives entre la concentration moyenne salivaire de kisspeptine chez les femmes enceintes et les femmes non enceintes.  Les concentrations urinaires de kisspeptine chez les femmes enceintes sont significativement augmentées par rapport aux femmes non enceintes.  Aucune corrélation n'a été observée entre l'âge gestationnel et la concentration de kisspeptine dans le plasma, l'urine, et la salive. Une corrélation est observée entre le taux de kisspeptine urinaire et le taux de créatinine urinaire.
8. Niveau de preuve	GRADE C

**Tableau n°9**

1. Auteur et titre de la revue	<b>Metastin levels in pregnancies complicated by pre-eclampsia and their relation with disease severity.</b>  <i>Ertan A. et al. The journal of maternel-fetal neonatal medicine ; 2012</i>
2. Objectifs	Evaluer le rôle et le taux de kisspeptine dans la physiopathologie de la pré-éclampsie et déterminer s'il y a un lien avec la sévérité de la pathologie et la mesure des dopplers.
3. Types d'études et technique d'analyse	Etude Cas-témoin Technique d'analyse : doppler, dosage enzymatique.
4. Population source et sujet étudié	L'étude inclue 89 femmes enceintes : 50 femmes ayant une grossesse d'évolution normale ; 15 patientes avec une pré-éclampsie modérée et 24 patientes avec une pré-éclampsie sévères au troisième trimestre de grossesse. Les femmes pré-éclamptiques et celles ayant une grossesse d'évolution normale avaient le même âge, même âge gestationnel et IMC. Les Participants avaient le même statut socio-économique, non fumeuses, et pas de médicaments en début et avant la grossesse. Sans pathologies cardiovasculaires.  Les critères d'exclusions : grossesse multiple, diabète, hypertension chronique, maladies infectieuses, cardiaque, traitement par aspirine.  Le taux plasmatique de « metastin » dans le sang maternel est déterminé par dosage enzymatique. L'artère ombilicale et les vitesses d'écoulement sanguin de l'artère utérine ont été mesurées par ultrasons doppler couleur et transdermique.
5. Facteur de confusion et biais	- Seulement au troisième trimestre
6. Analyse statistique	Valeur de « p » significatif si $p < 0.05$
7. Conclusion	Le taux de metastin « kisspeptin » est significativement plus faible chez le groupe « pré-éclampsie » (PE) vs « grossesse d'évolution normale » (GEN). Il n'y pas de différence de taux de metastin entre le groupe PE sévère et modérée.  4 Patientes avec une pré-éclampsie sévère et 7 avec une pré-éclampsie modérée avaient un doppler anormal.  Le taux de metastin chez les patientes PE avec un doppler anormal est significativement plus faible que pour un doppler normal. Il n'y pas de différence significative entre le taux de metastin l'IMC, âge, âge gestationnel.
8. Niveau de preuve	GRADE C

**Tableau n° 10**

1. Auteur et titre de la revue	<b>Correlation of kisspeptin-10 level and fetal well-being in preeclamptic patient.</b>  <i>M.A. Zhyaraa et al.; Taiwanese journal of obstetric and gynecology ; 2016.</i>
2. Objectif	Le but de l'étude est d'évaluer le rôle de la kispeptine-10 dans pré-éclampsie et dans la sévérité du retard de croissance et bien-être fœtal.
3. Type d'étude et technique d'analyse	Etude Cas-témoin
4. Population source et sujet étudié	100 femmes à 20 semaines de gestation ont été sélectionnées (grossesse unique) : - 60 femmes pré-éclamptiques (de 17 à 44 ans) ; sans comorbidité associées. Parmi ces femmes : 39 présentaient une PE modérée (TA : $\geq$ à 140/90mmHg mais $\leq$ à 160/110 avec une protéinurie $>$ ou égale à 300mg/24h) – 21 femmes avec une pré-éclampsie sévère (TA : $\geq$ à 160/ 110 avec une protéinurie $\geq$ 2g/24h) - 40 femmes normo-tendues (groupes contrôle)  Dosage du taux de kisspeptin-10 chez les deux groupes ainsi qu'un doppler des artères ombilicales pendant le second et troisième trimestre de grossesse.  Dosage de la kisspeptine : une fois au 2 <sup>nd</sup> trimestre (20-27 semaines de gestation) et une fois au 3 <sup>ème</sup> trimestre entre 28 et 40 semaines de gestation  Echographie : paramètres mesurés : biométrie fœtale, estimation de poids fœtal, index de liquide amniotique + Doppler artères ombilicales.
5. Facteur de confusion et biais	NI
6. Analyse statistique	Valeur de « p » significative, si « p » < ou = à 0.05.
7. Conclusion	Le taux plasmatique de kisspeptine-10 est significativement plus faible chez les patientes pré-éclamptique comparé aux patientes normo-tendues. De plus ce taux plasmatique était significativement plus faible chez les PE sévères que chez les PE modérées. Corrélation directe observé entre le taux de kisspeptine-10 (KP-10) et l'EPF chez les patients présentant une pré-éclampsie sévère au deuxième et troisième trimestre.
8. Niveau de preuve	GRADE C

#### IV. ANALYSE ET DISCUSSION

Ce travail constitue une revue de la littérature. C'est un exercice scientifiquement limité mais permettant d'avoir une bonne vue d'ensemble sur un sujet en vue d'explorations approfondies. Toute revue de littérature comporte des biais :

Premièrement, il existe un **biais de publications**. En effet les articles publiés ne présentant pas des résultats probants ne sont généralement pas publiés. La littérature grise (thèse, mémoire, revues professionnelles...) est une source de données scientifiques, quasi inexploitable pour une revue de la littérature.

De plus, il existe un **biais linguistique** car les articles dans une autre langue que l'anglais faisait partie des critères de non inclusion. Les études présentant des résultats significatifs sont publiées dans la littérature scientifique traduit en langue anglo-saxonne, tandis que certains résultats non significatifs sont eux publiés dans leurs pays d'origines et non traduit en anglais.

Parmi les dix études sélectionnées et analysées huit avaient un niveau de preuve de grade C, et deux avaient un niveau de preuve de grade B. Cette revue comporte donc un faible niveau de preuves.

Les articles sélectionnés ont pour objectif principal d'étudier l'expression du gène KiSS-1 au niveau du tissu placentaire après la délivrance mais également étudier et doser le taux de kisspeptine plasmatique chez les femmes ayant développé une pré-éclampsie par rapport aux femmes ayant une grossesse d'évolution normale sans pathologie associée.

