

**Rapport de M. le professeur Didier Mainard  
sur le prix de médecine Jean Hartemann  
attribué à Madame Charline Bertholdt**



La prééclampsie (PE) et le retard de croissance intra-utérin (RCIU) sont deux maladies du placenta liées à des échanges anormaux entre la mère et son bébé. Elles touchent près de 5% des femmes pour la prééclampsie et 10% des femmes pour le retard de croissance intra-utérin. Elles sont la principale cause de prématurité et de handicap, intellectuel et moteur. En l'absence de prise en charge, le retard de croissance intra-utérin peut conduire au décès de l'enfant *in utero*. La prééclampsie, quant à elle, est à risque majeur pour la mère pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun autre traitement que de provoquer la naissance, mais parfois au prix d'une extrême prématurité. Il existe un traitement préventif, l'aspirine, qui doit être débuté dès le premier trimestre pour être efficace, et qui ne peut être utilisé que chez les femmes ayant déjà vécu un retard de croissance intra-utérin ou une prééclampsie lors d'une précédente grossesse. Ainsi, il n'existe aucun moyen de prévention pour la femme qui attend son premier enfant.

Depuis plusieurs décennies, il n'y a pas eu d'avancées majeures dans la prise en charge de ces maladies. C'est dans ce contexte que s'intègrent les travaux de recherche de thèse d'Université de Madame le Docteur Charline Bertholdt.

Faute de compréhension claire des mécanismes à l'origine de ces troubles, il est impossible de développer des traitements ou des méthodes de dépistage adaptées. Depuis les années 50, on considère qu'il n'y a pas de sang dans le placenta jusqu'à la fin du premier trimestre, afin de protéger les cellules en formation. Toutes les recherches ont depuis été construites sur cette croyance. Cependant, en 2017, une équipe a montré que cela était faux et qu'il existait effectivement du sang dans le placenta dès le premier mois de grossesse. Cela a pu être montré grâce à l'échographie de contraste qui combine une échographie classique à une injection intra-veineuse de produit de contraste permettant ainsi de visualiser le sang là où il y en a.

L'objectif du travail de thèse de Madame Bertholdt était de confirmer ces résultats qui n'émanaient que d'une seule étude, et de proposer de nouvelles méthodes d'imagerie pour dépister précocement la prééclampsie et le retard de croissance intra-utérin. Dans un premier temps, la doctorante s'est familiarisée avec la technique d'échographie en contraste en évaluant le flux sanguin au niveau du placenta sur modèle animal. Elle a ainsi pu montrer que le flux évolue au cours du temps et augmente avec l'âge gestationnel. Elle a également identifié des modifications anatomiques au sein du placenta au cours de la gestation. Elle a ensuite appliqué cette technique chez la femme au premier trimestre de la grossesse, afin de voir s'il était possible de visualiser les mêmes éléments, c'est-à-dire les modifications à la fois anatomiques et dynamiques (flux sanguin). Elle a ainsi pu confirmer le passage de sang au sein du placenta très tôt dans la grossesse et montrer qu'il augmentait progressivement au cours du temps. D'autre part, elle a précisé que ce flux était étroitement lié à l'état

hémodynamique de la mère c'est-à-dire à la pression artérielle et à la fréquence cardiaque. Cela a donc apporté de nouvelles pistes d'exploration pour comprendre la genèse de ces maladies.

En parallèle à son travail de thèse, Madame Bertholdt a initié un projet permettant d'évaluer une nouvelle technique échographique, le Doppler 3D, comme nouvel outil de dépistage précoce de la prééclampsie et du retard de croissance intra-utérin. Cet examen en 3D permet d'apprécier le volume et le flux sanguin, sans avoir besoin d'avoir recours à un produit de contraste. 2200 femmes ont participé à cette étude observationnelle et ont bénéficié d'une échographie Doppler 3D en complément de l'échographie du premier trimestre. Les résultats de cette échographie vont pouvoir être comparés aux données issues de l'accouchement, permettant ainsi d'évaluer la capacité diagnostique du Doppler 3D pour dépister les maladies du placenta qui pourraient se développer plus tard au cours de la grossesse. Si cette technique de dépistage est concluante, cela permettra de proposer le traitement préventif qu'est l'aspirine, à toutes les femmes identifiées comme à risque, même s'il s'agit de leur premier enfant. Ceci serait une avancée majeure pour la santé des futures mères et des nouveau-nés.

En conclusion, Madame le Docteur Bertholdt a su développer un travail original dont les applications cliniques permettront d'apporter des solutions thérapeutiques à des maladies touchant les futures mères et leur enfant, qui, jusqu'à présent, étaient mal contrôlées.