

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Taux des phosphatases alcalines totales selon l'âge gestationnel
dans une large population de femmes enceintes**

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2021 à 14h00
au Pôle Formation
Par Cyrielle TITAUX

JURY

Président :

Madame le Professeur Véronique DEBARGE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN

Monsieur le Docteur Patrice MABOUDOU

Directeurs de thèse :

Madame le Docteur Anastasia CHUDZINSKI

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

PALT : Phosphatases Alcalines Totales

IHC : Intervillite Histiocytaire Chronique

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

MIU : Mort In-Utero

MoM : Multiple of Median

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SA : Semaine d'Aménorrhée

Sommaire

RESUME	15
INTRODUCTION	17
MATERIEL ET METHODES	19
RESULTATS	22
DISCUSSION	25
CONCLUSION	32
REFERENCES	33
ANNEXES	37

Résumé

Position du problème

Les phosphatases alcalines totales (PALT) s'élèvent physiologiquement pendant la grossesse. Certaines augmentations très excessives permettent de suspecter une intervillite histiocytaire chronique, maladie rare et grave du placenta. Les valeurs actuellement utilisées comme référence sont anciennes, non linéaires, obtenues à partir d'effectifs faibles. Les facteurs liés aux variations des PALT sont discutés.

Objectifs

Etablir une courbe d'évolution physiologique des PALT en cas de grossesse à bas risque. Etudier les facteurs influençant les valeurs de PALT.

Matériel et méthodes

Etude rétrospective unicentrique observationnelle. Inclusion de toutes les patientes ayant accouché entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 Mai 2019 d'un enfant unique né vivant et ayant eu un dosage de PALT pendant la grossesse, quel que soit le terme.

Résultats

Au total, 5063 grossesses ont été incluses dans l'étude. La médiane des PALT diminuait légèrement entre 2 et 8 SA, stagnait entre 9 et 16 SA avant d'augmenter entre 17 et 42 SA, avec une pente régulièrement croissante. Les facteurs d'exclusion liés à une élévation très significative des PALT étaient la cholestase (+0.88 ET), la gémellité (+0.79 ET), les pathologies hépatiques (+0.76 ET), la prééclampsie (+0.27 ET) et la survenue d'un RCIU (+0.22 ET). Parmi les grossesses incluses, deux facteurs étaient très significativement liés à une variation des PALT : le tabagisme pendant la grossesse (+0.18 ET) et la survenue d'un diabète gestationnel (-0.09 ET).

Conclusion

Notre large population a permis d'établir des courbes de référence de PALT par âge gestationnel. Afin d'interpréter les résultats, les facteurs influençant le taux des PALT devraient être connus.

Introduction

Les phosphatases alcalines totales (PALT) sont des enzymes ubiquitaires dont l'origine peut être hépatique, osseuse, intestinale, rénale, germinale ou placentaire (1). Pendant la grossesse, des taux élevés de PALT ont souvent été associés à un pronostic obstétrical défavorable (2–5), mais cette association est discutée tant en ce qui concerne la prééclampsie (6–13) que le retard de croissance intra-utérin (RCIU) (2,14,15). Récemment, un lien a été mis en évidence entre l'existence de PALT élevées et la présence d'une intervillite histiocytaire chronique, maladie rare et grave du placenta responsable de fausses couches, de RCIU sévères et de décès in utero (16,17).

La recherche de variations anormales des PALT pendant la grossesse a donné lieu à de nombreux travaux de recherche, mais plusieurs difficultés ont été rencontrées. Premièrement, les PALT s'élèvent de manière physiologique au cours de la grossesse, principalement du fait de l'augmentation du taux des isoenzymes placentaire et osseuse (18). Ceci impose que l'âge gestationnel soit pris en compte le plus précisément possible lors des analyses concernant les variations du taux de PALT. Deuxièmement, il n'existe pas de courbes de PALT de bonne qualité pendant la grossesse et les valeurs actuellement utilisées comme référence sont anciennes, issues d'effectifs faibles et ne comportent souvent qu'une ou deux valeurs par trimestre (18–25). Il existe des différences importantes entre les valeurs publiées, qui vont parfois du simple au triple pour la médiane ou la moyenne, ce qui peut gêner l'interprétation des résultats (18,21,24).

Dans ces conditions, nous nous sommes donnés comme premier objectif d'établir une courbe de l'évolution naturelle des PALT à partir d'un large échantillon de grossesses à bas risque, et pour second objectif d'étudier les facteurs influençant ce résultat.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective unicentrique observationnelle réalisée dans notre maternité universitaire de type 3 pendant une période de 8 années consécutives, entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 mai 2019. Les grossesses étaient éligibles si leur codage CIM-10 indiquait la naissance unique d'un enfant vivant à partir de 22 SA (Z370) et si elles avaient eu au moins un dosage de PAL totales réalisé pendant la grossesse, quel que soit l'âge gestationnel au moment de ces dosages. Afin d'éliminer les situations susceptibles de faire varier les PAL (2,5–11,14,26), les grossesses étaient exclues si leur codage CIM-10 révélait au moins l'une des situations suivantes: prééclampsie (O11, O14), retard de croissance (O36.5), cholestase gravidique (O26.6), autres maladies hépatiques (K70-K77, K83, Q44, C22, C787, D134), éthyliste chronique (O35.4, F10.240) ou maladie osseuse (M158). De plus, lorsque plus de 10 dosages de PAL ont été réalisés au cours de la même grossesse, la répétition de l'examen laissait présupposer une maladie sous-jacente et ces grossesses ont également été exclues.

La population d'étude a été sélectionnée à partir de la base de données du système d'information médicale et de soins de notre centre (Sillage®, SIB, Rennes, France) et du serveur de données biologiques (Molis®, CGM, Brussel, Belgium). Ces données ont été recoupées avec les codages issus de la base de données PMSI-CIM10 réalisés en post-partum immédiat. Les caractéristiques recueillies à partir des bases de données informatiques ont été : les caractéristiques maternelles, le nombre de grossesses antérieures, l'existence d'une pathologie antérieure à la grossesse (diabète, hypertension) ou pendant la grossesse (hospitalisation), ainsi que l'âge gestationnel à l'accouchement, la voie d'accouchement et le poids du nouveau-né.