Nous observons également des **biais d'informations** identifiés dans les études, notamment sur le mode d'accouchement qui parfois est différent entre le groupe témoin et le groupe « pré-éclampsie ». En effet dans l'étude de *Chong Qiao et al. 2012 : (tableau n°5)* le groupe témoin (A) se base sur les femmes ayant accouché entre 23-33SA suite à une menace d'accouchement prématurée (MAP) alors que le groupe pré-éclamptique (B) se base sur une naissance suite à une pré-éclampsie avant 34 semaines par césarienne [18].

Egalement dans les études de *F. Vaquez Alaniz et al. 2011, (tableau n°1)* et *M. Matjila et al. 2015, (tableau n°3)* : ni le mode d'accouchement n'est précisé ni le terme. [19-20]

En effet dans l'étude de *F. vquez et al. 2011(tableau n°1)* des échantillons de placenta sont prélevés après l'accouchement chez des femmes atteintes de PE sévères, chez des femmes atteintes de PE modérée et chez un groupe témoin ayant une grossesse d'évolution normale. Dans cette étude le terme de l'accouchement ni même la voie d'accouchement chez les pré-éclamptiques sévères par rapport aux grossesses d'évolution normale n'est précisé, ce qui constitue un biais important car nous pouvons supposer que le terme ou même la voie d'accouchement est sûrement différents entre le groupe témoin « GEN » et le groupe « pré-éclampsie ».

Dans l'étude (*M. Matjila et al. 2015, tableau n°3*) les échantillons de placenta sont prélevés après une césarienne en dehors du travail que ce soit pour le groupe témoin « grossesse d'évolution normale » et pour le groupe « pré-éclampsie ». Il existe une potentielle différence de terme entre une GEN et une femme atteinte de PE non précisé dans cette étude. Le motif de césarienne en dehors du travail, ni le terme n'est précisé.

Parmi les dix articles étudiés quatre articles évaluent l'expression génique de KiSS-1 au niveau placentaire.

Expression de KiSS-1, KiSS-1-R et kisspeptine **au niveau du tissu placentaire** :

Trois articles suggèrent qu'il existe une **augmentation de l'expression de l'ARNm du gène KiSS1** au niveau placentaire après la délivrance chez les femmes ayant eu une PE pendant la grossesse **indépendamment du niveau de sévérité** de celle-ci. Il existe une augmentation de l'expression protéique de ce gène au niveau placentaire. Il a été mis en évidence que chez les patientes qui avaient une PE précoce (entre 23 et 33 SA), l'histologie des tissus placentaires montraient un niveau de transcription de KiSS-1 significativement **augmenté** par rapport au groupe témoin. Il n'existe pas de différence d'expression significative dans les PE tardives (34-39SA) par rapport aux placentas du groupe témoin.

**Le récepteur KiSS-R** appelé également GPR54 est retrouvé au niveau placentaire. Parmi les deux études analysées les **résultats sont divergents** quant à l'expression de ces récepteurs :

En effet l'article *Matjila M et al 2015, (tableau n°3)* décrit une augmentation significative de l'ADN de ce récepteur (KiSS-1-R) au niveau placentaire chez les femmes pré-éclamptiques. Tandis que la seconde étude de *Qiao C et al. 2012, (tableau n°5)* ne retrouve pas de différences significatives de l'expression de l'ARNm KiSS-1-R entre les groupes pré-éclampsie précoce, tardive et les groupes témoins.

Mais également un autre article de *Cartwright JE, Williams PJ, 2012, (tableau n°2)* qui étudiait l'expression de l'ARNm du **gène KiSS-1** dans la pré-éclampsie suggère **une réduction de l'expression** de ce gène au niveau placentaire [21].

Dans 3 des cas étudiés une augmentation significative de l'expression du gène KiSS-1 au niveau placentaire a été mise en évidence, seulement, 1 montrent une diminution significative. Le niveau de preuve de ces quatre articles correspond à un grade C.

**Ces résultats ne permettent pas de conclure quant à la variation d'expression de KiSS-1 dans la PE au niveau placentaire.** L'étude de l'expression placentaire de KiSS-1 peut avoir un intérêt dans la physiopathologie de la pré-éclampsie mais ne présente peu d'intérêt en clinique et paraclinique de cette pathologie. Cette revue de la littérature a obtenu des résultats contrastés quant à l'expression de KiSS-1 au niveau placentaire. La majorité de ces études ont montré une modification de l'expression génique au niveau placentaire chez les patientes ayant fait une PE. En revanche certaines études ont montré qui n'y avait pas de différences de cette expression chez les femmes ayant fait une PE. Cette discordance peut éventuellement s'expliquer dans la sélection des patientes : en effet ces études n'ont pas fait la distinction entre PE précoce et tardive, qui aurait des mécanismes sensiblement différents ce qui

constitue un biais important. Cette différence de résultats peut également s'expliquer dans la voie d'accouchements qui est différentes mais également le terme lors de la délivrance.

Concernant l'expression protéique de KiSS-1 (kisspeptine) au niveau **du sérum maternel** :

Six articles étudient le taux de kisspeptine maternel pendant la grossesse entre le 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre.

Un article de (*Jayasena CN et al. 2015, tableau n°8*) a étudié l'identification et le dosage de la kisspeptine au niveau sanguin, urinaire et salivaire. En effet les concentrations de kisspeptine sont 200 fois plus élevées dans le sang chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes. Les taux sériques chez les femmes non enceintes se situent en moyenne entre 13 à 65pmol/L, et entre 13.783pmol à 864 pmol/L au troisième trimestre chez les parturientes. La concentration urinaire de kisspeptine pendant la grossesse, est également augmentée de manière significative chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes. En revanche, il n'existe pas de différence significative entre le taux de kisspeptine salivaire chez les femmes enceinte et non enceinte [22].

Cette étude a montré que **le taux sérique et urinaire de kisspeptine est augmenté de manière significative durant la grossesse et n'est pas influencé par l'âge maternel ou la parité.**

Parmi ces articles un article publié en 2012 (*Ertan a. et al, tableau n°9*) a montré que le taux de kisspeptine est **significativement plus faible chez les femmes ayant une PE** par rapport aux femmes ayant une GEN au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. **Il a également montré que le taux de kisspeptine au 3<sup>ème</sup> trimestre entre le groupe pré-éclampsie sévère et modérée n'est pas différent** [23].