Si une patiente présentait plusieurs grossesses pendant la période d'étude, chacune a été incluse et analysée individuellement en respectant les critères d'inclusion et d'exclusion vus précédemment. Lorsque plusieurs dosages étaient disponibles pour une même grossesse, seul le premier dosage a été retenu et analysé. Tous les dosages sanguins de phosphatases alcalines totales ont fait appel à la technique de référence selon l'International Federation of Clinical Chemistry (27), réalisée par la méthode colorimétrique avec mesure spectrophotométrique à 450/480 nm de l'hydrolyse du p-nitrophenylphosphate (automate COBAS 8000, ROCHE DIAGNOSTICS France, Meylan, France).

Dans le cadre de son activité de recherche, notre centre recueille le consentement des patientes à l'utilisation des données médicales contenues dans leur dossier, par la signature d'un document remis de manière systématique lors de l'inscription à la maternité. Celui-ci stipule que les données peuvent être réunies dans un fichier informatique permettant leur utilisation de manière anonyme dans le cadre de recherches cliniques. Notre étude a reçu l'approbation du comité d'éthique du CEROG (n°2019-OBST-0703).

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages, et les variables quantitatives sous forme de médianes et d'interquartiles (IQ25 et IQ75). Pour chaque âge gestationnel, les intervalles de référence des PALT ont été construits à l'aide de la méthode de lissage paramétrique de Royston et Wright (28) permettant d'obtenir les percentiles lissés p2.5, p10, p50, p90 et p97.5. Après transformation logarithmique des valeurs observées et lissées, chaque valeur de

PAL a pu être transformée par son z-score comparativement aux courbes lissées, en approximant l'écart-type grâce à l'écart entre le 2.5^e et le 97.5^e percentile ([écart-type = $(p_{97.5} - p_{2.5}) / (1.96 \times 2)$], [médiane = p50]).

Les z-scores des valeurs de PALT observées chez les patientes ayant présenté un facteur d'exclusion ont d'abord été comparées aux valeurs de référence obtenues dans la population incluse. Ensuite, l'influence éventuelle de certains facteurs observés chez les grossesses incluses a été recherchée en comparant le z-score des patientes concernées à celui des patientes incluses mais non concernées par ce facteur. Ces comparaisons de z-score ont fait appel au test non paramétrique de Kruskal et Wallis.

Les données ont été analysées en utilisant le logiciel Epi-info 7.1.5 (CDC, Atlanta, USA), le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) et le logiciel R Core Team dans sa version 2019 (R Core Team, Vienna, Autria). Le niveau de significativité des tests a été fixé à 5 %.

Résultats

Parmi les 66136 issues de grossesses à partir de 22 SA observées dans notre centre pendant la période d'étude, 6827 avaient eu un dosage de PAL à un moment quelconque de la grossesse (10.3%) (Figure 1). Après exclusion des 358 grossesses multiples et de 120 grossesses avec décès in utero ou interruptions médicales de grossesse, 6349 grossesses restaient éligibles pour l'étude. Parmi elles, 1286 grossesses ont été exclues du fait d'une ou plusieurs situations susceptibles de faire varier les PAL : 707 prééclampsies, 560 retards de croissance intra-utérins, 286 cholestases gravidiques, 32 pathologies hépatiques, 40 grossesses avec un nombre de dosages de PAL ≥ 10 , 2 grossesses avec éthylisme chronique et 1 grossesse avec pathologie osseuse (arthrose). Dans ces conditions, 5063 grossesses avec dosage de PAL pendant la grossesse et sans maladie sous-jacente susceptible de faire varier les PAL ont été incluses dans notre étude, avec une seule mesure de PALT par grossesse. Pour chaque âge gestationnel, le nombre de mesures disponibles a varié entre 42 et 272. Ce nombre avait tendance à augmenter entre 2 SA et 29-32 SA (de 42 à 272 mesures par semaine), puis à diminuer ensuite jusqu'à 41 SA (58 mesures par semaine). Finalement, la médiane du nombre de mesures pour chaque semaine d'âge gestationnel était de 108, IQ25-75 [91-145]

Les caractéristiques de la population des grossesses incluses sont présentées au Tableau 1. L'âge maternel médian de notre population était de 31 ans, et les patientes tabagiques représentaient 11.3% de notre effectif. Il s'agissait d'une première grossesse pour 39% d'entre elles. Pour ce qui concerne les pathologies antérieures à la grossesse, 2.3 % des femmes présentaient une hypertension

artérielle, 6.1 % un diabète antérieur à la grossesse. 47.6% des grossesses incluses dans notre étude ont été marquées par un diabète gestationnel et 78.9 % par une hospitalisation au moins une fois pendant la grossesse. Ces hospitalisations étaient en grande majorité des hôpitaux de jour pour diabète gestationnel, et hospitalisations conventionnelles pour grossesse pathologique (respectivement 2715 et 2878 séjours parmi les grossesses incluses). Au moment de l'accouchement, 6.9 % des nouveau-nés étaient prématurés et 11.0 % étaient macrosomes. Le taux de césarienne était de 22.2 %.

La distribution des 5063 valeurs de PAL en fonction de l'âge gestationnel est présentée en Figure 2, avec les courbes du 2.5^e, 10^e, 50^e, 90^e et 97.5^e percentiles obtenues après lissage paramétrique de Royston et Wright. Après une légère diminution entre 2 et 8 SA, ces valeurs étaient presque stables entre 9 et 16 SA puis augmentent régulièrement entre 17 et 42 SA, avec une pente qui s'élève au fur et à mesure de la grossesse. Pour chaque âge gestationnel, la distribution des PAL figure au Tableau 2.

Après transformation logarithmique, la valeur médiane des z-scores de PAL était de -0.07 $[-0.62 ; +0.56]$ pour les 5063 grossesses incluses. Par rapport à ces grossesses incluses, tous les facteurs de non éligibilité ou d'exclusion étaient liés à des valeurs médiane des PAL significativement plus élevées, par ordre décroissant : cholestase gravidique (+0.88), grossesse multiple (+0.79), autres pathologies hépatiques (+0.76), plus de 10 prélèvements de PAL au cours de la grossesse (+0.48) ; prééclampsie (+0.27), RCIU (+0.22), mort-né ou interruption médicale de grossesse (+0.09). Au sein même des grossesses incluses, deux facteurs

apparaissaient liés à des variations significatives des valeurs médianes de PAL. L'existence d'un tabagisme pendant la grossesse était liée à des valeurs de PAL plus élevées (+0.18). A l'inverse, la survenue d'un diabète gestationnel était liée à des valeurs de PAL un peu plus basses (- 0.09). Ces résultats figurent au Tableau 3.

Discussion

Nous avons établi une courbe des valeurs de PALT parmi une large cohorte de grossesses uniques à bas risque. Parmi les facteurs liés à une variation significative des PALT, certains étaient liés à une élévation (prééclampsie (+0.27), RCIU (+0.22), tabagisme (+ 0.18)) tandis que l'existence d'un diabète gestationnel était liée à une diminution (- 0.09).

La courbe des PALT que nous présentons a été établie à partir de la cohorte la plus large publiée jusqu'ici. Les précédentes références publiées avaient des effectifs bien moindres, allant de 30 à 103 femmes au maximum, regroupant 3 à 7 mesures de PALT pour chaque femme (18,20–22,24,25,29). Deux d'entre elles résultaient d'une méta-analyse (19,23). Alors que les PALT s'élèvent pendant la grossesse, aucune de ces courbes ne permettait d'obtenir des valeurs de référence lissées, correspondant à chaque semaine d'âge gestationnel au prélèvement. Au mieux, elles permettaient d'obtenir une à deux valeurs de référence par trimestre, mais parfois aucune valeur n'était disponible pour un trimestre entier (18,25). Notre étude a permis d'établir une courbe à partir de plus de 5000 grossesses, avec un seul dosage par grossesse et un nombre élevé de mesures pour chaque âge gestationnel. Ceci nous a permis de montrer des courbes lissées utilisables pour chaque âge gestationnel après transformation logarithmique et utilisation de z-scores. Le fait que la courbe médiane se situait à -0,07 ET des valeurs réellement mesurées était lié à la modélisation des courbes lissées.

La comparaison de nos courbes à celles publiées jusqu'ici est difficile. Certaines publications rapportent en effet la médiane (25), d'autres la moyenne (18,21,22,24), et d'autres les 2.5^e et 97.5^e percentiles pour des périodes d'âge gestationnel un peu différentes d'une courbe à l'autre (19–21,23). Sommairement cependant, l'une des courbes – réalisée auprès de 103 femmes enceintes et publiée en 1996 – se distingue par des valeurs particulièrement basses de PALT (24), tandis qu'une autre – réalisée auprès de 30 femmes enceintes et publiée en 2006 – se distingue par des valeurs moyennes très au-dessus des autres, et ceci quel que soit le trimestre de grossesse (21). Ainsi, certaines valeurs de médiane ou de moyenne rapportées par les études publiées jusqu'ici peuvent varier du simple au triple selon l'étude considérée (21,24). Finalement, les valeurs que nous présentons sont assez proches de celles publiées par la plupart des auteurs, avec une ascension des valeurs qui s'accélère nettement en début de 3^e trimestre (18–20,22,23,25).

Les limites de notre étude peuvent être liées aux caractéristiques de notre population d'étude, dont les caractéristiques générales sont cependant celles d'une population à bas risque, qu'il s'agisse du taux de prématurité (6.9%), du taux de césarienne (22.2 %) et de macrosomie (11.0%), très voisins de ceux observés dans notre pays lors de la dernière enquête nationale représentative des naissances en 2016 (prématurité 6.0 %, césarienne 20.4%, poids > 4000g 6.8 %, (30)). Il existait en revanche une sur représentation des patientes présentant un diabète gestationnel, qui concernait 47.6 % des femmes de notre échantillon (vs 10.8 % des femmes enceintes dans notre pays en 2016 (30)). Ceci est dû au fait que notre échantillon a été extrait des dosages de PAL réalisés chez des femmes hospitalisées dans notre hôpital pendant la grossesse, qu'il s'agisse d'hospitalisations programmées ou en urgence. Dans

notre centre, toutes les femmes présentant un diabète gestationnel étaient hospitalisées pendant une période de six heures consécutives au cours de leur grossesse, afin de bénéficier d'un bilan médical complet ainsi que plusieurs entretiens d'éducation thérapeutique. Au décours de ce bilan, un prélèvement sanguin était systématiquement pratiqué, dont les dosages de bilirubine, ASAT, ALAT et PALT.

Outre le fait que notre courbe apporte des valeurs de référence à partir d'un grand nombre de dosages, elle nous a permis de préciser plusieurs points concernant l'évolution des PALT pendant la grossesse, et d'explorer leurs sources de variation. D'un côté, un point important de nos résultats est la diminution des valeurs de PALT entre 2 et 8 SA, avant les phases de plateau puis d'ascension bien connues (18). Pour nous, cette diminution des PALT en tout début de grossesse est probablement en lien avec la conjonction de deux facteurs : i) les phénomènes conjoints d'hémodilution et d'augmentation de la filtration glomérulaire, phénomènes qui surviennent très précocement au cours de la grossesse (31,32) ii) la production de phosphatases alcalines placentaires qui ne débute réellement qu'au deuxième trimestre de la grossesse, au moment où une ascension des PALT est perceptible (18). Cette production de PAL placentaires n'est d'ailleurs détectable qu'à partir de 8 semaines de grossesse (33).