Dans l'étude (*R-A. Armstrong; R-M. Reynolds and al. 2009*). Des échantillons de sérum ont été prélevés entre **16 et 20 SA** chez des femmes enceintes entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 août 2006. Parmi cette population 57 femmes qui ont développé une pré-éclampsie ont été sélectionnées, ainsi que 317 témoins. **Le taux de kisspeptine est significativement plus faible** chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie. En revanche **ce taux n'est pas significativement différent entre les femmes qui ont développé une pré-éclampsie et les femmes dont le fœtus présente un retard de croissance intra utérin (RCIU)** (*R-A Armstrong, R-M Reynolds and al 2009, tableau n°4*) [24].

L'étude de (*Gurjinder MK et al. (tableau n°7)*) sur le taux de kisspeptine sérique **après 20 SA** n'a pas observé **de différence** de concentration de kisspeptine entre les 3 groupes : patientes normo-tendues, patientes ayant une hypertension gravidique et patiente ayant une PE au 3<sup>ème</sup> trimestre [25].

Une étude de cohorte prospective de (*Logie JJ et al. 2001, (tableau n°6)*) a prélevé des échantillons sanguins à **16 SA, 28 SA, 36 SA**. Chez des femmes obèses (IMC > 40kg/m<sup>2</sup>) et chez des femmes de poids normal (IMC < 25kg/m<sup>2</sup>). Cette étude établit un lien entre un taux faible de kisspeptine et un risque accru de PE chez les obèses (IMC >40). Un taux plus faible de kisspeptine à 16 SA est corrélé avec un poids de naissance plus faible. Cette différence du

taux de kisspeptine n'a été observé que chez les patientes entre 16 et 20 SA, la différence de taux entre 28 SA et 38 SA n'étant pas statistiquement significatif entre les patiente pré-éclamptique et les GEN [22].

Une autre étude cas-témoin a montré que le taux de kisspeptine était significativement plus faible au 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (20SA) chez les femmes ayant une pré-éclampsie. Contrairement aux autres études, l'étude *M.A. Zhyaraa et al (Tableau n°10)* a observé une diminution du taux de kisspeptine au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse chez toutes les patientes [23].

L'ensemble de ces études s'accordent sur le fait que l'on a retrouvé à posteriori un **taux de kisspeptine plus faible entre 16 et 20 SA** chez les patientes qui ont développé une pré-éclampsie et/ou avec un enfant de petit poids de naissance [24]. Elles s'accordent également concernant l'âge maternel et la parité qui n'influence pas ce taux plasmatique [25]. Ces résultats renforcent l'idée **que le taux de kisspeptine sanguin maternel pourrait être un marqueur prédictif de survenue de pré-éclampsie.**

Après 20 SA il n'y a pas de concordance de résultats entre les patiente pré-éclamptique et les patient avec une GEN. Les études montrant qu'il n'y a pas de différences significatives après 20 SA ont un niveau de preuves supérieures (grade B et grade C) par rapport aux études montrant une différence significative après 20 SA (Grade C).

**Le dosage de la kisspeptine après 20 SA ne semble pas présenté d'intérêt, ni dans la prédiction dans le survenue d'une PE, ni pour prédire l'apparition de complication chez les patientes ayant déjà une PE.**

Ces différents articles montrent une diminution du taux de kisspeptine entre 16 et 20 SA chez les femmes qui ont développées une pré-éclampsie. Ce dosage pourrait potentiellement être un marqueur précoce dans le dépistage de groupe à risque de la pré-éclampsie.

Parmi les articles sélectionnés : une étude de *Logie JJ et al. 2001 (tableau n°6)* de grade B a effectué un test de performance, en évaluant la sensibilité, la spécificité ainsi que les valeurs prédictives positives ou négatives de ce dosage de la kisspeptine de manière précoce. La concentration de kisspeptine augmente pendant la grossesse. Au premier trimestre (16 SA) : la médiane se trouve aux alentours de 904 pmol/l. Au deuxième trimestre la médiane se trouve vers 1455pmol/l, et concernant le 3<sup>ème</sup> trimestre celle-ci est de 2120 pmol/l. Cette étude s'intéresse plus particulièrement aux valeurs du 1<sup>er</sup> trimestre.

Pour obtenir une sensibilité de 100% c'est-à-dire de dépister une femme atteinte (vrai positif), le « cut-off » correspondrait à une valeur minimal de 879pmol/l, cependant la spécificité c'est-à-dire les vrai négatifs sera médiocre, elle correspondrait à 46%. Donc à cette valeur seuil : toutes les femmes qui développeront une pré-éclampsie serait dépistées mais la moitié des femmes positives ne développeront pas de pré-éclampsie, ce qui constituerait un « excès » de dépistage positif.

Pour optimiser l'efficacité globale du dépistage l'étude de cohorte *Logie JJ et al. 2001 (tableau n°6)*, avait fixé un seuil de 596 pmol / l qui maintiendrait une sensibilité de test

modérée (86%) améliorant la spécificité du test (71%), réduisant ainsi les faux positifs et faux négatifs combinés [26].

Suite à ces résultats la kisspeptine semble être un marqueur sérique potentiel. La kisspeptine a été identifiée et proposée comme un nouveau biomarqueur pour identifier des patientes à risque de développer une pré-éclampsie *Logie JJ et al.* (tableau n°6), mais il n'existe pas de données suffisantes pour valider son utilisation en soins de routine. Ainsi que les résultats statistiques concernant la sensibilité et la spécificité ne permettent pas de dépister de manière précise les patientes à haut risque. Ce qui induirait une prise en charge en excès de femmes qui ne développeront pas de pré-éclampsie et donc une « iatrogénicité » plus importante.

L'utilisation du dosage de la kisspeptine comme marqueurs biologiques dans le dépistage précoce de la pré-éclampsie a une sensibilité correcte (86%) mais n'est pas assez spécifique (71%) :

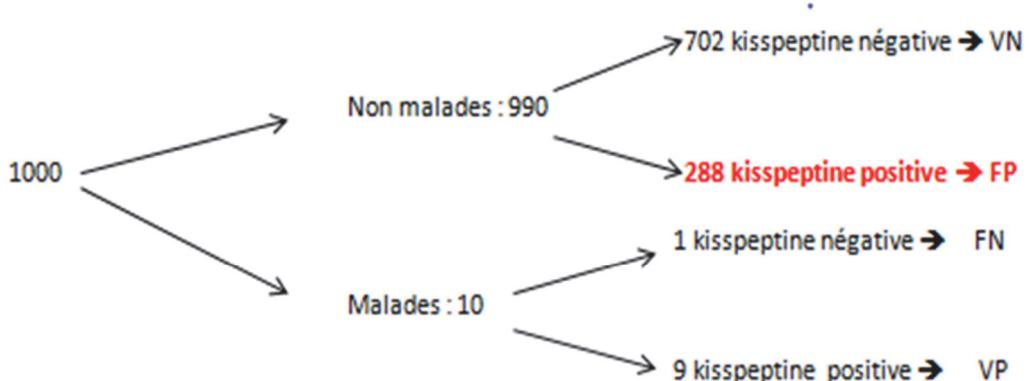


Schéma : Sensibilité, Faux positif du dosage sérique de la kisspeptine dans le PE.

Les études s'accordent sur le fait que le taux de kisspeptine entre 16- 20 SA est diminué chez les femmes qui développent une pré-éclampsie [27]. Cependant le taux de kisspeptine ne serait pas spécifique à la pré-éclampsie mais diminué également dans les RCIU.

Ce tableau illustre schématiquement ce que donnerait un dépistage sur 1000 patientes en France avec une prévalence de 1% de PE. D'après les résultats de Logie JJ et al. (tableau n°6) a obtenu une sensibilité de 86%, et une spécificité de 71%. Sur un échantillon de 1000 femmes : 10 vont développer une PE (c'est-à-dire :1%) et 990 n'en développeront pas. Avec une sensibilité à 86% parmi les 10 femmes qui développeront la PE 9 sur 10 auront un test positif, et 1 aura un test négatif alors qu'elle sera atteinte. Parmi les 990 femmes qui ne développeront pas de PE : 702 auront un test négatif, mais 288 d'entre elles auront un test faussement positif, soit 30% de faux positif ; ce qui n'est pas exploitable en pratique courante.

Quels sont les marqueurs étudiés de nos jours dans le dépistage précoce de la pré-éclampsie ?

- Les marqueurs sériques : plusieurs marqueurs ont été étudiés dans la pré-éclampsie, ou proposés afin de « prédire » la survenue d'une pré-éclampsie. La liste de ces biomarqueurs est longue : l'alpha foeto-protéine, l'HCG, la PAPP-A, l'inhibine, l'activine, la tachykinine la PP-13, et certains facteurs de croissance comme PIGF, sFlt-1, VEGF [28] tous basé sur l'hypothèse qu'une placentation anormale entraînerait un taux anormal de ces protéines, ou bien qu'un taux anormal lors de processus d'invasion trophoblastique entraînerait une placentation anormale...
- Le doppler des artères utérines au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse : l'intérêt d'un doppler au premier trimestre serait de dépister en population générale un groupe de patiente à risque, afin d'envisager un traitement préventif précoce. L'utilisation du notch bilatéral des artères utérines au 1<sup>er</sup> trimestre comme test de dépistage est rendu difficile par le fait que la VPP est relativement basse. (VVP : 23% pour le PE) [29]. En revanche la valeur prédictive négative (VPN) reste élevée tout au long de la grossesse de 86 à 97%. L'absence de notch bilatéral à 12-14 SA est un bon marqueur de l'absence de survenue de complication. L'utilisation du doppler seul aurait une valeur clinique limitée, notamment en raison des risques élevés des faux positifs [30].

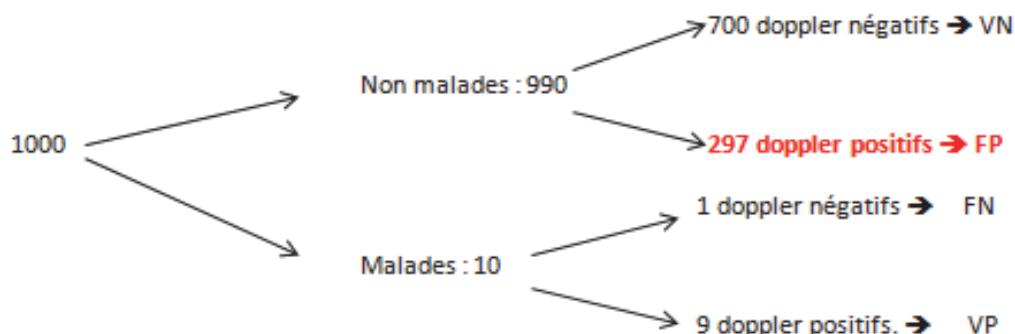
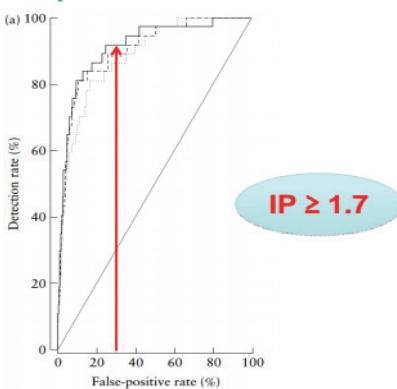


Schéma : Sensibilité, Faux positif du doppler utérin.

#### PE précoce : Sens 90%



En prenant l'exemple du **doppler des artères utérines** : Un article décrit une sensibilité de 90% avec 30% de faux positif [31] Si la pré-éclampsie touche 1% de la population, en France métropolitaine, en prenant 1000 femmes, 10 de ces femmes vont développer une PE. Avec une sensibilité de 90%, 9 femmes sur 10 qui vont développer la PE vont être dépistées, c'est ce que l'on appelle les vrais positifs. Parmi ces 10 Femmes 1 va développer la PE et aura un doppler négatif, c'est ce qu'on

appelle les Faux négatifs.

Parmi les femmes non atteintes de PE : 30% auront un test faussement positif sur ces 990 femmes qui n'auront pas de PE, **297 d'entre elle auront un test faussement positif alors qu'elles ne développeront pas le PE.**

Le dosage de la kisspeptine est équivalent aux autres tests déjà étudiés. Cependant certaines équipes travaillent sur la conception de score ou plusieurs marqueurs dans lesquels le dosage de la kisspeptine pourrait être intéressant.

- La fibronectine plasmatique a fait l'objet d'étude sur son dosage quant à la prédition de pré-éclampsie. Une étude prospective menée en 1998 par Dreyfus. M et al. Avait pour but d'évaluer si le dosage de la fibronectine plasmatique chez les primipares pouvait prédire la survenue de la pré-éclampsie. Des prélèvements sanguins chez 156 primipares ont été effectués à partir de la 18<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, cette étude a montré que le taux de fibronectine dosé de manière précoce à une très bonne spécificité : 96,6% mais une sensibilité médiocre : 37,5%. La valeur prédictive négative de ce test milite fortement contre le développement de la pré-éclampsie dans les 4 semaines suivant le prélèvement [32].

Actuellement, tous ces moyens de prédictions de la pré-éclampsie font l'objet de nombreuses recherches mais aucun de ces moyens ne semble satisfaisant isolément pour pouvoir sélectionner un groupe à risque. La plupart des marqueurs cités ci-dessus ne sont pas utilisés en routine en France. Cette étude a pu mettre en évidence que le taux de kisspeptine est diminué entre 16 et 20 SA chez les femmes présentant une pré-éclampsie, mais que la spécificité et la sensibilité n'est pas optimale et ne serait pas assez précise pour être utilisée comme biomarqueur seul. En revanche il serait envisageable que la kisspeptine puisse intégrer un score prédictif de survenue de la PE, sur un modèle comparable au score de FullPIERS qui calcul le risques de survenue de complications dans les PE sévères [33].

## V. CONCLUSION

Malgré les nombreuses études sur la pré-éclampsie ces dernières années cette pathologie reste une pathologie grave sans traitement curatif conservateur efficace.

Le consensus d'expert de la société française d'hypertension artérielle (SFHTA) en partenariat avec le collège national des gynécologues obstétriciens français ont émis des recommandations fondées sur la littérature [34]. En effet le seul traitement de cette pathologie est l'arrêt de la grossesse. Il existe cependant des traitements symptomatiques notamment des antihypertenseurs mais il ne constitue le traitement étiologique de la pré-éclampsie. Pour prévenir la survenue d'une pré-éclampsie, il est recommandé de prescrire de l'aspirine à faible dose (75 à 160mg) uniquement chez les patientes ayant un antécédent de pré-éclampsie. Ce traitement doit être débuté avant 20 SA idéalement à la fin du premier trimestre (Grade A, classe 2). Cependant parmi les femmes qui vont développer une pré-éclampsie un des facteurs de risque est la primiparité, il est donc impossible d'en prévenir la survenue avec un traitement prophylactique par aspirine à faible dose. De nombreuses recherches ont pour but de chercher un ou des marqueurs qui permettraient de prédire la pré-éclampsie. Afin de prévenir apparition de celle-ci par un traitement préventif. Jusqu'à présent le dépistage par différents biomarqueurs pour dépister un groupe à haut risque n'est pas assez satisfaisant et induirait un traitement en excès de personne dépistées comme « à risque » alors qu'elle ne développerait pas de pré-éclampsie. Un dépistage précoce rendrait possible l'étude de nouvelles thérapeutiques dans le but de prévenir l'apparition de la maladie chez un groupe de patientes à risque ou bien des traitements plus appropriés [35][36].

Le gène KiSS-1 et sa protéine la kisspeptine ont démontré leur rôle dans les études *in vitro* dans le processus d'invasion trophoblastique [37]. Dans cette revue bibliographique, les résultats étaient discordants quant à la modification de l'expression du gène KiSS-1 dans les placentas. L'expression génique placentaire de KiSS1 peut être intéressante dans la compréhension de la physiopathologie mais ne présente que peu d'intérêt dans la pratique clinique pour le moment.

La kisspeptine sérique était diminuée entre 16 et 20 SA chez les femmes qui ont présenté une pré-éclampsie et/ou un RCIU. Cette variation du taux de kisspeptine sanguin a cependant un pouvoir prédictif très limité, comparable à d'autres marqueurs étudiés comme le VEGF, S1pf,  $\beta$  HCG,  $\alpha$ -foeto-protéine, le doppler des artères utérines [38][39]. Bien que cette différence entre les patientes présentant une PE et les GEN soit statistiquement significative, elle ne semble pas exploitable dans l'état actuel des connaissances.

Il n'existe pas de différence de taux de kisspeptine entre des femmes qui ont présenté une pré-éclampsie sévère ou modérée. L'utilisation et le dosage de la kisspeptine comme marqueur biologique de surveillance et dans la prise en charge des PE ne semble donc pas pertinente.

Il semble qu'il existe un lien entre kisspeptine et PE mais la possibilité d'exploiter ce lien est pour l'instant très limité.

## VI. GLOSSAIRE

PE : pré-éclampsie

SA : semaines d'aménorrhées

RCIU : retard de croissance intra-utérin

GEN : grossesse d'évolution normale

GEU : grossesse extra utérine

IVG : interruption volontaire de grossesse

MAP : menace d'accouchement prématuré

PCR : polymérase chain reaction

FCS : fausse couche spontanée

AVB : accouchement voie basse

HTA : hypertension artérielle

$\beta$ -HCG : hormone chorionique gonadotrope

ADN : acide désoxyribonucléique

ARNm : acide ribonucléique messager

## VII. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Société Française de Médecine Périnatale (SFMP), Société Française de Néonatalogie (SFN), SFAR, Thierry Pottecher, Dominique Luton. Prise en charge multidisciplinaire de la pré éclampsie. 1ere ed. France : Elsevier Masson ; 2009.
- [2] Goffinet F. Chapitre2 : épidémiologie. In : Elsevier Masson, editor. Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie. 1st ed. France : Charbert M ; 2009. P 11-19.
- [3] Haute autorité de santé (HAS). Données épidémiologiques complications de la grossesse. [PDF]. Consulté 20 juin2016.
- [4] Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Définition pré éclampsie. [Page Web]. Consultée 19 juin 2016.
- [5] Institut National de la Santé et de la recherche Médicale. La prématurité. [page Web]. Consultée 2 Juillet 2016.
- [6] Carr DB, Epplein M, Jonhson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk : family history as a predictor of preeclampsia. Am J obstet Gynecol 2005 ; 193 :965-972.
- [7] Goffinet F. Chapitre2 : épidémiologie. In : Elsevier Masson, editor. Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie. 1st ed. France : Charbert M ; 2009. P 11-19.
- [8] Campbell DM, Macgillivray I, Carr-Hill R. Preeclampsia in second pregnancy.Br J Obstet gynecol 1985 ; 89 : 862-863.
- [9] Abi-said D, Annegers JF, Combs-Cantrel D, Frankowski RF, Willmore LJ. Case-control study of the risk factor for preeclampsia. Am J epidemiol 1995; 142: 437-441.
- [10] Seidman DS, Samueloff A, Mor-yosef S, Schenker JG et al. The effect of maternal age and socioeconomical background on neonatal outcome. Int J gyneacol obstet 1990; 33: 7-12.
- [11] Villar J, Carroli G, Wojfyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertensive and intra uterine growth restriction, related or independent conditions ? Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 921-931.
- [12] Siddiqi T, Rosenn B, Mimouni F, Khoury J, Miodovnik M et al. Hypertension during pregnancy in insulin-dependent diabetic women. Obstet Gynecol 1991; 77:514-519
- [13] Castle A, Adam EK, Melvin CL, Kelsch C, boulton ML. Effect of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. Am J Prev Med 1999; 16:208-215.

- [14] Amar J, Boivin JM, Denolle T, Fauvel JP, Plu-Bureau G, Tsartsaris V, Blacher J et al. HTA et grossesse : consensus d'expert de la société française d'hypertension artérielle (SFHTA). 2015, société française d'hypertension artérielle et collège national des gynécologues obstétriciens de France.
- [15] Matjila M, Millar R, van der Spuy Z, Katz A et al. The Differential Expression of Kiss1, MMP9 and Angiogenic Regulators across the Feto-Maternal Interface of Healthy Human Pregnancies: Implications for Trophoblast Invasion and Vessel Development. PLoS ONE 2013; 8(5):
- [16] Rasoulzadeh Z, Ghods R, Kazemi T, Mirzadegan E, Ghaffari-Tabrizi-Wizsy N, Rezania S et al. Placental Kisspeptins Differentially Modulate Vital Parameters of Estrogen Receptor-Positive and -Negative Breast Cancer Cells. PLoS One. 2016 Apr 21;11(4): 432-456.
- [17] Bilban M1, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C et al. Kisspeptin 10 a kiss1/metestin derived decapeptide is a physiological invasion of primary human trophoblast. J Cell Sci. 2004 Mar 15; 117: 1319-28.
- [18] Qiao C, Wang C , Zhao J, Liu C, and Shang T. Elevated expression of KiSS-1 in placenta of Chinese women with early onset preeclampsia.PLoS One 2012; 7 : (11): e48937.
- [19] Vaquez-Alaniz F, Galaviz-Hernandez C, Marchat LA, Salas-Pacheco JM, Chairez-Hernandez I, Guijarro-Bustillos JJ et al. Comparative expression profiles for KiSS-1 and REN genes in preeclamptic and healthy placental tissues. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Nov;159(1):67-71.
- [20] Matjila M, Millar R, Van der Spuy Z, Katz A Et al. Elevated expression at the maternel-fœtal interface but diminished maternel circulatory kisspeptin in pre eclamptic pregnancies. International journal of women's cardiovascular Health. 2016; 6: 79-87.
- [21] Cartwright JE, William PJ. Altered placental expression of kisspeptine ans its receptor in preeclampsia. J Endocrinol. 2012 Jul;214(1):79-85.
- [22] Jayasena CN1, Comninos AN1, Narayanaswamy S1, Abbara A1, Nijher GM1, Cheema M et al. the identification of elevated urinary kisspeptine-immunoreactivity during pregnancy. Ann Clin Biochem. 2015 May;52(Pt 3):395-8
- [23] Adali E, Kurdoglu Z, Kurdoglu M, Kamaci M, Kolusari A, Yildizhan R. Metastin levels in pregnancies complicated by pre-eclampsia and their relation with disease severity. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Dec;25(12):2671-5
- [24] Armstrong RA1, Reynolds RM, Leask R, Shearing CH, Calder AA, Riley SC. Decreased serum levels of kisspeptine in early pregnancy are associated with intrauterine growth restriction and preeclampsia. Prenat Diagn. 2009 Oct;29(10):982-5.

- [25] Nijher GM<sup>1</sup>, Chaudhri OB, Ramachandran R, Murphy KG, Zac-Varghese SE, Fowler A et al. The effects of kisspeptine-54 on blood pressure in humans and plasma kisspeptine concentration in hypertensive diseases of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Nov;70(5):674-81.
- [26] Logie JJ, Denison FC, Riley SC, Ramaesh T, Forbes S, Norman JE et al. Evaluation of kisspeptine levels in obese pregnancy as a biomarker for pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jun;76(6):887-93.
- [27] Ziyaraa MA<sup>1</sup>, Hamdan FB<sup>2</sup>, Mousa LR<sup>3</sup>. Correlation of kisspeptine-10 level and fetal well-being in preeclamptic patient. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Dec;55(6):840-846.
- [28] Akolekar R<sup>1</sup>, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):8-15
- [29] Cynober E, Carbonne B, Miller J et al. Valeur prédictive du doppler utérin pour évaluation du risque de pré-éclampsie. [En ligne] [http://www.lesjta.com/article.php?ar\\_id=1093](http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1093). Consulté le 23 octobre 2016.
- [30] Papageorghiou AT, YU CKH, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations:a review.*J Matern-Fetal Neonat Med* 2002;12:78-88
- [31] Akolekar R<sup>1</sup>, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):8-15
- [32] Dreyfus M, Balfauf JJ, Ritter J, Van Cauwenberg JR, Hardy A, Foidart JM. Prediction of preeclampsia reassessment of clinical value of increased plasma level of fibronectin; European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology. 1998; 78 (1): 25-8.
- [33] von Dadelszen P<sup>1</sup>, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM et al. Prediction of adverse maternal outcomes and preeclampsia: development and validation of the FullPIERS model. *Lancet.* 2011 Jan 15;377(9761):219-27
- [34] Amar J, BoivinJM, Denolle T, Fauvel JP, Plu-Bureau G, Tsartsaris V, Blacher J et al. HTA et grossesse : consensus d'expert de la société française d'hypertension artérielle (SFHTA). 2015, société française d'hypertension artérielle et collège national des gynécologues obstétriciens de France.
- [35] Forest JC, Massé J, Moutquin JM, Monelly T et al. La pré-eclampsie : physiopathologie et perspective dépistage précoce. *Clinical biochemistry.* 1989 ; 22 : 483-489.

- [36] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Société Française de Médecine Périnatale (SFMP), Société Française de Néonatalogie (SFN), SFAR, Thierry Pottecher, Dominique Luton. Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie. 1ere ed. France : Elsevier Masson ; 2009.
- [37] Bilban M1, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C et al. Kisspeptin 10 a kiss1/metestin derived decapeptide is a physiological invasion of primary human trophoblast. *J Cell Sci*. 2004 Mar 15; 117: 1319-28
- [38] Vieillefosse S, Guibourdenche J, Atallah A, Haddad B, Fournier T, Tsatsaris V et al. Predictive and prognostic factors of preeclampsia: Interest of PIGF and sFLT-1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 Nov;45(9):999-1008.
- [39] Papageorghiou AT, YU CKH, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations:a review.*J Matern-Fetal Neonat Med* 2002;12:78-88

## ANNEXE 1

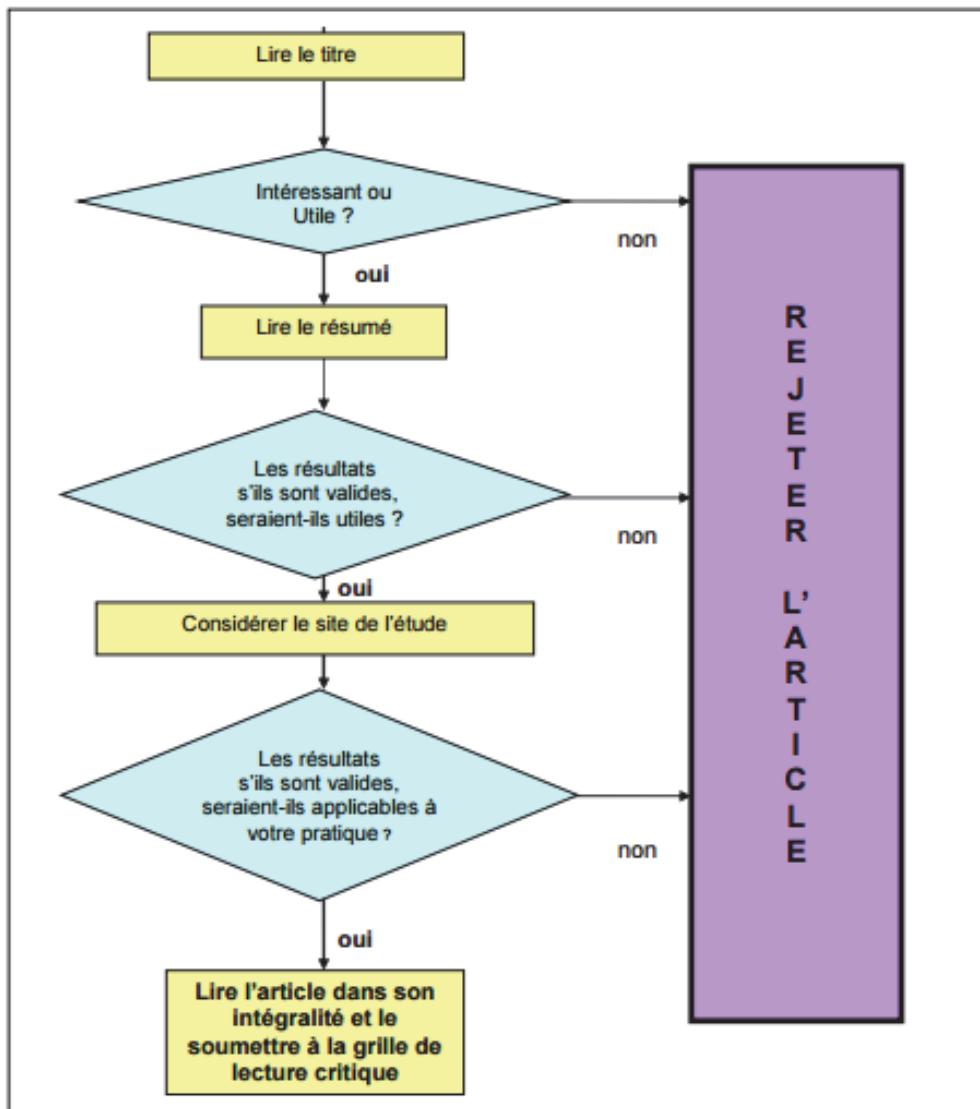
**Répartition en % des décès maternels selon la cause obstétricale détaillée France métropolitaine, 1996–2006 (4,5).**

Année	France métropolitaine		France (métropole et DOM)	
	1996–2000 (%)	2001–2006 (%)	2001–2003 (%)	2004–2006 (%)
<b>Complications obstétricales directes</b>	75,2	70,0	71,2	73,2
Hémorragies	21,5	22,3	24,4	25,8
Embolies amniotiques	10,9	13,3	9,2	16,0
Thrombo-embolies	11,5	10,0	10,4	9,4
Complications de l'hypertension artérielle	13,0	9,8	11,6	8,0
Infections	5,8	4	4,8	3,3
Complications d'anesthésie	2,1	1,8	1,6	1,4
<b>Autres complications obstétricales directes</b>	10,3	9,0	9,2	9,4
<b>Causes obstétricales indirectes ‡</b>	24,6	30,0	28,8	26,8

Avec : \* CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès données ; † : données de l'ENCMM placée sous la responsabilité de l'unité 953 de l'Inserm, ‡ dont accident vasculaire cérébral), §, ||, ¶, \*\*, ††, ##, §§, etc.

*Annexe 1 : données épidémiologiques de l'HAS.*

## ANNEXE 2



*Annexe 2 : Grille de lecture rapide de première sélection extrait du guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations, ANAES 2000.*

### ANNEXE 3

L'information existe-t-elle pour chacune des 8 questions ?	La façon d'aborder la question est-elle correcte ?	Si non, cela menace-t-il la validité de l'étude
<b>1. Objectif</b>	Y a-t-il une hypothèse ?	
<b>2. Type d'étude</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- rapport de cas-série de cas</li><li>- étude transversale</li><li>- étude cas-témoins</li><li>- étude de cohorte</li><li>- essai contrôlé</li></ul>	Le type d'étude est-il approprié à la question posée ?	Si non, les résultats de l'étude sont-ils totalement inutiles ?
<b>3. Facteurs étudiés</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- exposition</li><li>- intervention</li><li>- test diagnostique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- sont-ils bien décrits ?</li><li>- sont-ils bien mesurés ?</li><li>- même méthode de mesure pour tous ?</li><li>- mesure en aveugle ?</li><li>- existence d'un standard de référence ?</li><li>- reproductibilité ?</li></ul>	- si non, ce biais de mesure menace t-il la validité de l'étude
<b>4. Critères de jugement</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- tous les critères de jugement pertinents sont-ils évalués ?</li><li>- sont-ils bien mesurés ?</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- si non, ceux qui ont été oubliés, sont-ils importants ?</li><li>- si non, ce biais de mesure menace t-il la validité de l'étude ?</li></ul>
<b>5. Population source et sujets étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- la sélection est-elle correcte ?</li><li>- Y a-t-il randomisation ?</li><li>- les groupes diffèrent-ils par des caractéristiques autres que les facteurs étudiés ?</li><li>- quelle est la proportion de sujets atteignant la fin du suivi ?</li><li>- y a-t-il pour le test un large éventail de patients ?</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- si non, ce biais menace t-il la validité externe ?</li><li>- si non, ce biais menace t-il la validité interne ?</li><li>- si elle n'est pas optimale, la validité interne est-elle menacée ?</li><li>- si non, ce biais menace t-il la validité externe ?</li></ul>
<b>6. Facteurs de confusion potentiels et biais</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- sont-ils tous envisagés ?</li><li>- sont-ils bien contrôlés ?</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- si non cela invalide t-il l'étude ?</li><li>- si non, cela invalide t-il l'étude ?</li></ul>
<b>7. Analyses statistiques</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- intervalle de confiance</li><li>- tests statistiques<ul style="list-style-type: none"><li>* si résultats positifs</li><li>* si résultats négatifs</li></ul></li><li>- force de l'association ?</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- la taille de l'échantillon est-elle suffisante ?</li><li>- est-ce cliniquement intéressant ?</li><li>- puissance du test, taille de l'échantillon ?</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- si non, les résultats sont-ils inutiles ?</li><li>* si non, l'étude est-elle utile ?</li><li>- si insuffisants, l'étude est-elle simplement non concluante ou néanmoins utile ?</li></ul>
<b>8. Conclusion des auteurs</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- réponses aux questions ?</li><li>- Vérification de l'hypothèse ?</li><li>- Objectif atteint ?</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- les conclusions répondent-elles à l'objectif ?</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- les résultats sont ils acceptables appliqués à la population-source validité)</li><li>- les résultats sont-ils acceptables en pratique ? applicabilité)</li></ul>

Annexe 3 : grille de lecture standardisée dans le cadre d'une revue de la littérature, ANAES, 2000.

## ANNEXE 4

**Tableau 2. Grade des recommandations**

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

*Annexe 4 : le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations, ANAES, 2000.*



## **RESUME : Le gène KiSS-1 et la pré-éclampsie.** Revue de la littérature.

**OBJECTIF :** Evaluer au travers d'une revue de la bibliographie en quoi l'expression du gène KiSS-1 pourrait-elle être en lien avec la pré-éclampsie. Ainsi que d'apprécier la variation de l'expression de KiSS-1 et son expression protéique dans la pré-éclampsie. Evaluer la possible utilité du dosage de KiSS-1 dans le dépistage de la pré-éclampsie.

**MATERIEL ET METHODE :** revue de la littérature menée de mai 2016 à août 2016 grâce à l'interrogation de bases de données comme *PUBMED*, *GOOGLE SCHOLAR* à partir de mots clefs, ainsi qu'une recherche de proche en proche. Cette recherche a permis la sélection de dix articles.

**RESULTATS:** les articles concernant la variation de l'expression de KiSS-1 au niveau du placenta chez les femmes ayant développé une pré-éclampsie ont des résultats discordant bien qu'une majorité montre une augmentation. En revanche une diminution sérique de la kisspeptine entre 16-20 SA est retrouvée chez les femmes qui ont développé une pré-éclampsie précoce. Le taux de kisspeptine sérique n'est pas en lien avec le degré de sévérité de la pré-éclampsie. Les résultats concernant le taux de kisspeptine chez les femmes pré-éclamptiques au troisième trimestre sont encore discutés et incertains.

**CONCLUSION:** L'expression de KiSS-1 est possiblement modifiée au niveau placentaire chez les femmes ayant une pré-éclampsie. Le dosage de la kisspeptine entre 16-20 SA possède une sensibilité et spécificité sensiblement identique aux autres biomarqueurs, il ne permet donc pas à lui seul de dépister un groupe à haut risque. Le dosage au troisième trimestre de grossesse ne permettrait pas la surveillance et l'aide à la prise de décision dans l'issue de la grossesse chez les femmes ayant une pré-éclampsie.

**ABSTRACT: KiSS-1 gene and pre-eclampsia.** Literature review.

**OBJECTIVE:** To evaluate, through a review of the bibliography, how the expression of the KiSS-1 gene could be linked to pre-eclampsia. As well as appreciating the variation in KiSS-1 expression and its protein expression in pre-eclampsia. Evaluate the possible utility of KiSS-1 assay in screening for preeclampsia.

**MATERIALS AND METHODS:** review of the literature conducted from May 2016 to August 2016 through the querying of databases such as PUBMED, GOOGLE SCHOLAR from keywords, as well as a search step by step. This research allowed the selection of ten articles.

**RESULTS:** Articles concerning the variation of KiSS-1 expression at the placenta level in women who developed pre-eclampsia have discordant results although a majority shows an increase. In contrast, a serum decrease in kisspeptin between 16-20 SA is found in women who developed early preeclampsia. The level of serum kisspeptin is not related to the severity of preeclampsia. Results for kisspeptin in pre-eclampsia in the third trimester are still discussed and uncertain.

**CONCLUSION:** KiSS-1 expression is possibly modified at the placental level in women with pre-eclampsia. The determination of kisspeptin between 16-20 SA has a sensitivity and specificity that is substantially identical to other biomarkers, so it is not sufficient to detect a high-risk group. Dosage in the third trimester of pregnancy would not allow monitoring and decision-making in the outcome of pregnancy in women with pre-eclampsia.