De l'autre côté, les sources de variation des PALT que nous avons mises en évidence méritent d'être discutées. Le fait d'observer des PAL élevées chez les femmes présentant une cholestase, une autre pathologie hépatique, une grossesse multiple ou plus de 10 dosages pendant la grossesse était attendu et ne mérite pas

de commentaire. Pour ce qui concerne la prééclampsie, notre étude indique clairement une médiane élevée à 0.27 dérivations standard au-dessus de la médiane des valeurs normales. Ce résultat est informatif puisqu'aucune donnée solide n'avait pu être obtenue jusqu'ici. Après les premières études descriptives mais non chiffrées (6,7), différentes études indiquaient plutôt une baisse des PAL en cas d'hypertension ou de prééclampsie (8,10), parfois sans apporter d'éléments objectifs (9,11). D'autres études, plus récentes, ne montraient pas de modification du taux de PAL en cas de prééclampsie, qu'il s'agisse des PAL sériques totales ou des PAL placentaires dosées dans la salive (12,13). Pour nous, cette élévation des PALT en cas de prééclampsie pourrait correspondre à une augmentation du relargage des microvésicules placentaires et exosomes contenant des PAL à partir de la surface du placenta (34–37).

Notre étude a également montré une élévation très significative mais discrète des PALT en cas de retard de croissance intra utérin (+0.22 dérivations standard). Là encore, il s'agit d'un résultat nouveau. D'une part en effet, en dehors d'un cas rapporté de retard de croissance intra-utérin sévère avec PAL totales anténatales très élevées à 1259 UI/L (15), aucun auteur n'avait spécifiquement évoqué l'existence d'un lien statistique entre taux de PAL et survenue d'un poids de naissance très faible pour l'âge gestationnel. Si l'élévation du risque d'accoucher d'un nouveau-né de poids inférieur à 2500 grammes avait été mise en évidence en cas de PALT ≥ 2 MoM au 2^e trimestre (2,14), il était impossible de savoir dans ces études si cet excès de poids de naissance < 2500 g était en rapport avec des naissances avant 37 SA ou bien avec de réelles restrictions de croissance, ces deux critères de jugement étant mêlés (3,4,38).

De la même façon, nous avons mis en évidence une discrète – mais significative – élévation des PAL en cas de tabagisme pendant la grossesse (+ 0.18 dérivation standard). Les études antérieures sont peu nombreuses, menées sur des effectifs faibles de moins de cinquante patientes. Deux d'entre elles n'ont pas retrouvé de lien entre tabagisme maternel et taux de PALT (39,40). Seule la troisième étude – ancienne - avait montré une augmentation significative des PAL pour l'isoenzyme placentaire au troisième trimestre de grossesse chez les patientes fumeuses (41). Si le mécanisme de cette élévation n'est pas connu, il apparaît possible que l'hypoxie placentaire - liée au taux de CO en cas de tabagisme - soit lié à une augmentation de la capillarisation placentaire (42).

Concernant le diabète gestationnel, les données de la littérature sont peu nombreuses en dehors de cas rapportés d'augmentations isolées supérieures à 1000 UI/L, sans explication (43–46), et les données sont contradictoires. Dans une étude cas-témoins d'effectif modeste, les taux de PAL n'étaient pas modifiés au premier trimestre de grossesse en cas de diabète gestationnel (47). A l'inverse, une étude chinoise prospective de grande envergure - 2073 patientes - a retrouvé une augmentation significative du risque de diabète gestationnel en cas de PAL sériques plus élevés avant 20 SA parmi (48). Notre étude est plutôt en faveur d'une très faible diminution des PALT en cas de diabète gestationnel. La signification de cette légère diminution n'est pas connue. Nous faisons l'hypothèse qu'elle pourrait être en rapport avec le retard de maturation placentaire observé en cas de diabète gestationnel (49).

Une des limites principales de notre travail est son caractère rétrospectif. Les femmes enceintes de notre étude ont bénéficié d'un dosage de PAL sans que nous sachions précisément l'indication de ce bilan sanguin, notamment son caractère systématique ou non. C'est ainsi que notre population comprend un taux élevé de diabète gestationnel, qui ne peut uniquement s'expliquer par la précarité socio-économique importante de notre région. Nous avons tenté de limiter ce biais de sélection en excluant les principaux facteurs confondants à notre connaissance : grossesses multiples, cholestase, pathologies hépatiques, prééclampsie, RCIU, morts in utero et interruptions médicales de grossesse. L'autre limite qui découle de cette stratégie de recueil de données est la limitation des données disponibles, et le codage des diagnostics n'est professionnalisé que depuis 2016 dans notre centre. Avant cette date, il était réalisé par l'ensemble des équipes soignantes y compris junior.

Finalement dans notre étude, nous avons mis en évidence une augmentation des PALT en cas de prééclampsie, de RCIU ou de tabagisme maternel, ainsi qu'une très faible diminution des PALT en cas de diabète gestationnel. Ces variations étaient bien moindres qu'en cas de cholestase gravidique ou de grossesse multiple, mais chacune était très significative sur le plan statistique. De notre point de vue, aucune de ces associations statistique n'a d'intérêt en pratique courante, et le dosage des PALT n'apparaît aucunement comme un marqueur diagnostique de ces pathologies. Notre étude nous donne cependant des connaissances utiles à plusieurs niveaux. D'un côté, de par l'établissement des normes de référence à chaque âge gestationnel, elle nous permettra d'identifier une élévation très excessive des PALT en cas d'IHC, espérant ainsi réaliser le diagnostic anténatal des récives d'IHC, qui

pourraient atteindre 50 à 80 % des grossesses ultérieures (50). D'autre part, nous savons maintenant que l'existence d'une prééclampsie, d'un retard de croissance et/ou d'un tabagisme maternel s'accompagne d'une élévation potentielle des PALT, devant nous permettre d'explorer dans quelle mesure ces éléments figurent parmi les diagnostics différentiels ou non d'une intervilite histiocytaire chronique en cas de PALT très élevées en cours de grossesse.

Conclusion

Notre étude retrouve des valeurs de PALT en accord avec les données de la littérature. Notre large population a permis d'établir des courbes de référence par âge gestationnel et d'améliorer nos connaissances. Les facteurs liés à une élévation très significative des PALT sont la cholestase, la gémellité, les pathologies hépatiques, la prééclampsie, la survenue d'un RCIU, et le tabagisme actif. La survenue d'un diabète gestationnel était plutôt associée à une diminution significative du dosage des PALT. Cette étude est un préliminaire à d'autres travaux de recherche. La possibilité que les PALT soient un reflet direct de la quantité de microvésicules et exosomes libérés depuis le placenta pourrait être une conséquence enthousiasmante de notre travail. Dans tous les cas, il apparaît désormais utile d'utiliser ces courbes pour aider au dépistage des récurrences d'intervillite histiocytaire chronique, ainsi qu'à leur suivi.

Références

1. Millán JL. Alkaline Phosphatases: Structure, substrate specificity and functional relatedness to other members of a large superfamily of enzymes. *Purinergic Signal*. 2006;2(2):335.
2. Brock DJ, Barron L. Measurement of placental alkaline phosphatase in maternal plasma as an indicator of subsequent low birthweight outcome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95(1):79-83.
3. Goldenberg RL, Tamura T, DuBard M, Johnston KE, Copper RL, Neggers Y. Plasma alkaline phosphatase and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Med*. 1997;6(3):140-5.
4. Moawad AH, Goldenberg RL, Mercer B, Meis PJ, Iams JD, Das A, et al. The Preterm Prediction Study: The value of serum alkaline phosphatase, α -fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5):990-6.
5. Singh G, Sidhu K. Cholestasis of Pregnancy : A Prospective Study. *Med J Armed Forces India*. 2008;64(4):343-5.
6. Curzen P, Morris I. SERUM HEAT-STABLE ALKALINE PHOSPHATASE IN THE HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1966;73(4):640-6.
7. Hunter RJ. Serum heat stable alkaline phosphatase: an index of placental function. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1969;76(12):1057-69.
8. Spellacy WN, Usategui-Gomez M, Fernandez-deCastro A. Plasma human placental lactogen, oxytocinase, and placental phosphatase in normal and toxemic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;127(1):10-6.
9. Holmgren PA, Stigbrand T, Damber MG, von Schoultz B. Serum levels of placental alkaline phosphatase in high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1979;54(5):631-4.
10. Adeniyi FA, Olatunbosun DA. Origins and significance of the increased plasma alkaline phosphatase during normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1984;91(9):857-62.
11. Ronin-Walknowska E, Holmgren PA, von Schoultz B, Stigbrand T. Placental alkaline phosphatase compared with human placental lactogen and oestriol in high-risk pregnancies. *Gynecol Obstet Invest*. 1984;18(4):206-11.
12. Li XL, Guo PL, Xue Y, Gou WL, Tong M, Chen Q. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health*. 2016;6(1):47-52.

13. Rao SL, Taymoori A, Wong DTW, Maron JL. Altered level of salivary placental growth factor is associated with preeclampsia. *Placenta*. 2020;90:118-20.
14. Best RG, Meyer RE, Shipley CF. Maternal serum placental alkaline phosphatase as a marker for low birth weight: results of a pilot study. *South Med J*. 1991;84(6):740-2.
15. McErlean S, King C. Does an abnormally elevated maternal alkaline phosphatase pose problems for the fetus? *BMJ Case Rep*. 2019;12(4):e229109.
16. Marchaudon V, Devisme L, Petit S, Ansart-Franquet H, Vaast P, Subtil D. Chronic histiocytic intervillitis of unknown etiology: Clinical features in a consecutive series of 69 cases. *Placenta*. 2011;32(2):140-5.
17. Chudzinski A. Elévation des phosphatases alcalines totales en cas d'intervillite histiocyttaire chronique : une étude cas-témoins. Université de Lille; 2016.
18. Okesina AB, Donaldson D, Lascelles PT, Morris P. Effect of gestational age on levels of serum alkaline phosphatase isoenzymes in healthy pregnant women. *Int J Gynecol Obstet*. 1995;48(1):25-9.
19. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. *Pregnancy and Laboratory Studies*. 2009;114(6):6.
20. Larsson A, Palm M, Hansson L-O, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(7):874-81.
21. Gol M, Sisman AR, Guclu S, Altunyurt S, Onvural B, Demir N. Fetal gender affects maternal serum total and placental alkaline phosphatase levels during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128(1-2):253-6.
22. Ardawi M, Nasrat H, BA'Aqueel H. Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol*. 1997;402-9.
23. Nelson-Piercy, Catherine. *Handbook of Obstetric Medicine*. 2002.
24. Bacq Y, Zarka O, Brechot J, Mariotte N, Vol S, Tichet J, et al. Liver function tests in normal pregnancy: A prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology*. 1996;23(5):1030-4.
25. Vanbuul E. Haematological and biochemical profile of uncomplicated pregnancy in nulliparous women; a longitudinal study. *Neth J Med*. 1995;46(2):73-85.
26. Houssel P. *Phosphatases alcalines*. EMC - *Traité Médecine AKOS*. 2012;7(4):1-5.
27. Schumann G, Klauke R, Canalias F, Bossert-Reuther S, F.H. Franck P, Gella F-J, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 °C. Part 9: Reference procedure for the

- measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(9).
28. P. Royston. How to construct « normal ranges » for fetal variables. 1998.
 29. Rodin A, Duncan A, Quarero HWP, Pistofidis G, Mashiter G, Whitaker K, et al. Serum Concentrations of Alkaline Phosphatase Isoenzymes and Osteocalcin in Normal Pregnancy*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(6):1123-7.
 30. INSERM, DRESS. Enquête nationale périnatale. Rapport 2016. Les naissances et les établissements Situation et évolution depuis 2010. 2017.
 31. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol*. 2014;5.
 32. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):209-14.
 33. Okamoto T, Seo H, Mano H, Furuhashi M, Goto S, Tomoda Y, et al. Expression of human placenta alkaline phosphatase in placenta during pregnancy. *Placenta*. 1990;11(4):319-27.
 34. Hulstaert CE, Torringa JL, Koudstaal J, Hardonk MJ, Molenaar I. The characteristic distribution of alkaline phosphatase in the full-term human placenta. An electron cytochemical study. *Gynecol Invest*. 1973;4(1):23-30.
 35. Hedlund M, Stenqvist A-C, Nagaeva O, Kjellberg L, Wulff M, Baranov V, et al. Human Placenta Expresses and Secretes NKG2D Ligands via Exosomes that Down-Modulate the Cognate Receptor Expression: Evidence for Immunosuppressive Function. *J Immunol*. 2009;183(1):340-51.
 36. Mincheva-Nilsson L, Baranov V. The Role of Placental Exosomes in Reproduction: PLACENTAL EXOSOMES IN REPRODUCTION. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):520-33.
 37. Salomon C, Torres MJ, Kobayashi M, Scholz-Romero K, Sobrevia L, Dobierzewska A, et al. A Gestational Profile of Placental Exosomes in Maternal Plasma and Their Effects on Endothelial Cell Migration. Oudejans C, éditeur. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98667.
 38. Meyer RE, Thompson SJ, Addy CL, Garrison CZ, Best RG. Maternal serum placental alkaline phosphatase level and risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(1):181-6.
 39. Jauniaux E, Biernaux V, Gerlo E, Gulbis B. Chronic Maternal Smoking and Cord Blood Amino Acid and Enzyme Levels at Term. 2001;97(1):5.
 40. Çolak Ö, Alataş Ö, Aydoğdu S, Uslu S. The effect of smoking on bone metabolism: maternal and cord blood bone marker levels. *Clin Biochem*. 2002;35(3):247-50.

41. Pirani BB, MacGillivray I. Smoking during pregnancy. Its effect on maternal metabolism and fetoplacental function. *Obstet Gynecol.* 1978;52(3):257-63.
42. Ali K, Burton G, Morad N, Ali M. Does hypercapillarization influence the branching pattern of terminal villi in the human placenta at high altitude? *Placenta.* 1996;17(8):677-82.
43. Wojcicka-Bentyn J, Czajkowski K, Sienko J, Grymowicz M, Bros M. Extremely elevated activity of serum alkaline phosphatase in gestational diabetes: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(2):566-7.
44. Heazell AEP, Judge JK, Bhatti NR. A case of isolated peripartum elevation of alkaline phosphatase in pregnancy complicated by gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(5):311-3.
45. Safarova A, Bige Ö, Doğan E, Kaymaz C. Origin and Significance of Extremely Elevated Serum Alkaline Phosphatase Activity During Normal Pregnancy. *J Clin Obstet Gynecol.* 2007;17(5):405-408.
46. Lozo S, Atabeygi A, Healey M. Extreme Elevation of Alkaline Phosphatase in a Pregnancy Complicated by Gestational Diabetes and Infant with Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2016;2016:1-3.
47. Correa PJ, Venegas P, Palmeiro Y, Albers D, Rice G, Roa J, et al. First trimester prediction of gestational diabetes mellitus using plasma biomarkers: a case-control study. *J Perinat Med.* 2019;47(2):161-8.
48. Xiong T, Zhong C, Sun G, Zhou X, Chen R, Li Q, et al. Early maternal circulating alkaline phosphatase with subsequent gestational diabetes mellitus and glucose regulation: a prospective cohort study in China. *Endocrine.* 2019;65(2):295-303.
49. Evers I. Placental Pathology in Women with Type 1 Diabetes and in a Control Group with Normal and Large-for-Gestational-Age Infants. *Placenta.* 2003;24(8-9):819-25.
50. Contro E, deSouza R, Bhide A. Chronic intervillitis of the placenta: A systematic review. *Placenta.* 2010;31(12):1106-10.

Annexes

Tableau 1. Caractéristiques des 5063 grossesses incluses dans l'étude

	Médiane [IQ25 ; IQ75] n (%)
Age maternel (n=5063)	31.0 [27.0 ; 35.0]
Tabac (n=4057)	459 (11.3)
Aucune grossesse antérieure (n=4929)	1921 (39.0)
HTA préexistante à la grossesse (n=5063)	116 (2.3)
Diabète antérieur à la grossesse (n=5063)	308 (6.1)
Diabète gestationnel (n=5063)	2410 (47.6)
Hospitalisation pendant la grossesse (n=5063)	3994 (78.9)
Prématurité (n=5063)	349 (6.9)
AG à l'accouchement ((n=5063)	39.5 [38.7 ; 40.5]
Césarienne (n=5063)	1123 (22.2)
Poids du nouveau-né (n=5049)	3410 [3090 ; 3730]
Macrosomie > 4000 g	557 (11.0%)

Tableau 2. Distribution des phosphatases alcalines totales parmi les 5063 grossesses incluses (U/L)

SA	2 - 22 SA (centile)					SA	23 - 42 (centile)				
	2.5	10	50	90	97.5		2.5	10	50	90	97.5
2	35	44	71	127	183	23	37	45	67	106	141
3	33	41	66	115	164	24	38	46	69	110	146
4	32	40	62	107	150	25	40	48	72	115	152
5	31	38	60	101	141	26	41	50	75	120	159
6	30	37	58	97	133	27	43	52	78	125	167
7	30	37	56	94	128	28	45	54	82	131	176
8	30	36	55	91	124	29	47	57	86	138	185
9	29	36	55	89	121	30	49	60	90	146	196
10	29	36	54	88	118	31	52	63	95	155	209
11	29	36	54	87	117	32	54	66	101	165	223
12	30	36	54	87	116	33	57	70	107	176	239
13	30	36	54	87	116	34	61	74	114	189	257
14	30	37	55	87	116	35	64	79	121	203	278
15	31	37	55	88	117	36	68	84	130	219	302
16	31	38	56	89	118	37	73	90	140	237	329
17	32	38	57	91	120	38	78	96	151	259	361
18	32	39	58	92	122	39	83	103	163	283	399
19	33	40	59	94	125	40	90	111	178	312	442
20	34	41	61	97	128	41	97	121	194	345	494
21	35	42	63	100	132	42	105	131	213	384	556
22	36	43	65	103	136						

Tableau 3. Facteurs influençant le taux de phosphatases alcalines
chez les femmes enceintes

	Z score [IQ25-IQ75]	p
Facteurs liés à l'absence d'éligibilité ou à l'exclusion ^(a)		
Cholestase gravidique (n=286)	+0.88 [+0.11 ; +1.59]	< 0.001 ^(a)
Grossesses multiples (n=358)	+0.79 [-0.01 ; +1.66]	< 0.001 ^(a)
Autres pathologies hépatiques (n=32)	+0.76 [+0.02 ; +1.99]	< 0.001 ^(a)
Plus de 10 prélèvements (n=40)	+0.48 [+0.05 ; +1.17]	< 0.001 ^(a)
Prééclampsie (n=707)	+0.27 [-0.36 ; +1.08]	< 0.001 ^(a)
RCIU (n=560)	+0.22 [-0.33 ; +1.14]	< 0.001 ^(a)
MIU et IMG (n=120)	+0.09 [-0.46 ; +0.91]	0.04 ^(a)
Grossesses incluses (n=5063)	-0.07 [- 0.62 ; +0.56]	-
Facteurs étudiés parmi les grossesses incluses ^(b)		
Tabac pendant la grossesse (n=459 vs 3598)	+0.18 [-0.37 ; +0.96]	< 0.001 ^(b)
HTA antérieure (n=116 vs 4947)	-0.06 [-0.59 ; +0.65]	0.62 ^(b)
Diabète préexistant (n=308 vs 4755)	+ 0.05 [-0.6 ; +0.75]	0.08 ^(b)
Diabète gestationnel (n=2410 vs 2653)	-0.09 [-0.63 ; + 0.48]	0.005 ^(b)

a- En comparaison avec les 5063 grossesses incluses

b- En comparaison avec les grossesses incluses, en excluant le facteur étudié

Figure 1. Diagramme des flux de l'étude

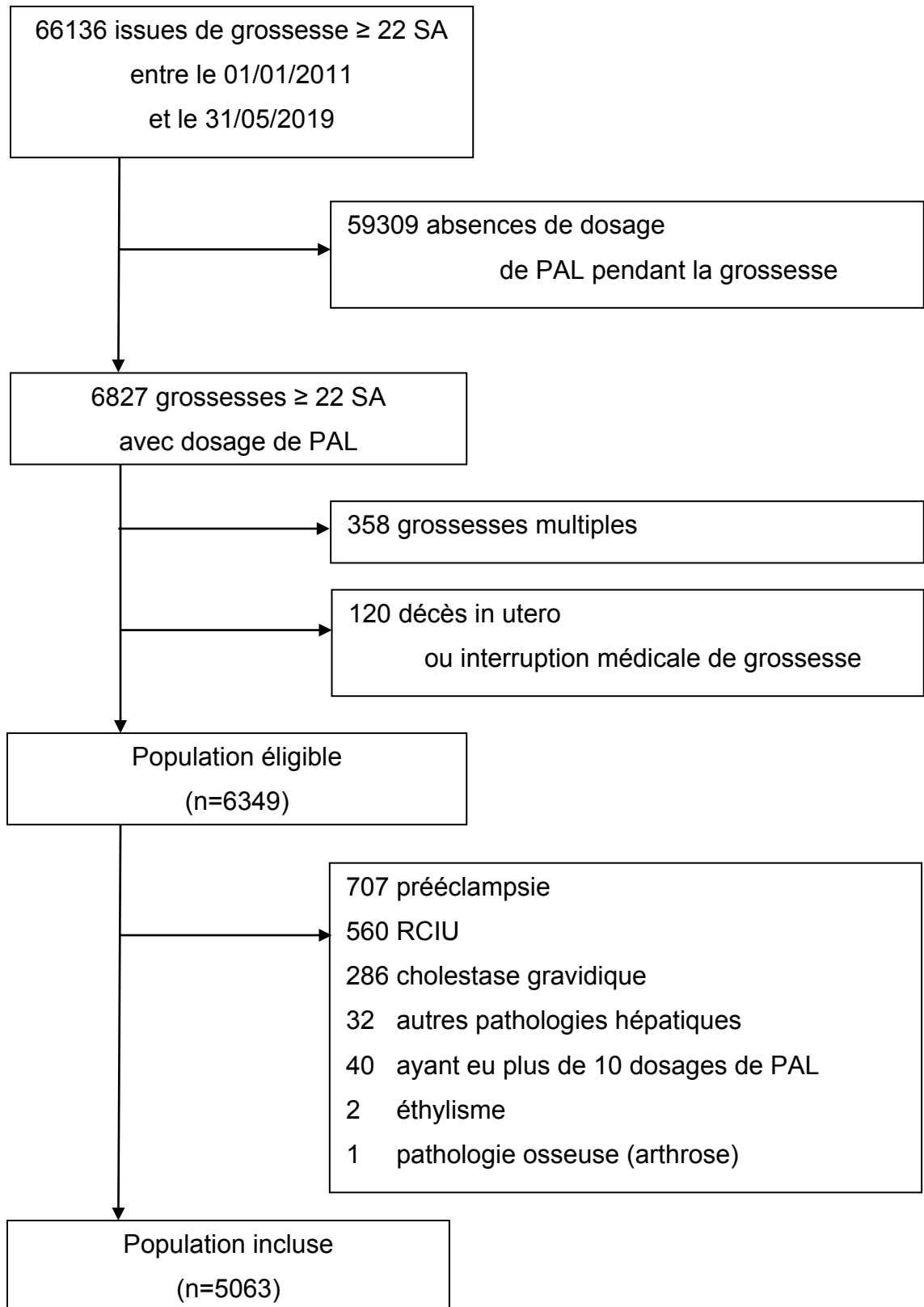
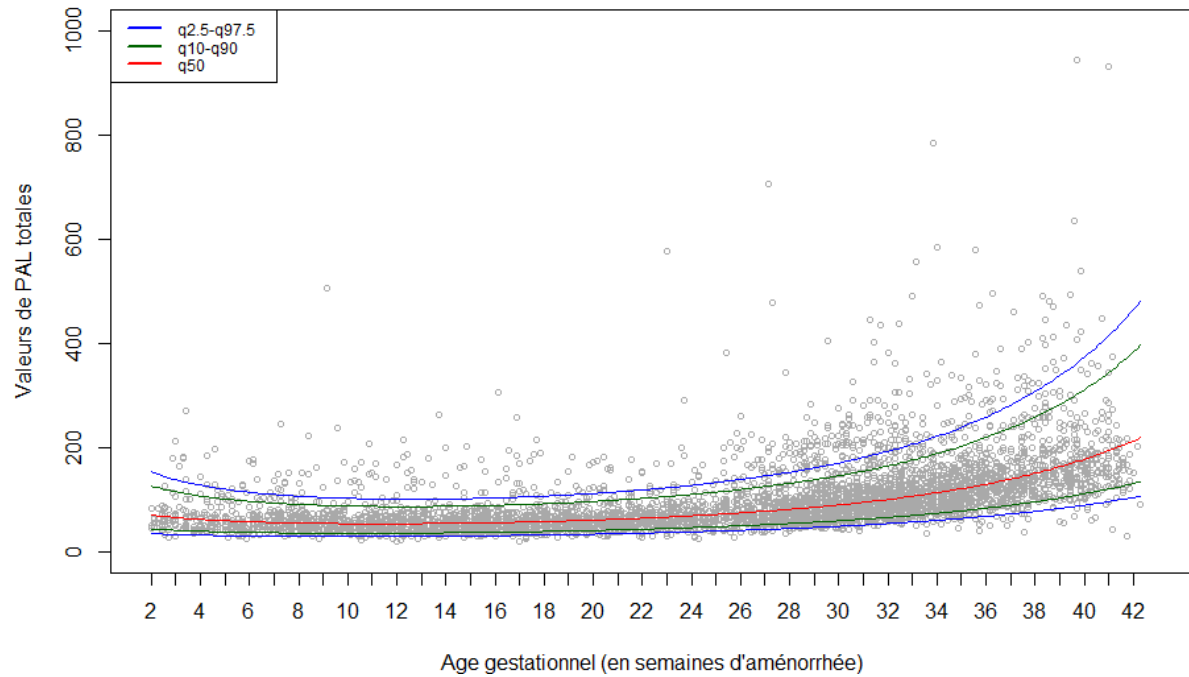


Figure 2. Distribution des valeurs de phosphatases alcalines (PAL) en fonction de l'âge gestationnel parmi les 5063 grossesses incluses.

Les courbes en ligne continue représentent les 2,5^e, 10^e, 50^e, 90^e et 97,5^e percentiles obtenus après modélisation (de bas en haut)



AUTEUR : Nom : TITAUX

Prénom : Cyrielle

Date de soutenance : 15 octobre 2021

Titre de la thèse : Taux des phosphatases alcalines totales selon l'âge gestationnel dans une large population de femmes enceintes

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Gynécologie-Obstétrique

DES + spécialité : Gynécologie-Obstétrique

Mots-clés : Phosphatases alcalines, Grossesse

Résumé :

Position du problème : Les phosphatases alcalines totales (PALT) s'élèvent physiologiquement pendant la grossesse. Certaines augmentations très excessives permettent de suspecter une intervillite histiocytaire chronique, maladie rare et grave du placenta. Les valeurs actuellement utilisées comme référence sont anciennes, non linéaires, obtenues à partir d'effectifs faibles. Les facteurs liés aux variations des PALT sont discutés.

Objectifs : Etablir une courbe d'évolution physiologique des PALT en cas de grossesse à bas risque. Etudier les facteurs influençant les valeurs de PALT.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective unicentrique observationnelle. Inclusion de toutes les patientes ayant accouché entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 Mai 2019 d'un enfant unique né vivant et ayant eu un dosage de PALT pendant la grossesse, quel que soit le terme.

Résultats : Au total, 5063 grossesses ont été incluses dans l'étude. La médiane des PALT diminuait légèrement entre 2 et 8 SA, stagnait entre 9 et 16 SA avant d'augmenter entre 17 et 42 SA, avec une pente régulièrement croissante. Les facteurs d'exclusion liés à une élévation très significative des PALT étaient la cholestase gravidique (+0.88 ET), la gémellité (+0.79 ET), les pathologies hépatiques (+0.76 ET), la prééclampsie (+0.27 ET) et la survenue d'un RCIU (+0.22 ET). Parmi les grossesses incluses, deux facteurs étaient très significativement liés à une variation des PALT : le tabagisme pendant la grossesse (+0.18 ET) et la survenue d'un diabète gestationnel (-0.09 ET).

Conclusion : Notre large population a permis d'établir des courbes de référence de PALT par âge gestationnel. Afin d'interpréter les résultats, les facteurs influençant le taux des PALT devraient être connus.

Composition du Jury :

Président :

Madame le Professeur Véronique DEBARGE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN

Monsieur le Docteur Patrice MABOUDOU

Directeurs de thèse :

Madame le Docteur Anastasia CHUDZINSKI

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL