



HAL
open science

Récidive de la prééclampsie : peut-on l'anticiper ? Étude rétrospective comparative à propos de 231 dossiers

Marie Brulin

► **To cite this version:**

Marie Brulin. Récidive de la prééclampsie : peut-on l'anticiper ? Étude rétrospective comparative à propos de 231 dossiers. Gynécologie et obstétrique. 2010. dumas-00669493

HAL Id: dumas-00669493

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00669493>

Submitted on 13 Feb 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE ROUEN

DEPARTEMENT DES ETUDES DE SAGE-FEMME

**RECIDIVE DE PREECLAMPSIE :
PEUT-ON L'ANTICIPER ?**

Etude rétrospective comparative à propos de 231 dossiers

Mémoire présenté par
Mademoiselle Marie BRULIN
Née le 20 avril 1985

DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME

PROMOTION 2010

*Merci au Dr Talbot
d'avoir accepté de diriger ce mémoire,
ainsi que pour ses précieux conseils*



*Merci à Mme Le Guen
pour sa disponibilité, pour son soutien
et ses conseils*

*Merci à Julien
pour sa présence
et son soutien tout au long de cette aventure*

*Merci à ma famille
pour leur soutien quotidien
et leurs encouragements*

*Merci à mes ami(e)s pour leurs encouragements,
ainsi qu'à mes précieuses futures collègues pendant ses
cinq années difficiles*

SOMMAIRE

| | | |
|-------|--|----------|
| | INTRODUCTION..... | 1 |
| | REVUE DE LA LITTERATURE..... | 2 |
| 1 | GENERALITES ET RAPPELS SUR LA PRE ECLAMPSIE..... | 2 |
| 1.1 | Définitions | 2 |
| 1.1.1 | Hypertension gravidique (HTG)..... | 2 |
| 1.1.2 | Prééclampsie (PE)..... | 2 |
| 1.1.3 | La prééclampsie sévère (PES) | 3 |
| 1.2 | Physiopathologie | 4 |
| 1.3 | Les Facteurs de risques de prééclampsie..... | 5 |
| 1.3.1 | Facteurs génétiques | 5 |
| 1.3.2 | Facteurs immunologiques | 5 |
| 1.3.3 | Co-morbidités médicales | 6 |
| 1.3.4 | Autres facteurs généraux | 7 |
| 1.4 | Facteurs de risques de récurrence de prééclampsie..... | 7 |
| 2 | LES COMPLICATIONS..... | 8 |
| 2.1 | Les complications à court terme..... | 8 |
| 2.1.1 | L'éclampsie | 8 |
| 2.1.2 | L'hématome rétro placentaire | 9 |
| 2.1.3 | Le HELLP syndrome..... | 10 |
| 2.1.4 | La CIVD | 10 |
| 2.2 | Les complications fœtales | 11 |
| 2.3 | Les complications à moyen et long terme | 11 |
| 3 | LES MOYENS DE DIAGNOSTIC COMPLEMENTAIRES..... | 11 |
| 3.1 | Les examens para cliniques..... | 11 |
| 3.1.1 | Le Bilan électrolytique..... | 11 |
| 3.1.2 | L'alpha foeto protéine et l'HCG | 11 |
| 3.2 | L'échographie et le doppler..... | 12 |
| 4 | LE TRAITEMENT..... | 13 |
| 4.1 | Le traitement symptomatique..... | 13 |

| | | |
|-------|--|-----------|
| 4.1.1 | Le repos | 13 |
| 4.1.2 | Les thérapeutiques hypotensives et vasodilatatrices | 13 |
| 4.1.3 | Les régimes | 14 |
| 4.2 | Le traitement prophylactique | 14 |
| 4.3 | Le traitement curatif..... | 15 |
| 5 | ESSAIS DE PREVENTION..... | 15 |
| 5.1 | L'aspirine..... | 15 |
| 5.2 | La supplémentation en calcium..... | 15 |
| 5.3 | L'héparine | 15 |
| 5.4 | Nouvelles approches en perspective..... | 16 |
| 6 | LESIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES DES PLACENTAS DE PRE-ECLAMPSIE..... | 17 |
| 7 | BILAN ET SUIVI APRES UNE PREECLAMPSIE..... | 17 |
| | LE TUDE..... | 18 |
| 1 | METHODOLOGIE..... | 18 |
| 1.1 | But de l'étude..... | 18 |
| 1.2 | Population ciblée..... | 18 |
| 1.3 | Démarche | 19 |
| 1.4 | Critères étudiés..... | 19 |
| 1.4.1 | Le profil de la population | 19 |
| 1.4.2 | La pathologie maternelle | 21 |
| 1.4.3 | La surveillance et la prise en charge fœtale..... | 21 |
| 1.4.4 | L'accouchement | 22 |
| 1.4.5 | Les suites de couches..... | 22 |
| 1.4.6 | Evènements survenus entre les deux grossesses..... | 22 |
| 1.4.7 | Caractéristiques ayant pu différer entre les deux grossesses | 23 |
| 1.5 | Méthode d'analyse | 23 |
| 2 | RESULTATS | 24 |
| 2.1 | Facteurs de risques de prééclampsie | 24 |
| 2.1.1 | Antécédents familiaux..... | 24 |
| 2.1.2 | Antécédents maternels médicaux | 25 |
| 2.1.3 | Antécédents obstétricaux..... | 26 |

| | | |
|-------|--|-----------|
| 2.1.4 | Caractéristiques de la première grossesse | 27 |
| 2.2 | Facteurs de risques de récurrence de la prééclampsie | 29 |
| 2.2.1 | Complications maternelles et fœtales à la première grossesse | 29 |
| 2.2.2 | Surveillance fœtale à la première grossesse | 30 |
| 2.2.3 | Issue de la grossesse et état néonatal à la première grossesse | 31 |
| 2.2.4 | Bilan étiologique du post partum | 32 |
| 2.2.5 | Pathologies apparues suite à la première grossesse | 33 |
| 2.2.6 | Traitement préventif d'une récurrence | 34 |
| 2.2.7 | Caractéristiques de la deuxième grossesse | 35 |
| 2.3 | Evaluation des différences entre les deux grossesses | 36 |
| 2.4 | Evaluation de l'incidence de l'aspirine | 38 |
| 2.5 | Régression logistique | 38 |
| 2.6 | Complications maternelles à la deuxième grossesse | 39 |
| 2.7 | Incidence des complications de la première grossesse | 39 |
| | DISCUSSION..... | 40 |
| 1 | FACTEURS DE RISQUES DE PREECLAMPSIE..... | 40 |
| 1.1 | Antécédents familiaux | 40 |
| 1.2 | Antécédents médicaux | 40 |
| 1.3 | Antécédents obstétricaux et gynécologiques..... | 41 |
| 1.4 | Première grossesse..... | 41 |
| 1.4.1 | L'indice de masse corporel | 41 |
| 1.4.2 | L'âge maternel | 42 |
| 1.4.3 | L'origine ethnique..... | 42 |
| 1.4.4 | Le lien de parenté..... | 42 |
| 1.4.5 | La profession | 42 |
| 1.4.6 | La parité..... | 43 |
| 1.4.7 | Le tabac | 43 |
| 1.4.1 | Le type de grossesse | 43 |
| 1.4.2 | Le dosage des marqueurs sériques | 43 |
| 2 | FACTEURS DE RISQUES DE RECURRENCE DE PREECLAMPSIE..... | 44 |
| 2.1 | Complications maternelles et fœtales à la première grossesse | 44 |
| 2.2 | La surveillance échographique..... | 45 |

| | | |
|-------|--|-----------|
| 2.3 | L'état néonatal | 46 |
| 2.4 | Le bilan étiologique | 46 |
| 2.1 | Pathologies apparues suite à la première grossesse | 47 |
| 2.2 | Traitements préventifs d'une récurrence..... | 48 |
| 2.3 | Changements entre les deux grossesses | 50 |
| 2.3.1 | L'intervalle de temps | 50 |
| 2.3.2 | Le changement de conjoint | 50 |
| 2.3.3 | La différence d'âge. | 50 |
| 2.3.4 | Le changement d'activité..... | 51 |
| 2.3.5 | Le type de grossesse..... | 51 |
| 2.3.6 | La prise de poids | 51 |
| 3 | LA DEUXIEME GROSSESSE..... | 52 |
| 3.1 | L'âge..... | 52 |
| 3.2 | Les marqueurs sériques..... | 52 |
| 3.3 | Les complications maternelles et fœtales..... | 52 |
| 3.4 | L'issue de la grossesse | 53 |
| 3.5 | L'état néonatal | 53 |
| 3.6 | Le bilan étiologique | 53 |
| 4 | PROPOSITIONS D'ACTION..... | 53 |
| | CONCLUSION..... | 56 |

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

Introduction (43)

Les pathologies hypertensives de la grossesse, et plus particulièrement la prééclampsie représentent l'une des premières causes, avec le retard de croissance intra-utérin, de morbidité et mortalité maternelles et périnatales dans les pays développés. Il s'agit d'une complication rare de la grossesse dont la fréquence varie selon les auteurs et les populations étudiées.

En France, l'incidence de l'hypertension artérielle gravidique est de 5 à 10%, celle de la prééclampsie est estimée aux alentours de 3 à 5% et celle de l'éclampsie est de 2 pour 1000. La prééclampsie constitue la deuxième cause de mortalité maternelle et est directement responsable de 16.3% des décès maternels en France.

En principe la prééclampsie se présente une seule fois au cours de la vie d'une patiente, mais il apparaît tout de même quelques cas de récurrence. La prééclampsie a déjà fait l'objet de nombreuses études ayant permis de mettre en relief certains facteurs propices à l'apparition de la récurrence.

Notre étude va tenter de déceler les caractéristiques des patientes qui présentent un risque de récurrence. Il va donc s'agir d'en déterminer les causes. La question est alors de détecter les facteurs de risque qui peuvent influencer cette récurrence, de façon à adapter une prise en charge spécifique et personnalisée, puisque le seul traitement efficace de la prééclampsie demeure, à ce jour, l'extraction fœtale et la délivrance.

**REVUE DE LA
LITTERATURE**

1. GENERALITES ET RAPPELS SUR LA PRE ECLAMPSIE

1.1 Définitions (43)

1.1.1. *Hypertension gravidique (HTG):*

L'hypertension gravidique est définie par une PA systolique ≥ 140 mm Hg et/ou une PA diastolique ≥ 90 mm Hg, observée au repos au moins deux fois, en décubitus latéral gauche ou en position semi-assise et à distance d'un examen gynécologique sur un intervalle de 6 heures, survenant à partir de 20 SA chez des patientes normo tendues avant la grossesse. L'HTG est considérée modérée en cas de PA systolique entre 140 et 159 mm Hg et PA diastolique entre 90 et 109 mm Hg, elle est considérée comme sévère en cas de PA systolique ≥ 160 mm Hg et/ou de PA diastolique ≥ 110 mm Hg. Elle doit être mesurée à deux reprises sur un intervalle de 6 heures.

L'évolution vers une prééclampsie est possible. Ce risque est inversement proportionnel au terme de découverte : 50% des patientes présentant une HTG avant 30 SA développeront une prééclampsie.

Néanmoins il est possible de porter à tort le diagnostic d'hypertension artérielle gravidique chez une patiente présentant une HTA pré gestationnelle méconnue et donc une HTA chronique. Ce diagnostic sera évoqué devant l'apparition d'une HTA avant 20SA et/ou rétrospectivement devant les résultats du bilan étiologique et de l'évolution clinique de la patiente.

1.1.2. *Prééclampsie (PE):*

La prééclampsie est définie par une HTG associée à une protéinurie $>0,3$ g/24 heures ou, en l'absence de recueil des urines sur 24 heures, devant une protéinurie à la bandelette urinaire (BU) >30 mg/dl (ce qui correspond à 1 croix d'albumine minimum à la bandelette urinaire) en dehors de toute infection urinaire et confirmée à 6 heures d'intervalle. La protéinurie est considérée comme sévère à partir de 5 g/24 heures. En l'absence de protéinurie, le diagnostic de prééclampsie est porté devant l'association d'une HTG avec des signes neurosensoriels persistants (céphalées, phosphènes, acouphènes, hyper-réflexie, troubles cérébro-méningés, scotomes, diplopie...) ou avec une barre épigastrique (BEG) ou une douleur de l'hypochondre droit, ou avec une thrombopénie associée à une cytolyse hépatique (HELLP syndrome) apparaissant après 20SA ou dans le troisième trimestre de grossesse. Cependant chez certaines patientes, les symptômes peuvent survenir à l'accouchement et même dans les 48 heures du post

partum. Cette pathologie touche plus fréquemment les primipares (1.1 à 1.5%) que les multipares (0.4%).

1.1.3. La prééclampsie sévère (PES) :

C'est une complication de la prééclampsie. Nous sommes en présence d'une PES si nous avons un des onzes signes cliniques ou para cliniques suivants présents :

Maternels

1. TA systolique ≥ 160 mm Hg et/ou de TA diastolique ≥ 110 mm Hg
2. Protéinurie ≥ 3.5 g/L
3. Oligurie < 20 ml /H
4. Atteinte du système nerveux central (céphalées, phosphènes, acouphènes, hyper-réflexie, troubles cérébro-méningés, scotomes, diplopie...)
5. BEG ou une douleur en hypochondre droit persistante, nausées, vomissements
6. Œdème pulmonaire ou cyanose
7. Hémolyse (présence de schizocytes, haptoglobine $< 0,4$ g/l, LDH > 600 U/l ou bilirubine totale > 12 mg/l)
8. Thrombopénie < 100 G/L
9. Cytolyse hépatique (ASAT > 3 fois la normale)

Fœtaux

1. RCIU $< 3^{\text{ème}}$ percentile
2. Oligoamnios

1.2 Physiopathologie (4-20-43)

Les mécanismes de la prééclampsie sont les suivants :

La prééclampsie est caractérisée par la triade, hypertension artérielle, protéinurie et oedèmes après 20 semaines de gestation.

Le tableau clinique peut être dominé par une micro angiopathie modérée à sévère dans laquelle les organes cibles principaux sont le cerveau (éclampsie), le foie (hellp syndrom), ou le rein (endothéliose glomérulaire et protéinurie).

La prééclampsie survient uniquement en présence de placenta, même en l'absence de fœtus (môle hydatiforme) ou en cas de grossesse extra-utérine et s'estompe en post partum après l'expulsion du placenta.

Des travaux antérieurs suggèrent que les modifications pathologiques les plus précoces dans les prééclampsies survenant dans la circulation placentaire résulteraient d'une ischémie placentaire qui peut être considérée comme le stade 1 de la maladie. Dans le stade 2, le placenta ischémique sécrète des facteurs circulants qui provoquent une atteinte des cellules endothéliales chez la mère entraînant le syndrome clinique de prééclampsie. En effet, durant le développement placentaire normal, le cytotrophoblaste envahit les artérioles spiralées maternelles et les remodèle complètement pour former des vaisseaux à grande capacitance avec une faible résistance. Cette invasion endovasculaire du cytotrophoblaste implique le remplacement non seulement de l'endothélium, mais aussi de la tunique musculaire. Devant un défaut de placentation, il y a une invasion uniquement superficielle par le cytotrophoblaste des artérioles utérines spiralées conduisant à une perfusion placentaire réduite et à une insuffisance placentaire. Ainsi apparaît une maladie endothéliale généralisée (la prééclampsie) caractérisée par des lésions de l'endothélium via des métabolites toxiques (peroxydation incontrôlée des lipides, produits de dégradation placentaire...) d'où une activation placentaire, ce phénomène étant à l'origine d'une réactivité endothéliale anormale se caractérisant par :

- la production de fibronectine, d'endothéline et l'augmentation de la réactivité à l'angiotensine II

- la prolifération endothéliale, la production de monoxyde d'azote et le rapport prostacycline/thromboxane sont diminués alors que dans une grossesse normale il y a une importante production de prostacycline et de thromboxane. Ainsi le thromboxane

qui est un vasoconstricteur, va prédominer, ce qui va provoquer l'hypertension, l'hypovolémie relative et l'agrégation placentaire.

1.3 Les Facteurs de risques de prééclampsie

1.3.1 Facteurs génétiques (10-28-30)

Facteurs maternels : ce sont les antécédents familiaux de prééclampsie ou d'hypertension artérielle, de diabète. Il y aurait une transmission héréditaire du gène maternel qui se fait soit par le mode autosomique récessif, soit par le mode dominant avec pénétrance incomplète.

Facteurs paternels : le risque de prééclampsie lors d'une première grossesse est 10 à 20 fois supérieur aux grossesses ultérieures. En effet, la brève période d'exposition préalable au sperme du père est incriminée. Ce bénéfice est perdu chez les multipares qui changent de partenaire et deviennent ainsi à risque de récurrence. Nous notons également un risque de PE augmenté lorsque le partenaire actuel a lui-même conçu précédemment avec une femme ayant eu une PE.

1.3.2 Facteurs immunologiques (4-31)

Dans la majorité des cas le risque de prééclampsie diminue avec la parité, et lorsque la patiente garde le même partenaire. La grossesse provoque une réponse maternelle d'ordre immunitaire favorisant l'invasion trophoblastique. La prééclampsie résulterait du défaut partiel de cette tolérance favorisée par l'exposition préalable aux antigènes paternels du sperme. C'est à dire que les prééclampsies sont plus rares si les femmes ont eu des rapports sexuels fréquents avant la grossesse. Mais, ces rapports doivent être encore plus fréquents si les femmes utilisent une contraception mécanique ou chimique qui empêcherait ainsi le contact entre le sperme et l'endomètre. Le risque de prééclampsie est augmenté lors des inséminations artificielles avec donneur ou en cas de dons d'ovocytes. Cependant, lors d'une première prééclampsie, il peut y avoir des lésions artérielles irréversibles qui vont être majorées lors des grossesses ultérieures, ce qui explique une récurrence. Les couples avec prééclampsie présenteraient une ressemblance pour des molécules antigéniques du complexe majeur d'histocompatibilité. Ceci expliquerait pourquoi certaines femmes ne pourraient mettre en place une réaction protectrice. (27.29.30.32)

D'après SIBAI (27), il y a augmentation du risque de prééclampsie lors d'une première grossesse, de changement de partenaire entre deux grossesses, de rapports peu fréquents, d'intervalle long entre deux grossesses, d'utilisation de contraception mécanique et/ou chimique, d'insémination artificielle avec donneur, de dons d'ovocytes, de fécondation in vitro, de syndrome des ovaires polykystiques. En effet, toutes ces situations sont plus à risque d'immunisation.

Et il y a diminution du risque de prééclampsie pour (37):

- les avortements qu'ils soient spontanés ou pas, les grossesses menées à terme normo tendues, les multigestes avec le même partenaire, les rapports fréquents, les femmes ayant un antécédent de transfusion et les mariages consanguins.

1.3.3 Co-morbidités médicales (4-18-32):

- le diabète gestationnel insuliné et le diabète de type I (insulino-dépendant) préexistant à la grossesse multiplient le risque par 2 à 3 fois plus par rapport à la population générale, d'autant que l'équilibre du diabète en début de grossesse est précaire et que le diabète est ancien ou compliqué. En effet, l'insuline joue un rôle sur le ton vasculaire et la tension artérielle, elle stimule le système nerveux sympathique et induit une hypertrophie des muscles lisses vasculaires.

- l'obésité.

- l'hypertension artérielle chronique.

- la thrombophilie héréditaire serait significativement associée à la prééclampsie, association possible entre pré-éclampsie et mutation du facteur V Leiden et également entre prééclampsie et hyperhomocystéinémie maternelle, déficit en protéine S, en Anticorps anti-phospholipides. En effet l'existence d'une prédisposition anormale à développer des thromboses pourrait majorer l'hypercoagulabilité physiologique de la grossesse normale et favoriser ainsi la survenue de complications vasculaires obstétricales.

- les maladies auto-immunes telles que les maladies rhumatismales (Lupus Erythémateux Disséminé) sont responsables d'apparitions plus fréquentes de pré-éclampsies qui pourraient s'expliquer par la présence d'auto anticorps pouvant mettre en péril la fonction placentaire et ainsi être responsables d'une ischémie utéro-placentaire.

- la présence d'une maladie rénale sous-jacente.

- on note également le RCIU maternel (bas poids de naissance pour la maman) comme facteur de risque.

1.3.4 *Autres facteurs généraux (4-13-16-29-38):*

*Facteurs de risque majorant le risque de prééclampsie :

- l'âge maternel : les femmes ayant moins de 20 ans ou plus de 35 ans sont plus à risque.
- la primiparité : expliquée précédemment par le processus immunologique.
- les grossesses multiples : risque 2 à 4 fois plus important par rapport à la population générale, constituant à elles seules, un facteur de risque, puisque n'étant pas d'origine immunitaire.
- les femmes d'origine non caucasienne semblent également plus à risque de prééclampsie, qu'elles soient primipares ou multipares. Ce facteur de risque étant peut être dû à la forte prévalence d'hypertension artérielle préexistante chez ces femmes.
- le climat, en effet le nombre d'éclampsie semble augmenter à la saison des moussons, quand le temps est plus frais et humide avec une pression barométrique inférieure au reste de l'année. Cependant ce résultat n'est pas démontré pour la prééclampsie.
- les conditions socio-économiques : Il semblerait que les femmes qui travaillent sont plus stressées et donc plus à risque (deux fois plus).
- la môle hydatiforme et l'anasarque fœtal : le risque est multiplié par 10, en effet nous savons que seule la présence de placenta est nécessaire pour développer une PE.

*Le tabac, quant à lui, aurait un effet protecteur vis-à-vis de la prééclampsie :

En effet, sa fréquence est moins importante pour les femmes enceintes tabagiques chroniques, résultat prouvé seulement pour les primipares. Le mécanisme l'expliquant demeure encore inconnu (il semblerait que la nicotine inhibe la production de thromboxane A₂, vasoconstricteur, réduirait la production de prostacycline, vasodilatateur, et stimulerait l'agrégation plaquettaire). Cependant le risque d'avoir un enfant de petit poids est plus important chez ces mêmes femmes et nous savons que les risques liés au tabac sont supérieurs aux bénéfices de celui-ci.

1.4 **Facteurs de risques de récurrence de prééclampsie (20-22-25-26).**

C'est l'antécédent personnel de prééclampsie qui a probablement le poids le plus lourd dans le risque de récurrence d'ischémie utéro-placentaire, d'autant plus que celle-ci est survenue tôt pendant la première grossesse et qu'elle était sévère. En effet, leur risque est plus élevé que celui de développer une PE chez les nullipares (perinatal outcome...) De plus, lorsqu'une prééclampsie grave se produit pour la deuxième grossesse, le risque de récurrence pour la troisième grossesse sera d'autant plus élevé. Le

risque de récurrence est de 15 à 46% selon que la femme possède l'un de ces facteurs de risque : hypertension artérielle chronique, HELLP syndrome et HRP lors d'une grossesse antérieure, âge supérieur à 35 ans, diabète, changement de partenaire, intervalle de plus de 4 ans entre deux grossesses, antécédent d'enfant avec un RCIU. En effet, il a été décrit que le petit poids de naissance (3eme p) contribuait au risque de récurrence de PE (pouvant le doubler), d'autant plus, qu'elle-même, peut être responsable de RCIU. Ainsi, la sévérité du RCIU peut être témoin du degré de sévérité de la PE.

La responsabilité purement maternelle n'est probablement pas impliquée, à elle seule, dans la prééclampsie. Le rôle du fœtus peut être aussi important que celui de la mère. On sait également que des gènes paternels présents chez le fœtus peuvent contribuer considérablement au risque de prééclampsie. Cependant, deux mécanismes s'opposent, le remplacement du père peut diminuer la contribution de gènes paternels responsables du risque de prééclampsie, mais le fait de changer de partenaire peut recréer une réponse immunitaire et donc causer une nouvelle prééclampsie. Des explications alternatives mais moins probables sont des expositions environnementales persistantes ou des infections transmises par l'homme telles que chlamydiae pneumoniae. Ce germe transmis sexuellement, a été retrouvé dans les parois cellulaires des vaisseaux sanguins du placenta pouvant être lié à un rétrécissement de ceux ci et donc à la prééclampsie.

2 Les complications.

2.1 Les complications à court terme (20-46)

2.1.1 L'éclampsie :

Elle se caractérise par la survenue, chez une femme enceinte atteinte de prééclampsie, de convulsions et/ou de troubles de la conscience ne pouvant être rapportés à une autre cause neurologique telle que l'épilepsie.

Les prodromes sont : les céphalées (augmentation de la pression de perfusion cérébrale), douleurs épigastriques, troubles visuels, réflexes ostéo-tendineux vifs et/ou polykinétiques.

Ses complications, justifiant une césarienne en urgence, sont :

- maternelles : asphyxie, OAP, hémorragie cérébro-méningée, arrêt cardiaque, ischémie glomérulaire voire le décès de la patiente (2.2%).
- fœtales : souffrance fœtale aigue pouvant aller jusqu'à la mort fœtale in utéro.

Cette pathologie pouvant survenir dans 30% des cas en post partum, il faut être très vigilant, même après la délivrance. En effet, les facteurs immuns et de dégradation sont encore présents dans la circulation maternelle.

Le traitement se caractérise par l'administration de sulfate de magnésium qui est un anti-hypertenseur central et qui va agir en bloquant les canaux calciques et sodiques des cellules excitables et va donc entraîner une vasodilatation (diminution de l'endothéline et du thromboxane) et donc une diminution de la pression de perfusion cérébrale. Ce traitement doit être utilisé avec précaution et sous haute surveillance puisqu'un surdosage chez la patiente peut être responsable d'un arrêt cardiaque.

Cependant, à la phase aigue de la crise d'éclampsie, le valium (benzodiazépine), qui est un anti convulsivant, sera préférentiellement utilisé.

2.1.2 L'hématome rétro placentaire

Il se caractérise par un hématome situé sous la plaque basale du placenta interrompant la circulation materno-fœtale, il en résulte donc des troubles hémodynamiques pouvant aller jusqu'à la CIVD, la souffrance fœtale aigue voire le décès de la mère et/ou du fœtus (25-30% des cas). C'est donc une urgence materno-fœtale. La conduite à tenir dépendra de l'état maternel et fœtal : si l'enfant est vivant, une césarienne en urgence sera réalisée, si l'enfant est décédé, la décision de tentative de voie basse dépendra du risque maternel et des conditions locales.

Les signes cliniques sont :

Une douleur abdominale intense et brutale en coup de poignard, des métrorragies noirâtres, peu abondantes, un utérus dur, « de bois ». La fréquence est de 0.5% des grossesses, avec 3 à 5 % des prééclampsies.

Les facteurs de risques sont :

- l'âge maternel (<20 ans ou >30 ans).
- la parité (>3e pare).
- l'antécédent d'hématome rétro placentaire.
- l'HTA chronique, la prééclampsie.
- les grossesses multiples.
- la rupture prématurée des membranes.

2.1.3 *Le HELLP syndrome*

La prééclampsie se complique du HELLP syndrome dans 2 à 12% des cas, celui-ci peut apparaître en post partum dans 30% des cas.

Son diagnostic repose sur le trépied biologique qui comporte la coexistence de l'anémie hémolytique, de l'élévation des enzymes hépatiques et de la thrombopénie. C'est un reflet de la micro angiopathie thrombotique, il menace la mère et l'enfant. La complication la plus redoutée pour la mère étant l'hématome sous capsulaire du foie, une surveillance échographique étroite doit donc être mise en place.

Son traitement consiste en l'interruption de la grossesse. Cependant, d'après S.A. KARUMANCHI et C.LAM, les corticostéroïdes permettraient de réduire la morbidité maternelle (élévation des plaquettes) mais leur efficacité n'est pas encore prouvée sur le plan scientifique et les diverses modalités pratiques restent à évaluer en termes d'efficacité et de tolérance.

Souvent il peut être associé à une CIVD, c'est pourquoi, il est important de corriger aussi les troubles de l'hémostase.

2.1.4 *La CIVD*

La coagulation intra vasculaire disséminée se caractérise par une diffusion anormale d'un processus de coagulation destiné à rester localisé. Il y a effondrement des facteurs de coagulation, du fibrinogène (< à 1g/l), des plaquettes (< à 5000 /mm³) et apparition des complexes solubles, PDF et D-dimères.

2.2 Les complications fœtales

Les complications fœtales sont caractérisées par la souffrance fœtale aigue et la mort fœtale in utéro. On retrouve également une prématurité induite en cas de complication ou de non contrôle de la pré éclampsie.

2.3 Les complications à moyen et long terme

On note que 25% des femmes développeront une HTA chronique. Elles seront également plus susceptibles de présenter des accidents cardio vasculaires tels que l'œdème aigue du poumon. Ces complications nécessitent ainsi une surveillance rapprochée par le médecin traitant suite à l'accouchement jusqu'à la normalisation de la situation.

3 Les moyens de diagnostic complémentaires: (2-4-9-14-35-36-42)

Les examens para cliniques peuvent également nous orienter dans notre diagnostic et notre conduite à tenir.

3.1 Les examens para cliniques

3.1.1 Le Bilan électrolytique:

Les éléments principaux sont :

- L'uricémie :

L'hyper uricémie supérieure à $350\mu\text{mol/L}$ est un reflet de l'hyper volémie.

- La créatinine sérique :

C'est un témoin des perturbations de la filtration glomérulaire lorsqu'elle dépasse $70\mu\text{mol/L}$. L'hypercréatininémie est un signe de gravité de la prééclampsie sévère.

- La calciurie

L'excrétion urinaire de calcium tend à être basse, inférieure à 100mg par jour (2.5mmol/L) lors d'une prééclampsie.

3.1.2 L'alpha foeto protéine et l'HCG

Ils font partie du dépistage de la trisomie 21. Certaines peuvent être élevés chez certaines patientes qui présenteront une complication vasculaire. Ces deux marqueurs seraient le reflet précoce d'un dysfonctionnement placentaire mais ces examens

possèdent une faible valeur prédictive négative ce qui rend leur utilisation en dépistage inutile. De plus, ces marqueurs sont prélevés trop tard au cours de la grossesse pour envisager un éventuel traitement préventif. Cependant, ayant une bonne valeur prédictive positive, s'ils sont augmentés, cette augmentation peut faire discuter la mise en place d'une surveillance rapprochée des patientes.

3.2 L'échographie et le doppler

C'est un moyen non invasif nous permettant de dépister un retard de croissance ainsi qu'un oligoamnios pouvant être reliés à une prééclampsie.

Le bien être fœtal peut être apprécié par la vélocimétrie doppler (44-46), technique d'investigation la plus récente pour l'étude hémodynamique de la circulation foeto-placentaire, reproductible, non invasive et de faible coût. Suivant les sites vasculaires explorés, elle fournit des informations à la fois étiologiques et pronostiques devant un RCIU.

Tout d'abord les dopplers des artères utérines permettent d'évaluer la perfusion utéro-placentaire. En cas de défaut de perfusion placentaire le spectre doppler des artères utérines s'altère. Le doppler utérin possède une valeur prédictive positive de 20 à 54 % et une bonne valeur prédictive négative de 84 à 88 %. La normalité peut donc être rassurante pour le clinicien.

En complément on peut réaliser le doppler artériel ombilical qui est le site vasculaire principal d'étude en cas de suspicion de RCIU. Le spectre obtenu est de type basse résistance. Le flux diastolique ombilical est directement corrélé à la résistance placentaire. Son étude permet d'apprécier une souffrance fœtale grave avec acidose ou hypoxie. Un doppler ombilical pathologique est significativement associé à la survenue d'un RCIU (valeur prédictive positive de 80 à 90 %) et est un marqueur fiable de souffrance fœtale chronique. En cas de RCIU, un indice doppler pathologique est associé à une augmentation significative de la morbidité et mortalité périnatale.

Enfin, le doppler cérébral, qui est l'exploration des vaisseaux cérébraux. Il peut être considéré actuellement, dans les cas de RCIU avec altération du doppler ombilical, comme un des meilleurs critères de surveillance et d'évaluation du bien être fœtal au même titre que l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal, la quantification des mouvements actifs fœtaux et la quantité de liquide amniotique. En cas d'hypoxie fœtale chronique, le fœtus préserve l'irrigation de ses organes « nobles » et prioritairement de

son cerveau. Un doppler cérébral pathologique est prédictif d'une hypoxie fœtale aiguë, à court terme précédant parfois de très peu la mort fœtale in utero.

Le doppler veineux au canal d'arantius est un élément intéressant mais en cours d'évaluation car les anomalies du flux apparaissent plusieurs jours après la redistribution des flux.

4 Le traitement (2-9)

4.1 Le traitement symptomatologique:

Devant l'apparition d'une prééclampsie, la décision immédiate consiste le plus souvent en une hospitalisation:

4.1.1 Le repos:

Le repos entraîne plus facilement une diminution de la tension artérielle. La position en décubitus latéral gauche favorise le flux sanguin maternel et donc, fœtal.

4.1.2 Les thérapeutiques hypotensives et vasodilatatrices:

Les bêta-bloquant, antagonistes des récepteurs bêta adrénergiques, agissent au niveau cardiaque (bêta1) et extra-cardiaque (bêta 2). Parmi ceux ci on retrouve le TRANDATE® ou Labétalol ayant un effet bêta et alpha bloquant, à utiliser en perfusion. Cependant, il faudra être vigilant lors de l'utilisation de celui-ci pendant la grossesse ou l'allaitement car il peut être responsable de bradycardies et d'hypoglycémies fœtales et néonatale. Ils sont préférentiellement utilisés, avec les alpha bloquants, en association avec le sulfate de magnésium, et ce, trente minutes après l'administration de celui-ci.

Les inhibiteurs calciques, tels que le LOXEN® ou Nicardipine et l'ADALATE® ou Nifédipine, agissent en bloquant le canal calcique lent et entraînent donc une vasodilatation artérielle. Ils peuvent être utilisés en perfusion ou par voie orale mais sont contre indiqués en association avec le sulfate de magnésium.

Les alphas bloquants, tels que l'EUPRESSYL® ou l'Urapidil et le NEPRESSOL® ou Hydralazine, vasodilatateurs d'action périphérique sur les muscles lisses notamment des artérioles, sans action sur le débit sanguin utérin. Ils ne peuvent être utilisés qu'en perfusion.

Les antis hypertenseurs centraux, tel que l'ALDOMET® ou alpha métyldopa et le CATAPRESSAN® ou Clonidine (antagonistes des récepteurs alpha 2 adrénergiques des centres bulbaires) agissent en diminuant le tonus sympathique périphérique. L'ALDOMET® ne s'utilise que par voie orale alors que le CATAPRESSAN® peut, également, être utilisé en perfusion.

Le sulfate de magnésium, il est utilisé pour son effet anti-convulsif et tocolytique mais a un léger effet vasodilatateur. Il n'a pas d'influence sur le fœtus cependant une étude récente menée par les Professeurs Marpeau et Marret montre qu'il aurait des effets bénéfiques sur la morbidité neurologique à deux ans de l'enfant, né avant 33 semaines. Si les doses thérapeutiques sont dépassées alors il peut entraîner une dépression respiratoire et cardio-vasculaire chez la maman. Cependant, le seul traitement reste la délivrance.

Les diurétiques, dans la prééclampsie, les diurétiques vont diminuer le volume circulant et ainsi diminuer la perfusion placentaire. Ils sont donc contre-indiqués pendant la grossesse

4.1.3 Les régimes:

La restriction sodique avec le régime sans sel n'est pas efficace dans le traitement de l'hypertension due à la grossesse car cela va entraîner une diminution du volume circulant. Donc, il faut recommander un régime normo sodé.

4.2 Le traitement prophylactique

La prévention de la récurrence passe avant tout par la surveillance des patientes.

Il faut une surveillance rapprochée surtout au cours du dernier trimestre de grossesse, s'il y a des facteurs de risque.

Pour la mère:

- examen des urines (albuminurie).
- contrôle de la tension artérielle.
- courbe de poids de la patiente (reflet des œdèmes).
- surveillance des signes biologiques.

Pour le foetus:

- surveillance échographique (pour dépister un RCIU).
- la vélocimétrie doppler.
- enregistrement cardiographique, pour dépister une éventuelle souffrance foetale.

4.3 Le traitement curatif

Le seul traitement de la prééclampsie est l'interruption de la grossesse.

5 Essais de prévention (4-9-23)

5.1 L'aspirine (12):

La prévention, pour le moment, n'est pas applicable chez la primipare. Elle semble utile chez la multipare ayant un ou plusieurs antécédents de prééclampsies. Elle se fait par l'aspirine à dose anti-aggrégantes (de 60 à 150mg/j) à partir de 8 SA et jusqu'à environ 35SA. Cependant, on ne dispose d'aucune donnée pour recommander l'administration d'aspirine à titre prophylactique, bien qu'un tel traitement puisse réduire le taux de pré-éclampsie.

5.2 La supplémentation en calcium

La supplémentation en calcium entraîne une baisse significative des tensions artérielles. Cette baisse est dose dépendante. La prise quotidienne de 2g de calcium, lors de la première grossesse chez les adolescentes, diminue de 27,9 à 4,1% la fréquence des prééclampsies.

5.3 L'héparine

L'utilisation de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), a débuté dans les années 1980-1985, dans le but de retarder l'évolution de la prééclampsie déjà installée. En effet, depuis l'intérêt porté à l'origine thrombotique éventuelle de nombreuses pathologies de la grossesse, l'héparine a été utilisée de manière prophylactique. La découverte d'une thrombophilie thrombotique (SAPL par exemple) sous-jacente chez une patiente aux antécédents de prééclampsie, peut être une indication de traitement (5,32). En effet, ces patientes ont un risque augmenté de PE par rapport aux patientes sans thrombophilie.

5.4 Nouvelles approches en perspective

Une approche associant des facteurs plasmatiques a été publiée en 2006. Dans le groupe pré-éclampsie, en comparaison aux témoins, le doppler des artères utérines et les taux plasmatiques de PPAP-A (pregnancy associated plasma protein A), béta HCG libre, activine A et inhibine A (peptides) étaient augmentés significativement. La combinaison de ces différents facteurs permet de détecter de 75 à 92% des patientes qui développeront une prééclampsie pour un taux de faux positif de 5 à 10%. De plus, une autre molécule a été testée, la PP-13, protéine d'origine placentaire impliquée dans la physiopathologie de l'implantation, en particulier dans les modifications des artères utérines. Cette approche permettrait de détecter 90% des PE avant 34SA pour un taux de faux positif de 6% et pourrait éventuellement permettre d'instaurer un traitement. Cependant l'efficacité d'un traitement mis en place sur ces arguments devra être validée. En ce qui concerne les Vitamines C, E et Héparines de bas poids moléculaires, les études sont encore en cours donc aucune conclusion n'est encore possible.

Vers un nouveau test de dépistage (21) :

L'avancée la plus importante dans la compréhension du dysfonctionnement endothélial reste néanmoins celui de la mise en évidence d'une augmentation de la production de sFLT-1 placentaire au cours de la prééclampsie. Le sFLT-1 inhibe l'action du VEGF et du PIGF, puissants vasodilatateurs, en se liant dans la circulation à ces deux molécules. Ces anomalies biologiques apparaissent 5 à 6 semaines avant la survenue de signes de prééclampsie. La diminution de la fraction filtrée de PIGF par le rein, recueillie dans les urines constitue désormais un test potentiel prédictif de la survenue ultérieure de pré-éclampsie.

Le facteur placentaire antiangiogénique sFLT-1 joue un rôle majeur dans le dysfonctionnement endothélial. La mise en évidence de ce nouveau mécanisme physiopathologique pourrait avoir des conséquences aussi bien sur le plan du dépistage de la maladie que sur le plan thérapeutique. Le développement d'un dosage urinaire de PIGF pourrait devenir un test de dépistage précoce de la survenue de la prééclampsie chez les patientes à risques. La restauration par des agents pharmacologiques des concentrations circulantes de PIGF et de VEGF pourrait par ailleurs corriger le dysfonctionnement et les manifestations cliniques de la prééclampsie. Il est important

de rappeler à cet égard que le prolongement de seulement quelques semaines de la grossesse permet de réduire considérablement la morbi-mortalité fœtale.

6 Lésions anatomopathologiques des placentas de pré-éclampsie (4)

La prééclampsie a fait l'objet d'études anatomopathologiques placentaires, ce qui, en association avec les notions admises de physiopathologie, a permis de définir un certain nombre de groupes de lésions anatomopathologiques. Pour décrire ces lésions, la classification de Salafia et al (4.6), réalisée à partir de deux études, aboutit à trois groupes de lésions élémentaires qui apparaissent statistiquement corrélées à la prééclampsie. Dans ces études, toute lésion macroscopique a été contrôlée par l'examen microscopique, et les placentas ont été comparés à des placentas de même terme sans pré-éclampsie. Ces groupes sont:

- les lésions vasculaires utéro-placentaires et les lésions villositaires en découlant.
- les lésions liées à un trouble de la coagulation.
- les lésions inflammatoires chroniques.

L'examen placentaire permet donc de juger, d'une part, de l'importance des lésions par rapport à la galette placentaire, et, d'autre part, de l'insuffisance placentaire. Cependant, n'oublions pas que les lésions placentaires ne sont pas spécifiques une par une de la prééclampsie mais que leur association en est évocatrice.

7 Bilan et suivi après une prééclampsie

Chaque patiente doit être revue à la 6ème semaine du post partum et si des troubles persistent, elle est revue à 3 mois du post partum. Cette consultation permet de juger s'il s'agit d'une maladie spécifique de la grossesse (qui aura donc disparu) ou d'une affection chronique qui nécessite une prise en charge plus approfondie.

L'ETUDE

Méthodologie

1.1 But de l'étude

Cette étude a pour objectif de déterminer les facteurs de risques spécifiques de la récurrence de la prééclampsie afin d'adapter une prise en charge spécifique et personnalisée à ces patientes et ainsi déterminer des moyens de prévention efficaces contre sa récurrence.

Notre travail s'est appuyé sur une étude rétrospective cas-témoins multicentrique en maternités de niveau III, et réalisée à la clinique gynécologique et obstétricale du CHU de Rouen ainsi qu'au centre hospitalier Flaubert au Havre (nouvellement fusionné avec l'hôpital Monod sous le nom de pavillon femme-mère et enfant à Montivilliers) sur une période de 20 ans (1988 à 2008).

1.2 Population ciblée

Il s'agit d'une étude comparative nécessitant deux groupes de population : un groupe témoin et un groupe d'étude. Les deux groupes sont constitués de patientes ayant eu une prééclampsie à leur première grossesse.

- 1) Le groupe témoin est constitué de patientes ayant eu une ou des grossesses normales par la suite, appelé non récurrence
- 2) Le groupe d'étude est constitué de patientes ayant eu de nouveau une prééclampsie, appelé récurrence

Critères d'inclusion du groupe témoin :

Patientes n'ayant présenté qu'une seule prééclampsie durant leurs grossesses.

La prééclampsie, quelque soit son type, doit s'être produite pendant la grossesse, le travail ou le post partum.

Les patientes ayant eu une HTA gravidique à la seconde grossesse, sont volontairement incluses dans ce groupe. En effet, la prise en charge et les thérapeutiques étant différentes de la prééclampsie, nous avons préféré l'exclure du groupe récurrence.

Les patientes devront présenter une parité quasiment similaire à celle des cas.

Critères d'inclusion du groupe d'étude :

Patientes ayant présenté au moins deux prééclampsies durant ses grossesses. La prééclampsie, quelque soit son type, doit s'être produite pendant la grossesse, le travail ou le post partum.

Critère(s) d'exclusion des deux groupes :

Les grossesses multiples est l'unique critère d'exclusion.

1.3 Démarche

Le recensement de la population a été effectué de manière rétrospective. Un premier tri informatique nous a permis d'obtenir les dossiers de patientes ayant eu une prééclampsie en tant que primipare pour la période du 1^{er} janvier 1988 au 31 décembre 2008. Nous n'avons pas pu inclure les patientes ayant présenté une deuxième grossesse en 2009 car il fallait un temps nécessaire prenant en compte la grossesse, l'accouchement, le post partum à court et long terme et la rédaction du compte rendu d'hospitalisation. Dans la sélection des dossiers, nous ne pouvons inclure l'année 2000, au CHU de Rouen, correspondant à une année vierge par rapport aux codages informatiques au sein de l'établissement. Nous avons consulté 310 dossiers au total. Un deuxième tri manuel a dû être effectué permettant d'identifier les patientes ayant eu une seconde grossesse et les caractéristique de celle-ci.

Notre étude a démarré début juin 2009 pour se terminer le 20 décembre 2009.

Nous avons eu 25% de pertes pour les raisons suivantes : une seule grossesse était présente dans le dossier, grossesses multiples, absence de compte rendu d'échographie dans le dossier, mauvais codage avec albuminurie négative ou absence d'hypertension artérielle, dossiers introuvables.

Au total nous avons obtenu une population de 233 patientes dont 162(70%) n'ayant eu qu'une prééclampsie et 71(30%) ayant récidivé leur prééclampsie soit 1 cas pour 2.25 témoins

1.4 Critères étudiés

Les critères ont été relevés par la lecture du dossier médical à l'aide d'une grille, nous permettant d'obtenir le déroulement de la grossesse, de l'accouchement et le séjour post-natal de la patiente et du nouveau né.

1.4.1 Le profil de la population

Pour établir le profil général de la population, nous nous sommes intéressées particulièrement à :

- l'origine ethnique de ces patientes, pouvant concourir au risque de récurrence de prééclampsie.

- les addictions (tabac exprimé en nombre de cigarettes par jour, alcool et/ou drogues).

- les antécédents médicaux pris en compte sont ceux pouvant être des facteurs de risques de prééclampsie et de récurrence de celle-ci : une HTA préexistante aiguë ou chronique, traitée ou non, une maladie auto-immune, des antécédents de maladies thrombophiliques ou accidents thromboemboliques, une obésité, un diabète gestationnel insuliné ou non ; un diabète de type I, une pathologie rénale ou endocrinienne.

- les antécédents familiaux, pouvant être facteurs de risques de récurrence recherchés : HTA gravidique, diabète gestationnel, PE, HRP, Hellp Syndrom, obésité, maladie thrombophilique ou accidents thrombo-emboliques et pathologies rénales ou endocriniennes.

- pour les multipares, nous avons étudié les antécédents obstétricaux à la recherche d'un ou de plusieurs antécédents de RCIU sévère, de PE, d'éclampsie, d'HTA gravidique, d'HRP, de Hellp Syndrom, de MFIU après 22 SA, d'accident thromboembolique, de fausses couches spontanées précoces ou tardives et d'IVG ainsi que de GEU.

Nous avons dans un premier temps recherché dans chaque groupe les caractéristiques de la première grossesse (obligatoirement marquée par une PE), qui pourrait expliquer la survenue d'une récurrence de PE.

Puis dans un second temps nous avons recherché si les profils des patientes différaient au début de la 2ème grossesse par rapport au début de la 1ère grossesse marquée par une PE, ces changements pouvant être à l'origine d'une récurrence de PE

Enfin nous avons étudié le déroulement de la deuxième grossesse pour évaluer les caractéristiques de la récurrence lorsque celle-ci était présente.

Les critères d'étude de chaque grossesse sont les suivants :

- l'âge de la patiente en début de grossesse en prenant comme facteurs de risque un âge inférieur à 20 ans ou supérieur à 35 ans.
- la parité et la gestité avec recherche de changement de conjoint entre les deux grossesses étudiées ainsi que la situation matrimoniale de chaque patiente.
- l'exercice d'une profession pouvant être un facteur de risque.
- la taille et le poids avant la grossesse, l'indice de masse corporelle, ainsi que la prise de poids pendant grossesse.
- la notion de grossesse (pour les deux grossesses) obtenue spontanément ou issue d'assistance médicale à la procréation.
- les marqueurs sériques de la trisomie 21 nous ont également intéressés. Cependant, étant peu retranscrits dans les dossiers médicaux, leur étude a été délicate.

1.4.2 La pathologie maternelle

Nous nous sommes intéressés aux éléments suivants :

- Le type de pathologie qui a touché la patiente et la survenue de complications maternelles suite à cela:

HTA gravidique pouvant se compliquer par une prééclampsie

Diabète gestationnel, facteur de risque de développer une prééclampsie.

- les complications de la prééclampsie, elle-même, ont ensuite été développées:

Cliniques: éclampsie, HRP, insuffisance rénale, accident thrombo-embolique tel que l'OAP.

Biologiques : recherche d'un HELLP syndrom

- Le traitement maternel mis en place : anti hypertenseur, sulfate de magnésium, anticoagulant en anté ou post partum.

1.4.3 La surveillance et la prise en charge fœtale.

Les complications fœtales ont également été recherchées, à type de RCIU vasculaires et de MFIU.

Sur la dernière échographie réalisée avant l'extraction, nous avons relevé des éléments intéressants :

- l'estimation de poids fœtal selon la formule calculée par l'échographiste et classement de chaque fœtus en fonction de sa croissance (Macrosomie suspectée (supérieure au 90^ep), croissance normale (entre le 10^e et 90^ep), RCIU modéré (entre le 3^e et le 10^ep) et RCIU sévère (inférieur au 3^ep)).

- le doppler ombilical: valeur de l'index de résistance et classement en doppler normal, résistant, avec un reverse flow ou nul.

- le doppler cérébral: valeur de l'index de résistance et classement en doppler normal ou vasodilaté.

- le doppler du canal d'arantius, lorsqu'il était réalisé : valeur de l'index de résistance classé en doppler normal ou pathologique.

- nous avons également recherché dans les échographies la réalisation des doppler des artères utérines en prenant en compte la valeur de l'index de résistance de chacune des artères et en constituant trois classes: normales, résistances ou résistantes avec notch.

- la quantité de liquide était également renseignée à la recherche d'une complication de type oligo ou anamnios.

- nous avons précisé l'existence d'une corticothérapie anténatale complète ou pas.

1.4.4 L'accouchement

Dans cette partie sont repris :

- l'issue de la grossesse : FCS, FCT, IMG, MFIU, décès périnatal.

- le terme de la naissance, le mode d'accouchement (césarienne ou voie basse) et le motif de l'extraction en cas de césarienne.

- les traitements reçus en post partum tels que : des antihypertenseurs, du sulfate de magnésium ou des anticoagulants ainsi que leur durée.

Nous avons également recherché la réalisation de bilans étiologiques: à la recherche d'anomalies immunologiques, thrombophiliques et néphrologiques ainsi que les résultats de l'examen d'anatomopathologie du placenta si ceux-ci ont été réalisés.

- l'état de l'enfant à la naissance : poids de l'enfant (classement d'après les courbes de Leroy et Lefort établies en 1963, en nouveau né macrosome, eutrophe, hypotrophe, hypotrophe sévère.), adaptation à la vie extra-utérine (état du nouveau né à la naissance -vivant ou décédé-, score d'apgar à 1, 5 et 10 minutes, pH et lactates réalisé sur le prélèvement de sang artériel au cordon, le transfert du nouveau-né en unité de soins (unité kangourou, néonatalogie, soins intensifs ou réanimation néonatale).

1.4.5 Les suites de couches

L'état de la mère et celui de l'enfant à la sortie de la maternité ont été cotés afin d'évaluer le retentissement de cette pathologie à court terme.

Nous avons rencontré les mêmes soucis que pour les échographies concernant le recensement de ces données.

1.4.6 Evènements survenus entre les deux grossesses

Avant de débiter l'étude de la deuxième grossesse de la patiente, nous avons cherché à savoir si la patiente avait eu un traitement avant de débiter sa grossesse ou pendant celle-ci en prévention d'une récurrence de prééclampsie : aspirine, folates, calcium, vitamine D, anticoagulants, corticoïdes, anti hypertenseurs suite à une HTA chronique perdurant depuis la 1^{ère} grossesse.

1.4.7 Caractéristiques ayant pu différer entre les deux grossesses

Nous avons recueilli ces informations et avons évalué la différence pour :

- la catégorie socioprofessionnelle.
- le poids et donc l'indice de masse corporelle.
- l'âge.
- le type de grossesse, spontanée ou assistée.
- la parité ou gestité si la femme a eu d'autres grossesses entre deux.
- la présence d'une pathologie ayant apparu après la première grossesse.
- le conjoint.

1.5 Méthode d'analyse

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel stata 7.0 (stata Corporation, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas, USA).

Les tests statistiques utilisés sont le test de Student pour comparer des variables quantitatives, qui suivent une loi normale, avec une variable qualitative, pour les variables ne suivant pas une loi normale nous avons utilisé les tests de Mann et Whitney ou de Kwallis. Le test du chi 2 a été utilisé pour comparer des variables qualitatives (ou le test de Fisher lorsque les effectifs étaient trop faibles).

La probabilité (p) est significative pour une valeur inférieure à 0,05 ($p \leq 0,05$).

2. Résultats

Dans notre étude, nous avons obtenu une population de 233 patientes dont 162(70%) n'ayant eu qu'une prééclampsie (témoins) et 71(30%) ayant récidivé leur prééclampsie (cas) soit 1 cas pour 2.25 témoins.

La première partie permet de déterminer les facteurs de risques de PE et de déduire si la population est homogène avant les deux grossesses étudiées, elle étudie les antécédents de la patiente ainsi que le profil de celle-ci au début de la première grossesse.

La deuxième partie met en évidence les facteurs de risque spécifiques de récurrence de PE en étudiant le déroulement de la première grossesse, l'intervalle entre les deux grossesses et les profils des patientes au début de la 2eme grossesse pouvant être différents par rapport au début de leur 1ere grossesse marquée par une PE.

2.1 Facteurs de risques de PE

Cette première partie va nous permettre de déterminer les facteurs de risques de PE et donc d'évaluer les différences, déjà présentes entre les deux groupes, avant les deux grossesses étudiées.

2.1.1 Antécédents familiaux :

| | Non récidive N=162 n (%) | Récidive N=71 n (%) | p |
|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------|
| HTA chronique | 51(31.4) | 25(35.2) | 0.576 |
| Diabète ID | 43(26.54) | 17(24.94) | 0.676 |
| HTA gravidique | 2(1.23) | 1(1.41) | 1 |
| Obésité | 11(6.79) | 4(5.63) | 1 |
| Maladie Thrombo-embolique | 9(5.56) | 2(2.82) | 0.511 |
| Pathologie endocrinienne | 0 | 1(1.41) | 0.305 |
| PE modérée | 1(0.62) | 0 | 1 |
| PE sévère | 0 | 2(2.82) | 0.092 |
| Hellp syndrome | 1(0.62) | 0 | 1 |
| Diabète gestationnel | 1(0.62) | 1(1.41) | 1 |

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive.

Nous remarquons qu'il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les antécédents familiaux.

2.1.2 Antécédents médicaux maternels :

| | Non récidive N=162 n (%) | Récidive N=71 n (%) | p |
|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------|
| Diabète ID | 2(1.23) | 1(1.4) | 1 |
| Accidents | 7(4.32) | 0 | 0.104 |
| Thrombo-emboliques | | | |
| Maladie auto-immune | 4(2.47) | 3(4.23) | 0.438 |
| HTA aiguë | 5(3.09) | 0 | 0.326 |
| HTA chronique | 7(4.32) | 10(14.08) | 0.008 |
| Pathologie rénale | 4(2.47) | 2(2.82) | 1 |
| Pathologie endocrinienne | 9(5.56) | 2(2.81) | 0.511 |
| Autres pathologies recensées: | | | |
| Cardiopathies | 3(1.85) | 4(5.63) | 0.204 |
| ATCD gynécologiques | 5(3.09) | 1(1.41) | 0.670 |
| Hémoglobinopathies | 0 | 2(2.82) | 0.09 |
| Pathologie allergiques | 3(1.85) | 1(1.41) | 0.231 |
| Maladie de chron | 1(0.62) | 0 | 1 |
| Maladies neurologiques | 4(2.47) | 1(1.41) | 1 |

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive.

Nous remarquons qu'il y a une différence significative, entre les deux groupes, en ce qui concerne les antécédents personnels d'HTA chronique. En effet, il y a plus de patiente ayant une HTA chronique dans le groupe récidive.

Les autres antécédents personnels ne montrent, quant à eux, aucune différence.

2.1.3 Antécédents obstétricaux :

| | Non récidive N=162 n (%) | Récidive N=71 n (%) | p |
|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|----------|
| FCS | 26(16.05) | 10(14.08) | 0.702 |
| FCT | 1(0.62) | 1(1.41) | 0.518 |
| IVG | 12(7.41) | 5(7.04) | 1 |
| HRP | 3(1.85) | 1(1.41) | 1 |
| RCIU vasculaire | 4(2.47) | 3(4.23) | 0.438 |
| MFIU | 2(1.23) | 3(4.23) | 0.167 |
| HTA gravidique | 4(2.47) | 2(2.82) | 1 |
| Grossesse normale | 5(3.09) | 6(8.45) | 0.095 |
| Diabète gestationnel | 1(0.62) | 0 | 1 |
| PE modérée | 1(0.62) | 0 | 1 |
| PE sévère | 2(1.23) | 1(1.41) | 1 |

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive.

Nous remarquons qu'il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les antécédents obstétricaux.

2.1.4 Caractéristiques de la première grossesse :

| PROFIL DE LA POPULATION | Non récidive N=162 n (%) | Récidive N=71 n (%) | p |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| IMC : | | | |
| Maigre | 38(25) | 14(20.9) | 0.511 |
| Normal | 70(43.42) | 22(34.33) | 0.207 |
| Surpoids | 25(16.45) | 16(23.88) | 0.194 |
| Obèse | 14(9.21) | 7(10.45) | 0.774 |
| Obésité sévère | 7(4.61) | 4(5.97) | 0.740 |
| Obésité morbide | 2(1.32) | 3(4.48) | 0.169 |
| Poids en début de grossesse (moyenne +DS) | 64.25+- 15.15 | 69.27+- 17.91 | 0.0202 |
| Médiane [min ; max] | 60[43 ; 115] | 64[47 ; 130] | |
| Prise de poids (en Kg) | 13.72+-6.17 | 13.86+-6.51 | 0.8876 |
| Moyenne et DS | | | |
| Médiane [max ; min] | 13 [0 ; 33] | 15[-2 ; 32] | |
| Femme active | 107(66.05%) | 43(60.56%) | 0.421 |
| Femme d'origine non caucasienne | 23(14.20%) | 15(21.13%) | 0.188 |
| Lien de parenté (mariage consanguins) | 3(1.85%) | 0 | 0.555 |
| Age (années) moyen et DS | 26.69 (4.32) | 26.46 (4.83) | 0.3579 |
| Médiane [min ; max] | 26.5 [17;39] | 26 [19 ; 39] | |
| Age >35ans | 8(4.94) | 7(9.86) | 0.159 |
| Age <20ans | 13(8.02) | 10(14.08) | 0.153 |
| Primipares | 149(91.98%) | 61(85.91%) | 0.119 |
| Deuxième pare | 7(4.32) | 4(5.63) | 0.740 |
| Troisième pare | 4(2.46) | 4(5.63) | 0.251 |
| Quatrième pare | 2(1.23) | 2(2.82) | 0.587 |
| Nouveau conjoint | 2(1.23%) | 4(5.63%) | 0.157 |
| Fumeuses | 30(18.5) | 17(23.9) | 0.666 |
| 0-5cig/j | 4(2.64) | 2(2.82) | 0.592 |
| 6-10cig/j | 10(6.17) | 4(5.63) | 0.569 |
| >10/j | 16(9.88) | 11(15.49) | 0.218 |

Nous n'observons pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'IMC, cependant il existe une différence significative en ce qui concerne le poids en début de grossesse.

Nous remarquons que, pour les IMC correspondant aux groupes maigre et normal, le groupe témoin est majoritaire et que la situation s'inverse pour les IMC correspondant aux groupes surpoids, obésité, obésité sévère et obésité morbide.

La prise de poids, pendant la grossesse, est quasiment similaire dans les deux groupes.

La population de notre étude a en moyenne 26.69 ans pour le groupe non récidive et 26.46 ans pour le groupe récidive.

Il n'existe aucune différence significative entre les moyennes d'âge des deux groupes selon la loi de Student $p=0.01$.

Dans les deux populations nous avons une majorité de primipares et nous avons à peu près le même taux de multipares ayant changé de conjoint avant cette grossesse.

En ce qui concerne les addictions, nous remarquons qu'il n'y a aucune différence significative en ce qui concerne le tabac, cependant il y a plus de fumeuses dans le groupe récidive.

L'origine ethnique et la situation professionnelle ne comportent aucune différence entre les deux groupes.

| TYPE DE GROSSESSE | Non récidive N=162 n (%) | Récidive N=71 n (%) | p |
|----------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------|
| FIV/ICSI | 2(1.23) | 5(7.04) | 0.029 |
| Stimulation | 3(1.85) | 0 | 0.555 |
| Dons de spz-ovocytes | 1(0.62) | 0 | 1 |
| spontanée | 156(96.30) | 66(92.96) | 0.269 |

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive.

Nous remarquons une différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la procréation médicalement assistée (FIV).

Il y a en effet plus de FIV dans le groupe récidive et donc moins de grossesse spontanée.

En ce qui concerne les marqueurs sériques réalisés au deuxième trimestre de la grossesse (cf. annexes), aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux groupes. En effet, nous retrouvons les marqueurs HCG et AFP plus élevés dans le groupe récidive sans que cela ne soit significatif.

2.2 Facteurs de risque de récurrence de prééclampsie

Cette deuxième partie met en évidence les facteurs de risque spécifiques de récurrence de PE en étudiant le déroulement de la première grossesse, l'intervalle entre les deux grossesses et les profils des patientes au début de la 2ème grossesse.

2.2.1 Complications maternelles à la première grossesse :

| | Non récidive N=162 n (%) | Récidive N=71 n (%) | p |
|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------|
| HTA gravidique | 7(4.32) | 2(2.82) | 0.726 |
| PE modérée | 40(24.69) | 20(28.17) | 0.576 |
| PE sévère | 111(68.52) | 44(61.97) | 0.330 |
| Eclampsie | 6(3.7) | 0 | 0.181 |
| Hellp dyndrome | 39(24.07) | 13(18.31) | 0.331 |
| HRP | 5(3.09) | 6(8.45) | 0.095 |
| Diabète gestationnel | 15(9.26) | 6(8.45) | 0.843 |
| Accidents | 2(1.23) | 0 | 1 |
| Thrombo-emboliques | | | |
| RCIU vasculaire | 89(54.94) | 36(50.7) | 0.551 |
| MFIU | 6(3.09) | 5(8.45) | 0.095 |
| IMG | 3(1.85) | 2(2.82) | 0.642 |

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive.

Nous remarquons qu'il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les complications maternelles et fœtales survenues à la première grossesse.

2.2.2 Surveillance fœtale à la première grossesse :

| | Non récidive N=162 n (%) | Récidive N=71 n (%) | p |
|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------|
| Doppler utérin : | N=110* | N=48* | |
| Résistant | 49(44.55) | 18(37.5) | 0.410 |
| Résistant avec notch | 37(33.64) | 18(37.5) | 0.639 |
| Normal | 24(21.82) | 12(56.25) | 0.661 |
| Doppler ombilical : | N=129* | N=53* | |
| Résistant | 32(24.81) | 17(32.08) | 0.359 |
| Nul | 8(6.2) | 1(1.89) | 0.451 |
| Normal | 89(68.99) | 35(66.04) | 0.698 |
| Doppler cérébral : | N=52* | N=18* | |
| vasodilaté | 20(38.46) | 14(77.78) | 0.006 |
| Normal | 32(61.54) | 4(22.22) | |
| Doppler du canal d'arantius: | N=17* | N=5* | |
| Résistant | 4(23.53) | 4(80) | 0.039 |
| Normal | 13(76.47) | 1(20) | |
| Liquide amniotique : | N=151* | N=65* | |
| oligoA | 34(22.52) | 17(23.94) | 0.518 |
| anamnios | 3(1.99) | 0 | 0.556 |
| normal | 114(75.5) | 48(67.61) | 0.797 |
| croissance écho : | N=150* | N=67* | |
| RCIU sévère | 62(41.33) | 27(40.3) | 0.886 |
| RCIU modéré | 20(13.33) | 8(11.94) | 0.777 |
| Normale | 66(44) | 30(44.78) | 0.915 |
| Suspicion macrosomie | 2(1.33) | 2(2.99) | 0.589 |

*données manquantes

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive.

Nous mettons en évidence une différence significative en ce qui concerne les doppler cérébraux et veineux (ductus venosus ou canal d'arantius) entre nos deux populations.

2.2.3 Issue de la grossesse et état néonatal à la première grossesse :

| | Non récidive N=162 n (%) | Récidive N=71 n (%) | p |
|---|-----------------------------------|---------------------------|--------|
| Voie d'accouchement : | | | |
| AVB | 53(32.72) | 22(30.99) | 0.795 |
| Césarienne | 109(67.28) | 49(69.01) | |
| Terme d'accouchement : | | | |
| moyenne +DS | 34.02+-5.12 | 34.45+-4.58 | 0.547 |
| Médiane [min ; max] | 35[24 ; 41] | 34[25 ; 42] | |
| | N=160* | N=56* | |
| 24-28sa | 12(7.41) | 6(8.45) | 0.748 |
| 28-30 | 11(6.79) | 5(7.04) | 1 |
| 30-32 | 15(9.26) | 9(12.78) | 0.430 |
| 32-34 | 31(19.13) | 8(11.27) | 0.139 |
| >34 | 91(56.17) | 28(60.56) | 0.533 |
| Sexe de l'enfant : | | | |
| Fille | 87(53.7) | 37(52.11) | 0.792 |
| Garçon | 74(45.68) | 33(46.48) | |
| Poids de naissance de l'enfant : | | | |
| Hypotrophie sévère | 61(37.65) | 23(32.39) | 0.444 |
| Hypotrophie modérée | 24(14.81) | 13(18.31) | 0.502 |
| Eutrophie | 75(46.30) | 33(46.48) | 0.979 |
| Macrosomie | 2(1.23) | 2(2.82) | 0.587 |
| Etat du NN à la naissance : | | | |
| Vivant | 148(91.36) | 60(84.51) | 0.120 |
| Décédé | 14(8.64) | 11(15.49) | |
| Apgar : | | | |
| A 1minute (moyenne+DS) | 6.87+-3.23 | 6.5+-3.63 | 0.4514 |
| Médiane [min ; max] | 8[0 ; 10] | 8[0 ; 10] | |
| A 5minutes | 8.42+-2.89 | 7.82+-3.53 | 0.187 |
| Médiane [min ; max] | 10[0 ; 10] | 10[0 ; 10] | |
| A 10minutes | 8.98+-2.79 | 8.18+-3.72 | 0.078 |
| Médiane [min ; max] | 10[0 ; 10] | 10[0 ; 10] | |

*données manquantes

On ne remarque aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'issue de la grossesse et l'état néonatal. Cependant nous remarquons que 15% des enfants dans le groupe récidive sont décédés à la naissance ou avant celle-ci contre

8% dans le groupe non récidive. Nous avons un nombre similaire d'enfants eutrophes dans les deux groupes.

2.2.4 Bilans étiologiques du post partum après la première grossesse

| | Non récidive n=162 n (%) | Récidive n=71 n (%) | p |
|---|--------------------------------|---------------------------|-------|
| Bilan immunologique : | N=51* | N=17* | |
| Normal | 43(84.31) | 15(88.24) | 1 |
| Perturbé | 8(15.69) | 2(11.76) | |
| Bilan thrombophilique : | N=55* | N=17* | |
| Normal | 40(72.73) | 12(70.59) | 1 |
| Perturbé | 15(27.27) | 5(29.41) | |
| Bilan néphrologique : | N=32* | N=17* | |
| Normal | 30(93.75) | 14(82.35) | 0.326 |
| Perturbé | 2(6.25) | 3(17.65) | |
| Placenta en anapathomopathologie : | N=152* | N=65* | |
| Normal | 11(7.24) | 5(7.69) | 1 |
| Significatif de la PE | 100(65.79) | 40(61.54) | 0.549 |
| Non réalisé | 41(26.97) | 20(30.77) | 0.684 |

*Données manquantes

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive.

Aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes en ce qui concerne le bilan étiologique du post partum.

2.2.5 Pathologies suite à la première grossesse :

| | Non récidive | Récidive | p |
|--|---------------------|-----------------|----------|
| | N=162 | N=71 | |
| | n (%) | n (%) | |
| Pathologies apparut suite à la première grossesse : | | | |
| HTA chronique | 3(1.85) | 4(5.63) | 0.204 |
| Accident thromboembolique : | 1(0.62) | 0 | 1 |
| Aucune pathologie | 158 | 67 | 0.220 |

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive.

On ne retrouve aucune différence significative en ce qui concerne la survenue de pathologies suite à la première grossesse.

2.2 Traitement préventif d'une récurrence en début de deuxième grossesse:

| | Non récurrence N=162 n (%) | Récurrence N=71 n (%) | p |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-------|
| Aspirine : | | | |
| Oui | 104(64.2%) | 43(60.6%) | 0.597 |
| Non | 58(35.8) | 28(39.4) | |
| Anticoagulant (HBPM) : | | | |
| Oui | 5(3.09) | 2(2.82) | 1 |
| Non | 157(96.91) | 69(97.18) | |
| Folates : | | | |
| Oui | 1(0.62) | 1(1.4) | 0.518 |
| non | 161(99.38) | 70(98.6) | |
| Corticoïdes : | | | |
| oui | 0 | 1(1.41) | 0.305 |
| non | 162(100) | 70(98.59) | |

Nous ne retrouvons aucune différence entre les deux groupes lorsque la patiente a reçu un traitement en prévention d'une récurrence. L'aspirine apparaît à un taux similaire dans les deux groupes. Tout comme l'HBPM.

| | Bilan thrombophilique Normal N=52 n,% | Bilan thrombophilique pathologique N=20 n,% | p |
|--|---|---|-------|
| Anticoagulant (HBPM) en préventif : | | | |
| Oui | 51(98.08) | 5(25) | 0.002 |
| Non | 1(1.92) | 15(75) | |

2.2.8 Caractéristiques de la deuxième grossesse

| PROFIL DE LA POPULATION A LA DEUXIEME GROSSESSE | Non récidive N=162 n (%) | Récidive N=71 n (%) | p |
|--|---|------------------------------------|---------------|
| Age (années) moyen et DS | 30.12 (4.62) | 30.50 (5.25) | 0.2885 |
| Médiane [min ; max] | 30[18 ; 43] | 31[21 ; 43] | |
| Age > 35ans | 29 (17.9) | 11(15.5) | 0.654 |
| Age<20ans | 13(8) | 10(14) | 0.119 |
| IMC : | | | |
| Maigre (effectif et %) | 32(20.13) | 11(15.94) | 0.458 |
| Normal | 70(44.03) | 22(31.88) | 0.086 |
| Surpoids | 26(16.35) | 19(27.54) | 0.051 |
| Obèse | 19 (11.95) | 6(8.7) | 0.470 |
| Obésité sévère | 6(3.77) | 6(8.7) | 0.126 |
| Obésité morbide | 6(3.77) | 5(7.25) | 0.315 |
| Poids en début de grossesse (moyenne +DS) | 67.05+-16.5 | 73.57+-19.8 | 0.0109 |
| Médiane [min ; max] | 63[40 ; 125] | 70(49 ; 140] | |
| Prise de poids entre les 2grossesses | 3.06+-6.55 | 3.99+-7.1 | 0.3922 |
| Médiane [min ; max] | 2[-12 ; 27] | 3[-19 ; 25] | |
| Entre les 2 grossesses : | | | |
| Prise de poids | 93(65.03) | 46(77.97) | 0.071 |
| Poids stable | 22(15.38) | 5(8.47) | 0.256 |
| Perte de poids | 28(19.58) | 8(13.56) | 0.309 |
| Prise de poids>5kg | 39(27.27) | 22(37.29) | 0.159 |
| Changement d'IMC entre les 2grossesses: | N=91* | N=47* | |
| Oui | 34(37.26) | 17(36.17) | 0.891 |
| Non | 57 (62.64) | 30(63.83) | |
| IMC augmenté | 25(29.07) | 13(28.89) | 0.983 |
| IMC diminué | 9(10.47) | 3(6.67) | 0.544 |
| IMC stable | 57(60.47) | 31(64.44) | 0.656 |
| Prise de poids (en Kg) pendant la grossesse | | | |
| Moyenne et DS | 13.07+-5.46 | 11.97+-7.44 | 0.2175 |
| Médiane [min ; max] | 13[0 ; 26] | 12[-7 ; 40] | |

*données manquantes

La population de notre étude a en moyenne 30.12 ans pour le groupe non récidive et 30.5 ans pour le groupe récidive. Il n'existe aucune différence significative entre les moyennes d'âge des deux groupes selon la loi de Student $p=0.01$.

On ne retrouve aucune différence significative en ce qui concerne l'IMC, entre les deux groupes. Le poids apparaît également significativement différent dans les deux groupes. La prise de poids, pendant la deuxième grossesse, n'apparaît pas différente significativement.

Nous avons étudié la prise de poids entre les deux grossesses, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. De même pour les IMC.

On ne retrouve également aucune différence significative en ce qui concerne les marqueurs sériques réalisés au deuxième trimestre de la deuxième grossesse.

2.3 Evaluation des différences entre les deux grossesses

| DIFFERENCE D'AGE | Non récidive N=162 | Récidive N=71 | p |
|-------------------------|------------------------------|-------------------------|----------|
| Moyenne +- DS | 3.40+-2.21 | 3.90+-3.33 | 0.0919 |
| Médiane [min ; max] | 3[1 ; 14] | 3[1 ; 17] | |

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive.

Aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes en ce qui concerne la différence d'âge entre les deux grossesses.

| DIFFERENCE DE SITUATION PROFESSIONNELLE | Non récidive N=162 n (%) | Récidive N=71 n (%) | p |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|----------|
| Oui | 20(12.35) | 4(5.63) | 0.161 |
| Non | 142(87.65) | 67(94.37) | |
| Active-inactive | 13(8.02) | 1(4.23) | 0.070 |
| Inactive-active | 7(4.32) | 3(1.41) | 1 |

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive

Aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes en ce qui concerne le changement de situation professionnelle entre les deux grossesses.

| DIFFERENCE DE METHODE DE PROCREATION | Non récidive N=162 n (%) | Récidive N=71 n (%) | p |
|---|---------------------------------------|----------------------------------|----------|
| Oui | 14(8.64) | 7(9.86) | 0.765 |
| Non | 148(91.36) | 64(90.14) | |
| FIV-ICSI | 6(3.70) | 1(1.41) | 0.679 |
| Stimulation | 4(2.47) | 1(1.41) | 1 |
| Spontanée | 152(93.83) | 69(97.18) | 0.286 |
| Spontanée-artificielle | 8(4.94) | 2(2.82) | 0.727 |
| Artificielle-spontanée | 6(3.7) | 5(7.04) | 0.317 |

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive.

Aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes en ce qui concerne la méthode de procréation entre les deux grossesses

| CHANGEMENT DE CONJOINT | Non récidive N=162 n (%) | Récidive N=71 n (%) | p |
|-------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|----------|
| Oui | 9(5.56) | 3(4.23) | 1 |
| non | 153(94.44) | 68(94.77) | |

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive.

Aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes en ce qui concerne le changement de conjoint entre les deux grossesses.

| INTERVALLE(EN MOIS) | Non récidive N=162 n (%) | Récidive N=71 n (%) | p |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Moyenne +- DS | 35.51+-26.94 | 44+-40.79 | 0.030 |
| Médiane [min ; max] | 29[4 ; 156] | 33[3 ; 204] | |
| >4ans | 43(26.54) | 26(36.62) | 0.121 |
| >2ans | 89(54.94) | 41(57.75) | 0.691 |
| >12mois | 132(81.48) | 57(80.28) | 0.829 |

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive.

Une différence significative apparaît entre les deux groupes en ce qui concerne l'intervalle (en mois) entre les deux grossesses. Dans le groupe récidive la durée est plus longue (44 versus 35.51)

2.4 Evaluation de l'incidence de l'aspirine

| | Aspirine N=147 n (%) | Pas d'aspirine N=86 n (%) | p |
|---------------------|----------------------------|------------------------------------|--------------|
| Terme moyen+-DS | 37.79+-2.85 | 38.08+-3.14 | 0.2389 |
| Médiane | 39 | 38 | |
| Poids : | | | |
| Eutrophie | 115(78.77) | 63(73.25) | 0.337 |
| Hypotrophie sévère | 10(6.85) | 5(5.81) | 1 |
| Hypotrophie modérée | 17(11.56) | 9(10.47) | 1 |
| Macrosomie | 4(2.72) | 10(10.47) | 0.009 |

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive.

On retrouve une différence significative entre les deux groupes. Il y a plus de macrosomie lorsque la patiente n'a pas pris d'aspirine en prévention d'une récidive de prééclampsie.

Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le terme de naissance.

2.5 Analyse univariée en utilisant la régression logistique :

| | Odd Ratio | Intervalle de confiance 95% | p |
|--|-----------|--------------------------------|--------------|
| HTA chronique | 3.62 | 1.32-9.96 | 0.012 |
| FIV/ICSI 1 ^{ère} grossesse | 6.06 | 1.14-32.02 | 0.034 |
| DC pathologique 1 ^{ère} grossesse | 5.6 | 1.61-19.42 | 0.007 |
| DA pathologique 1 ^{ère} grossesse | 13 | 1.1-152.35 | 0.041 |

D'après la régression logistique, nous retrouvons une différence significative pour toutes nos variables. En effet elles semblent toutes influencer la récidive de la prééclampsie avec des OR allant de 3.62 à 13.

2.6 Complications maternelles à la deuxième grossesse :

| | Récidive N=71 n (%) |
|-------------------------------|---------------------------|
| PE modérée | 37(52.11) |
| PE sévère | 31(43.66) |
| Hellp syndrome | 3(4.22) |
| HRP | 5(7.04) |
| RCIU | 26(36.62) |
| Terme de naissance (moy +-DS) | 36.309+-3.3 |
| Apgar à 5minutes (moy+-DS) | 8.63+-3.09 |

2.7 Incidence des complications de la première grossesse :

| COMPLICATIONS 1 ^{ERE} ET 2EME GROSSESSE | RCIU 1 ^{ère} grossesse n(p) | PE sévère 1 ^{ère} grossesse n(p) | PE Modérée 1 ^{ère} grossesse n(p) |
|---|--|---|--|
| RCIU 2eme grossesse | 26 (0.002) | 23(0.677) | 5(0.133) |
| PE sévère 2eme grossesse | 17(0.886) | 22 (0.573) | 6 (0.382) |
| PE modérée 2eme grossesse | 17(0.229) | 20(0.047) | 13(0.192) |

DISCUSSION

Notre principal objectif est de déterminer les facteurs de risques spécifiques de la récurrence de prééclampsie. Pour cela, nous avons recherché dans un premier temps s'il existait dans notre population des facteurs de risques de prééclampsie pouvant d'ores et déjà influencer la survenue d'une récurrence.

1. Facteurs de risques de prééclampsie

1.1 Antécédents familiaux :

Nous ne retrouvons aucun antécédent familial significativement lié à la récurrence de prééclampsie. La littérature (16) énonce l'antécédent familial d'hypertension chronique, de diabète de type 1 comme des facteurs de risque de prééclampsie, notre étude ne peut confirmer cette tendance puisque le taux est similaire entre nos deux populations. En ce qui concerne les antécédents familiaux de dysgravidies (HTA gravidique, prééclampsie sévère ou modérée, diabète gestationnel, hépato syndrome...) ; également décrits comme des facteurs de risque. Nous ne retrouvons aucune différence entre nos deux populations. Nous pouvons sans doute expliquer ces résultats par un défaut de renseignements manuscrits, au sein des dossiers, rendant difficile l'analyse des antécédents familiaux de dysgravidies.

1.2 Antécédents médicaux :

Nous avons mis en évidence une différence significative en ce qui concerne l'antécédent personnel d'hypertension artérielle chronique entre nos deux populations (soit $p=0.008$). Cet antécédent semble augmenter le risque de récurrence de prééclampsie (OR=3.62). En effet, dans la littérature, nous retrouvons un risque de prééclampsie augmenté de 5.6 en ce qui concerne l'antécédent personnel d'HTA chronique(28). Dans notre étude, le taux de maladie auto-immune (SAPL, LED) est de 2.47% chez le groupe témoin et de 4.23% chez le groupe cas mais cette différence n'est pas significative, en ce qui concerne le diabète, la répartition est similaire entre nos deux populations. Ceci peut être expliqué par un diabète bien équilibré chez ces patientes, ainsi le risque de PE n'en est pas augmenté. Dans la littérature (25,28), pour le diabète de type 1, nous retrouvons un OR de 2.2. Pour les femmes porteuses d'une maladie auto-immune, l'OR est de 2.22.

Nous ne retrouvons également aucune différence en ce qui concerne l'existence de néphropathies chez les patientes appartenant aux deux groupes ($p=1$). D'après la conférence scientifique de néphrologie, le risque de prééclampsie serait multiplié par 4 chez une femme atteinte d'une pathologie rénale.

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales sont encore mal connues mais pourraient être à l'origine de complications obstétricales lors des périodes de poussées. Notre étude ne nous permet pas de conclure puisque nous n'avons pas assez de cas.

Le nombre insuffisant de cas pourrait constituer un biais dans l'évaluation des facteurs de risques. En effet, ils n'ont sans doute pas pu montrer d'incidence sur la prééclampsie.

1.3 Antécédents obstétricaux et gynécologiques:

Notre étude ne montre aucun lien entre FCS, FCT, IVG, grossesse normale et non récidive de PE. Ceci peut s'expliquer par le fait que nous ne savons pas si ces grossesses antérieures ont été conçues avec le même partenaire. Nous n'avons pu évaluer l'incidence des antécédents suivants : les multigestes avec le même partenaire, les rapports fréquents, les femmes ayant un antécédent de transfusion car peu ou non répertoriés dans les dossiers. Dans la littérature(37), nous retrouvons les avortements spontanés ou provoqués, les grossesses menées à terme normo tendues, comme étant liés à une diminution du risque de PE du fait du délai d'exposition au sperme du conjoint plus étendu.

En ce qui concerne les multipares, nous notons que certaines ont, dans leurs antécédents, des pathologies vasculo-placentaires à type de RCIU, MFIU, PEM, PES et HTA gravidique. En effet, certains dossiers étant incomplets, nous n'avons pas pu étudier les premières grossesses pouvant être marquées par une pathologie. Il n'existe cependant aucune différence significative entre nos deux populations. Au contraire, la littérature (26) montre que l'antécédent de RCIU sévère double le risque de récidive de prééclampsie, notre étude ne montre aucune différence significative à ce sujet. Là encore, le nombre limité de cas peut générer un biais dans notre étude.

1.4 Première grossesse:

Profil maternel:

1.4.1 L'indice de masse corporelle :

Nous remarquons que 24% des femmes appartenant au groupe cas sont obèses versus 16% pour le groupe témoin, cependant cette différence n'est pas significative. Nous retrouvons une différence significative en ce qui concerne le poids en début de grossesse pour nos deux populations ($p=0.0202$). Nous regrettons que les tailles des patientes n'aient pas été recensées nous permettant de conclure sur la différence de poids initial. D'après SIBAI et AL, l'obésité est un facteur de risque de PE, tout comme

une prise de poids excessive pendant la grossesse. Notre population a pris en moyenne 13.8 kg dans les deux groupes d'étude ce qui est correct, nous notons cependant une variation importante, allant de -2 à +32kg pour le groupe cas, entre les prises de poids minimum et maximum.

1.4.2 L'âge maternel:

Nous savons qu'un âge maternel élevé (supérieur à 35ans) est un facteur de risque de PE, ainsi nous ne sommes pas étonnés de constater que 9.86% des femmes ont plus de 35ans dans le groupe cas versus 4.94% dans le groupe témoin, cependant cette différence n'est pas significative. Nous retrouvons un âge moyen de 26.69 ans pour notre population témoin et de 26.46 ans pour notre population cas, ainsi la moyenne d'âge entre les deux populations est similaire tout comme la médiane.

1.4.3 L'origine ethnique :

La majorité de la population est d'origine caucasienne, nous retrouvons 85% de la population témoin et 78% de la population cas, cette différence n'est pas significative. Nous savons que les femmes d'origine non caucasienne sont plus à risque de PE(25), notre étude ne permet pas de le démontrer même si nous retrouvons plus de femmes d'origine non caucasienne (22%) dans notre population cas.

1.4.4 Lien de parenté :

Une étude (37) a montré que les mariages consanguins pouvaient diminuer le risque de PE. En effet, le risque d'immunisation contre les antigènes paternels du sperme est moindre. Notre étude montre une différence entre nos deux populations sans que celle-ci soit significative (3 témoins et 0 cas).

1.4.5 La profession :

La majorité des patientes travaillent pendant leur grossesse, 66% pour le groupe témoin versus 60% pour le groupe cas. Les femmes qui travaillent sont plus à risque de PE, nous ne notons pas de différence significative entre les deux populations dans notre étude. Il est à noter que nous ne connaissons pas les conditions de travail des patientes et si celle-ci se sont arrêtées pendant leur grossesse avant la date de congé maternité, ces données manquantes peuvent expliquer que nos résultats diffèrent de la littérature.

1.4.6 La parité :

Nous retrouvons des primipares pour la majorité de nos patientes, la primiparité étant un facteur de risque de PE. La différence n'apparaît pas significative entre nos deux groupes. Nous notons cependant qu'il y a plus de multipares dans la population cas (14% versus 8%), ce qui est contradictoire puisque celles-ci devraient normalement avoir un risque diminué de PE. Cependant, nous remarquons que 40% ont changé de conjoint dans la population cas contre 15% pour la population témoin, cette différence n'apparaît pas significative mais est tout de même en accord avec le fait que le changement de conjoint pour les multipares est associé à une augmentation du risque de PE.

1.4.7 Le tabac :

Concernant le tabac, les études récentes tendent à confirmer qu'il possède un effet protecteur vis-à-vis de la PE. La consommation tabagique est légèrement plus élevée chez la population cas (23.9% versus 18.5%) sans que cela ne soit significatif. Nous pouvons l'expliquer soit par le fait que le tabac n'est pas totalement protecteur puisque considéré comme un facteur de risque d'autres pathologies vasculo-placentaires (HRP augmenté de 90% pour les fumeuses) (10), soit par un biais d'information dans le recueil de données à l'arrivée des patientes.

1.4.8 Type de grossesse :

Nous notons une différence significative entre nos deux populations en ce qui concerne la méthode de procréation médicalement assistée dite FIV/ICSI plus utilisée dans notre population cas ($p=0.029$, $OR=6.06$). En effet d'après SIBAI, il y a augmentation du risque de PE en cas d'insémination artificielle avec donneur, de dons d'ovocytes, de fécondation in vitro. Nous ne retrouvons pas de différence en ce qui concerne la méthode par dons d'ovocytes/spermatozoïdes, sans doute dû au faible nombre de cas recensés.

1.4.9 Dosage des marqueurs sériques réalisé au deuxième trimestre : (cf annexes)

Nous ne retrouvons aucune différence significative entre nos deux populations, l'alpha foeto protéine est plus élevée ($>2MoM$), en l'absence d'anomalie chromosomique, dans la population cas (12% versus 7%) sans que ce ne soit significatif, de même pour les béta HCG (17.65% versus 5%). Nous regrettons que les

informations soient peu recensées dans les dossiers. Nous avons tout de même réalisé des tests statistiques en tenant compte du biais relatif à ce petit échantillon. Il serait tout de même intéressant de réaliser une étude prospective avec une population plus large pour évaluer les capacités de ces marqueurs à refléter précocement un dysfonctionnement placentaire. Depuis l'arrêté du 23 juin 2009, il est recommandé d'effectuer le dépistage de la trisomie 21 avec le dosage de béta HCG et de la protéine PAPP-A dès le premier trimestre. La protéine PAPP-A, elle-même également recensée comme reflet précoce d'un dysfonctionnement placentaire(4). Cette approche permettrait, au-delà du diagnostic d'enfant porteur d'une trisomie 21, de détecter précocement une femme à risque de développer une PE. Cela pourrait éventuellement permettre d'instaurer un traitement afin de diminuer l'incidence de la prééclampsie. Cependant l'efficacité d'un traitement mis en place sur ces arguments devra être validée. Nous avons donc décelé deux différences significatives entre nos deux populations, l'antécédent d'HTA chronique et la méthode d'assistance médicale à la procréation(FIV). Par conséquent, nous pouvons dire que notre population cas possède d'ores et déjà des facteurs de risques de prééclampsie susceptibles d'avoir influencé le risque de récurrence de prééclampsie.

2. Evaluation des facteurs de risques spécifiques de récurrence de prééclampsie :

Intéressons nous maintenant aux caractéristiques de la première grossesse pouvant expliquer une récurrence :

2.1 Complications maternelles et fœtales à la première grossesse:

Nous retrouvons 28% de prééclampsie modérée pour la population cas versus 25% pour la population témoin, la tendance s'inverse pour la prééclampsie sévère (62% pour la population cas versus 68.5% pour la population témoin). Ces différences ne sont pas significatives. Les complications vasculo-placentaires sont donc similaires dans les deux populations. La littérature énonce que c'est l'antécédent personnel de prééclampsie qui a probablement le poids le plus lourd dans le risque de récurrence d'ischémie utéro-placentaire (risque multiplié par 11) (10), d'autant plus que celle ci était sévère (risque multiplié par 15) (10,20, 22, 25,26). Notre étude ne nous permet pas de conclure quant à l'influence des complications maternelles à la première grossesse sur le risque de récurrence. Nous ne retrouvons aucune différence significative entre nos deux populations en ce qui concerne le diabète gestationnel que l'on considère

également comme un facteur de risque de PE. La majorité de nos patientes étaient seulement sous régime ce qui minore le risque de PE.

En ce qui concerne les complications fœtales, nous retrouvons 55% de RCIU dans la population témoin pour 50% des cas. Nous retrouvons plus de MFIU et d'IMG (pour sauvetage maternel) dans la population cas, cependant ces différences n'apparaissent pas significatives. L'antécédent de RCIU, dans de nombreuses études, apparaît comme un facteur de risque de récurrence de prééclampsie. Notre étude ne nous permet pas de conclure sur cette influence puisque nous retrouvons un taux similaire de RCIU dans nos deux populations.

2.2 La surveillance échographique du fœtus lors de la première grossesse :

Le bien être fœtal peut être apprécié par la vélocimétrie doppler, Malheureusement, dans le cadre de notre étude, ces données étaient peu recensées dans les dossiers, leur interprétation a donc été délicate. Nous avons tout de même réalisé les tests statistiques pour avoir une idée de la tendance de ces facteurs.

Dans notre étude, nous retrouvons plus de doppler des artères utérines résistantes dans le groupe témoin (44.5% versus 37.5%), contrairement au doppler des artères utérines résistantes avec notch qui est plus élevé dans la population cas (37.5% versus 33.64%). Cependant nous ne retrouvons pas de différences significatives. Ce qui paraît logique puisque toutes nos patientes ont toutes présenté une prééclampsie et nous savons qu'en cas de défaut de perfusion placentaire, le spectre doppler des artères utérines s'altère.

En complément on peut réaliser le doppler artériel ombilical qui est le site vasculaire principal d'étude en cas de suspicion de RCIU. Dans notre étude, il n'apparaît pas de différences significatives entre nos deux populations. Nous savons qu'un doppler ombilical pathologique est significativement associé à la survenue d'un RCIU (valeur prédictive positive de 80 à 90 %) et est un marqueur fiable de souffrance fœtale chronique. Ainsi nos résultats paraissent logiques puisque nos deux populations présentent une similitude quand à l'apparition de RCIU au cours de la grossesse. Cependant l'étude du bien être fœtal ne peut être interprétée par nos résultats.

Le doppler de l'artère cérébrale peut être considéré comme un des meilleurs critères de surveillance et d'évaluation du bien être fœtal. Nous retrouvons une différence significative dans notre étude ($p=0.006$, $OR=5.6$). En effet, il apparaît 78% de doppler vasodilaté pour la population cas contre seulement 39% pour la population témoin. Nous savons qu'un doppler cérébral pathologique est prédictif d'une hypoxie

foetale aiguë, à court terme précédant parfois de très peu la mort foetale in utero. Celle-ci a été retrouvée majoritaire dans le groupe cas.

Pour finir, nous avons relevé lorsqu'elles apparaissaient, les valeurs du doppler veineux mesurées au niveau du canal d'arantius, examen relativement récent et difficile à réaliser. Nous retrouvons une différence significative entre nos deux populations ($p=0.039$). En effet, il y a plus de dopplers pathologiques pour le groupe cas ($OR=13$) que pour le groupe témoin. Nous pouvons donc conclure qu'il y a plus de souffrance foetale dans le groupe cas que dans le groupe témoin.

Nous avons également relevé la quantité de liquide amniotique, bon reflet des complications foetales de la prééclampsie, il n'existe aucune différence entre nos deux populations avec une répartition similaire de l'oligoamnios que l'on peut corrélérer à la répartition des RCIU.

Dans notre étude, l'estimation du poids foetal ne montre aucune différence entre nos deux populations avec un taux similaire de RCIU sévère, modéré et d'eutrophe. Cependant restons tout de même vigilants quant à l'interprétation de nos résultats puisque nous avons perdu beaucoup de données lors de l'exploitation des dossiers.

2.3 Etat néonatal :

Nos patientes ont accouché pour la majorité par césarienne avec une répartition similaire entre nos deux populations et sensiblement proche des données retrouvées dans la littérature (73.5% de césarienne pour Shear). Nous l'expliquons par le fait qu'ayant le plus longtemps possible avant d'extraire le foetus, les césariennes ont été réalisées lors de la survenue d'une complication aiguë c'est-à-dire dans un contexte d'urgence ne permettant d'attendre et de déclencher le travail. Nous retrouvons un terme moyen d'accouchement de 34.02 SA pour le groupe témoin et de 34.45 SA pour le groupe cas. Ceci s'explique sans doute par le fait que nous avons une répartition quasiment identique des complications maternelles dans nos deux populations.

A la naissance, les poids des nouveau-nés étaient sensiblement proches avec 37% d'hypotrophies sévère dans la population témoin contre 32% dans la population cas. Le nombre d'enfant eutrophe est similaire entre les deux populations.

2.4 Bilans étiologiques : (cf annexes)

Nous regrettons de n'avoir recensé que peu de résultats de bilan étiologiques en raison du manque d'informations dans les dossiers. Il serait intéressant de réaliser une étude prospective pour avoir moins de pertes à ce sujet. Nous ne retrouvons aucune

différence significative entre nos deux groupes en ce qui concerne la découverte de pathologies pouvant expliquer l'apparition d'une prééclampsie. En effet, la répartition entre nos deux groupes est similaire en ce qui concerne les pathologies thrombophiliques, néphrologiques et immunologiques. Nous savons que l'existence d'une prédisposition anormale à développer des thromboses (thrombophilies et pathologies vasculaires gravidiques) pourrait majorer l'hypercoagulabilité physiologique de la grossesse normale et favoriser la survenue de complications vasculaires obstétricales. Ceci étant, il subsiste une différence de risque selon le degré de sévérité de la pathologie thrombophilique. Les maladies auto-immunes (LED) augmentent également le risque de prééclampsie de 2.22 comme nous l'avons vu auparavant. Il en est de même pour les maladies néphrologiques. Cette différence observée avec la littérature (4.18.32) s'explique sans doute par le nombre limité de cas/témoins rendant nos résultats peu interprétables.

Les résultats du bilan anatomo-pathologique du placenta sont eux-mêmes répartis de façon homogène entre nos deux populations. Nous retrouvons 61% d'examen significatifs de la prééclampsie pour le groupe cas et 65% pour le groupe témoin. D'après Salafia et al, trois groupes de lésions élémentaires apparaissent et sont statistiquement corrélées à la prééclampsie. En effet, l'examen du placenta peut permettre d'évoquer une pathologie associée ou de dépister la pathologie vasculaire placentaire passée inaperçue. Mais il faut toujours savoir que, si les lésions sont évocatrices, elles restent non spécifiques et inconstantes. Ce qui peut expliquer que nous ne retrouvons pas de différence entre nos deux populations.

Nous n'avons pas relevé le poids des placentas dans notre étude. En effet les variations de poids placentaires ne préjugent pas du potentiel de prééclampsie puisque celle-ci est aussi classique dans les cas où le placenta est hyperplasique telles que le diabète, les placentas d'hydrops et les môles hydatiformes complètes.

2.5 Pathologies apparues suite à la première grossesse :

Il est intéressant de noter que certaines patientes, après leur première grossesse, sont toujours hypertendues et conservent cette hypertension artérielle. Ceci peut sans doute s'expliquer par le fait que cette hypertension était sans doute sous-jacente et qu'elle a été découverte après la première grossesse. Cependant notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre nos deux populations. Là encore, le manque de puissance du fait d'effectifs trop petits est certainement en cause.

2.6 Traitements préventifs d'une récurrence (cf annexes)

Nous retrouvons une différence entre les deux populations avec 64% de la population témoin ayant pris de l'aspirine versus 60% de la population cas, cependant, celle-ci n'apparaît pas significative.

L'aspirine a été proposée par Beaufile *et al* en 1985 pour diminuer l'incidence de la prééclampsie. Cette première étude randomisée avait montré une diminution significative du taux de PE dans le groupe des femmes ayant des antécédents obstétricaux majeurs traitées par 150mg/j d'aspirine. Une méta-analyse de 32 essais cliniques regroupant près de 30000 observations mettait en évidence une diminution de 15% du taux de PE, cette diminution paraissait plus grande lorsque la dose d'aspirine était plus élevée et quand le début du traitement était plus précoce. La prescription d'aspirine a montré une différence significative chez les femmes ayant un ou des antécédents vasculaires (PE, HELLP Syndrome, HRP, RCIU vasculaire), de diabète et/ou de maladies rénales préexistantes à la grossesse. Elle n'a pas montré d'efficacité lorsque la patiente est nullipare, a un antécédent d'HTA préexistante à la grossesse ou un antécédent de petit poids de naissance en dehors d'un contexte vasculaire. Une autre étude datant de 1998(12), n'a pas trouvé de différence entre ces deux populations (placébo versus patientes sous 60mg/j). Nous avons tenté d'évaluer l'influence de l'aspirine sur le terme de naissance et le poids du nouveau-né, il apparaît clairement que le terme est similaire entre nos deux populations (38 SA en moyenne). Cependant nous remarquons que les patientes n'ayant pas reçu d'aspirine ont mis au monde plus d'enfants macrosomes ($p=0.009$), résultats que l'on explique par le fait que ce sont les patientes qui n'ont pas récidivé qui ont également eu des enfants macrosomes. Nous retrouvons un taux similaire d'hypotrophes sévères et modérés entre nos deux populations.

Dans les deux établissements faisant l'objet de notre étude, nous utilisons de l'aspirine à 100mg/j introduite généralement lors de la première consultation réalisée après 12 SA. De plus, nous avons retrouvé certaines patientes allergiques à l'aspirine, expliquant que celle-ci n'ait pu leur être prescrite. Une consultation pré-conceptionnelle pour ces patientes permettrait d'évaluer les caractéristiques de la première grossesse et les indications d'un traitement par aspirine. Ainsi le traitement préventif pourrait être débuté plus tôt à dose adaptée en fonction des antécédents de la patiente et en l'absence de contre-indications. Ceci permettrait peut-être d'avoir de meilleurs résultats en termes de prévention primaire de récurrence de la PE.

Nous retrouvons dans notre étude l'utilisation de l'HBPM ne montrant aucune différence significative entre nos deux populations. En effet une étude a montré que le pronostic obstétrical sous ce traitement, associé à de l'aspirine à faible dose (80mg/j), n'était que partiellement amélioré. De plus l'héparine ne doit être prescrite qu'en cas de thrombophilie avérée pour être pleinement efficace. Nous remarquons que dans notre étude, l'héparine n'a été prescrite que pour des patientes dont le bilan de thrombophilie était normal, nous observons même une différence significative entre le groupe bilan normal et le groupe bilan pathologique ($p=0.002$). Ceci pouvant expliquer nos résultats. Cependant, notre nombre très limité de cas (7 patientes sous HBPM) constitue une limite à l'interprétation de nos résultats.

D'autres traitements préventifs ont été recherchés et étudiés tels les traitements antioxydants (vitamine C et E). Nous n'avons retrouvé aucune de nos patientes sous antioxydants ce que l'on peut expliquer par le fait que les études sont très controversées à ce sujet et que d'autres essais de qualité sont nécessaires pour conclure à l'efficacité de ces traitements(4).

Nous n'avons retrouvé aucune patiente mise sous calcium en début de deuxième grossesse or les résultats des essais plaident pour une prescription le plus tôt possible et ceci tout au long de la grossesse. En effet, les essais se sont succédés depuis 25 ans et une méta-analyse récente en a rassemblé douze de bonne qualité, on retrouve une diminution de 50% du risque de prééclampsie(4). Notons tout de même que ces études ont été réalisées dans des pays où l'alimentation est pauvre en calcium et chez des patientes uniquement nullipares, ce qui peut expliquer qu'en France, le calcium ne soit pas préconisé.

Nous avons retrouvé 7 patientes mises sous anti HTA en début de leur deuxième grossesse sans observer de différences significatives entre nos deux populations. En effet la prééclampsie n'étant pas qu'un désordre de la tension artérielle, il n'est pas évident que les antihypertenseurs puissent la prévenir. Cependant lorsque la patiente est atteinte d'HTA chronique, il est recommandé de la mettre sous antihypertenseurs adaptés, dès le début de la grossesse, si elle n'est pas déjà traitée (7).

Nous retrouvons également la mise sous folates pour un petit nombre de patientes sans différences significatives entre nos deux populations. La mise sous folate doit être débutée dès la période préconceptionnelle or nous ne savons pas quand a été débuté ce traitement, il est donc difficile de conclure quant à son influence sur la prévention de la récurrence. De même pour les corticoïdes dont l'influence n'a été démontrée qu'en ce qui concerne le traitement du HELLP syndrome (4).

Par la suite, nous avons recherché si les profils des patientes différaient au début de la 2eme grossesse par rapport au début de leur 1ere grossesse marquée par une PE. Ces changements pouvant être à l'origine d'une récurrence de PE

2.7 Changements entre les deux grossesses :

2.3.1 L'intervalle de temps :

Nous notons une différence significative en ce qui concerne l'intervalle entre les deux grossesses, en effet le groupe récurrence présente un intervalle moyen de 44 mois alors que le groupe non récurrence présente un intervalle de 35 mois ($p=0.0309$). Nous notons ainsi que, plus l'intervalle entre les deux grossesses est grand, plus le risque de récurrence est élevé. Cependant nous nous sommes intéressés à un délai supérieur à 4ans, retrouvé comme facteur de risque dans la littérature(25), nous ne retrouvons aucune différence entre nos deux populations même si la population cas est plus nombreuse que la population témoin dans cette situation.

En effet, un délai important entre deux grossesses laissent place à de nombreux changements dans la vie de la patiente, tels que le changement de partenaire, un âge plus à risque de complications obstétricales, le développement de maladie chronique, la prise de poids.

Ainsi nous avons étudié ces différences et évalué leur influence sur la récurrence.

2.3.2 Changement de conjoint :

Nous retrouvons un taux similaire (5%) de femmes ayant changé de conjoint entre les deux grossesses dans nos deux populations. Ceci peut s'expliquer par le fait que deux mécanismes s'opposent : le remplacement du père peut diminuer la contribution de gènes paternels responsables du risque de prééclampsie, mais le fait de changer de partenaire peut recréer une réponse immunitaire et donc causer une nouvelle prééclampsie.

2.3.3 La différence d'âge :

Nous ne retrouvons aucune différence en ce qui concerne la différence d'âge des femmes entre les deux grossesses. En effet, elles ont vieilli d'en moyenne 3.4 ans pour le groupe témoin et de 3.9 ans pour le groupe cas. Ces résultats sont donc en accord avec nos différences d'âge non significatives entre les deux populations.

2.3.4 Changement d'activité:

Nous remarquons que peu de femmes ont changé d'activité professionnelle, nous avons pour la première grossesse une majorité de femmes actives, nous retrouvons pour la deuxième grossesse une majorité équivalente. Ce qui explique que notre différence ne soit pas significative. De plus, nous sommes confrontés au même problème que pour la première grossesse, aucun renseignement n'apparaît en ce qui concerne les conditions de travail des patientes.

2.3.5 Type de grossesse:

Nous nous sommes intéressés à la différence de méthode de procréation entre les deux grossesses, nous ne retrouvons aucune différence entre nos deux populations. Cela s'explique sans doute par le fait que peu de femmes ont eu recours à la procréation médicalement assistée pour les deux grossesses étudiées, dans les deux populations. Ainsi les modifications minimales n'ont pas influencé une récurrence.

2.3.6 Prise de poids entre les deux grossesses et modifications d'IMC :

Nous notons une prise de poids équivalente entre les deux groupes avec des modifications d'IMC, elles aussi, équivalentes. Nous retrouvons tout de même plus de prise de poids dans la population cas (78% versus 65%) sans que ceci ne soit significatif. Le poids en début de grossesse montre, lui aussi, une différence entre les deux populations mais cette donnée ne peut être interprétée puisque nous n'avons pas les tailles des patientes et que l'IMC n'est pas différent entre les deux groupes. Notons tout de même qu'il y a plus de femmes en surpoids, obèses sévères et morbides dans la population cas, sans significativité. La prise de poids pendant la deuxième grossesse reste correcte avec une moyenne de 13kg pour le groupe témoin et de 12kg pour le groupe cas. Cependant n'oublions pas que celle-ci doit être adaptée au poids de base de la patiente.

Ainsi nous pouvons conclure qu'aucune modification entre les deux grossesses n'a influencé la récurrence, seul l'intervalle de temps semble significativement influencer.

3. Deuxième grossesse :

3.1 L'âge:

Nous retrouvons, comme énoncé précédemment, une moyenne d'âge similaire entre les deux populations. En effet, l'âge moyen est de 30.12 ans pour le groupe témoin et de 30.5 ans pour le groupe cas. De même pour les âges extrêmes, nous retrouvons un taux similaire de patientes ayant un âge < 20ans et > 35ans dans nos deux populations. Une étude de 2002 a montré qu'il n'y avait pas plus de risque de récidiver une prééclampsie pour un âge < 18 ans ou > 35ans (25).

3.2 Les marqueurs sériques :

Nous regrettons également le manque de données dans les dossiers en ce qui concerne le dosage des marqueurs sériques pour la deuxième grossesse qui ne nous a pas permis de réaliser des statistiques extrapolables à notre population totale. Nous ne retrouvons pas de différence significative en ce qui concerne les résultats des dosages de béta HCG et d'AFP.

Enfin nous avons étudié le déroulement de la deuxième grossesse pour évaluer les caractéristiques de la récurrence lorsque celle-ci était présente.

3.3 Les complications maternelles et fœtales :

Sur les 71 récurrences (30%) de notre étude, nous retrouvons 37(52.11%) prééclampsies modérées, 31 prééclampsies sévères (43.66%), 34(50%) patientes présentant des complications à type de Hellp syndrome, 5 HRP (7.04%), 26 RCIU (36.62%) et 1 éclampsie. Les patientes récidivent donc majoritairement dans une forme modérée. Nous avons tenté de mettre en évidence l'incidence des complications de la première grossesse sur celles de la deuxième grossesse. Nous ne retrouvons aucun lien significatif entre prééclampsie sévère à la première grossesse et prééclampsie sévère à la deuxième grossesse. Cependant nous retrouvons une différence significative entre une PES à la première grossesse et l'apparition d'une prééclampsie modérée à la deuxième grossesse. Nous retrouvons également un lien significatif entre RCIU à la première grossesse et RCIU à la deuxième grossesse ($p=0.002$, $OR=3.78$) nous permettant de conclure que le RCIU vasculaire à la première grossesse est donc bien considéré comme

un facteur de risque de récurrence de RCIU vasculaire. Ainsi, la sévérité de l'épisode initial est un facteur de risque.

Une étude, datant de 2005 à Lille, a tenté de rechercher des facteurs prédictifs de survenue d'une complication vasculaire chez des patientes ayant présenté une prééclampsie et/ou un HELLP syndrome lors de la grossesse précédente. Une complication vasculaire de la grossesse est survenue pour 39 d'entre elles (27,7 %). Vingt patientes (51,3 %) ont présenté une prééclampsie, 4 (10,3 %) un retard de croissance intra-utérin et 1 (2,6 %) un hématome rétro placentaire. Nos résultats sont sensiblement similaires avec, cependant, un taux de récurrence de RCIU supérieur.

3.4 L'issue de la grossesse :

Les patientes ayant récidivé ont accouché en moyenne à 36.3 SA avec une majorité d'accouchements par voie basse. D'après BAS B. (8), les résultats de la grossesse suivante sont généralement favorables, nous sommes donc en accord avec cela puisque nous n'avons pas plus de prématuré dans le groupe récurrence et que nous avons plus de formes modérées que sévères de la récurrence.

3.5 L'état néonatal :

5.63% des enfants sont décédés à la naissance contre 15% lors de la première grossesse. Nous retrouvons un apgar moyen de 8.63 à cinq minutes. Ces éléments vont donc dans le sens d'une prééclampsie modérée lors de la deuxième grossesse.

3.6 Les bilans étiologiques :

Très peu de bilans ont été retrouvés dans les dossiers lors de la seconde grossesse, nous observons tout de même une majorité de bilans normaux dans ceux étudiés. Cependant aucune interprétation n'est possible vu le peu de cas recensés.

4. Propositions d'action :

Le suivi de la grossesse suivante commence même avant son début. C'est en fait surtout le cas lorsque la grossesse précédente s'est soldée par une prééclampsie sévère. Cette consultation préconceptionnelle aurait pour but:

- d'authentifier l'antécédent en recherchant tout les documents disponibles relatifs à la grossesse précédente (courriers détaillés de la maternité, de la pédiatrie, dossier obstétrical antérieur), les diagnostics évoqués devront alors être certifiés.

- de rechercher une étiologie éventuelle à cette prééclampsie (à l'aide du bilan étiologique du post partum de la première grossesse),
- d'envisager un traitement préventif,
- de prévoir la recherche de facteurs prédictifs de la récurrence de prééclampsie,
- d'organiser une surveillance adaptée à la future grossesse.

Cette consultation a un rôle fondamental dans la prise en charge d'une future grossesse chez ces patientes aux antécédents vasculaires gravidiques. Lorsque celle-ci n'a pas pu avoir lieu, il est primordial de réaliser ce bilan lors de la première consultation prénatale.

Le contrôle d'une pathologie maternelle favorisant la récurrence doit être le premier objectif d'un éventuel traitement préventif. En cas de prévention secondaire, celle-ci devra être précoce et la mise en route d'un traitement devra idéalement être discutée dès le début de la grossesse sans attendre le deuxième trimestre. Cette précaution doit être discutée au cas par cas, elle est plus souvent indiquée chez les patientes ayant eu une forme sévère et précoce de prééclampsie, associée ou non à un RCIU sévère. La grossesse devra être surveillée cliniquement et biologiquement et ce, dès le début de la grossesse et de façon rapprochée. A chaque consultation, il faudra rechercher systématiquement les signes cliniques évocateurs de prééclampsie. Il faudra éduquer la patiente à son auto surveillance des symptômes caractéristiques, leur présence devra la faire consulter en urgence. La croissance fœtale doit faire l'objet d'une surveillance particulière. L'étude de la vélocimétrie doppler des artères utérines a un rôle central dans le suivi de ces patientes et un grand intérêt pour évoquer l'origine vasculaire en cas de RCIU. Récemment, Prefumo et coll. ont montré que la présence d'index de résistances des artères utérines pathologiques et de notchs à 12SA a une sensibilité de 75% et une VPP de 88% pour la récurrence. Au deuxième trimestre, la présence de notch protodiastoliques a une VPP de survenue de pathologie vasculaire de 31.2% pour un RCIU et de 27% pour une PE. Notre étude, malgré la perte de données, a tenté d'évaluer l'influence des doppler pathologiques des artères utérines au deuxième trimestre, nous ne retrouvons pas de différence significative avec une répartition similaire dans nos deux populations. Les signes de gravité doivent être systématiquement recherchés. Le terme d'accouchement se discutera au cas par cas en fonction de l'apparition ou non de complication lors de cette deuxième grossesse.

Notre étude n'a retrouvé que peu de résultats significatifs en faveur de facteurs de risque de récurrence de prééclampsie. Cependant la plupart des résultats semblent tout

de même aller dans le sens de la littérature. De plus, le manque de significativité peut sans doute s'expliquer par le manque de puissance de l'étude.

Nous pouvons également souligner que certains biais subsistaient malgré le tri réalisé. En effet notre étude étant rétrospective, nous avons été confrontés à de multiples données manquantes qui ont pu biaiser la significativité de notre étude. De plus le fait de réaliser l'étude dans deux établissements distincts a sous doute majoré ce biais.

Enfin n'oublions pas que les formes les plus à risque de récurrence sont les PES, notre étude ayant abordé tout type de PE à la première grossesse. Peut être serait il intéressant de n'étudier que les PES à la première grossesse et d'évaluer lesquelles sont le plus à risque de récidiver. De plus, pour nous permettre d'évaluer pleinement les facteurs de risque de récurrence de la prééclampsie, il serait judicieux de faire une étude prospective pour avoir, de ce fait, le moins de perte de données possibles.

CONCLUSION

Notre étude s'est intéressée à l'évaluation des facteurs de risques de récurrence de prééclampsie pour ainsi déterminer un profil et une prise en charge adaptée à ces patientes.

Dans un premier temps nous avons tenté de déterminer si des facteurs de risque de prééclampsie lors de la première grossesse de ces patientes étaient déjà présents, permettant ainsi d'évaluer l'influence de ces facteurs sur une récurrence. Nous avons retrouvé dans le groupe récurrence, l'hypertension artérielle chronique comme facteur de risque. Les autres pathologies maternelles retrouvées ne montrent aucune différence entre les deux groupes étudiés.

La méthode de procréation (FIV/ICSI) semble également influencer une récurrence.

Le profil maternel, pouvant être facteur de risque de prééclampsie, ne montre aucune différence entre les deux groupes.

Ensuite, nous nous sommes intéressés aux facteurs de risques spécifiques de la récurrence de prééclampsie. Nous avons retrouvé la prééclampsie sévère responsable de récurrence à type de prééclampsie modérée et le retard de croissance intra utérin susceptible, lui-même, de récidiver. Il semblerait également que l'aspect pathologique des doppler cérébraux et veineux (canal d'arantius) lors de la première grossesse influence une récurrence. Cependant le terme, l'état de l'enfant à la naissance ainsi que son poids ne montrent aucune différence entre les deux groupes.

En dernier lieu, nous avons tenté de déterminer si un changement de profil de ces patientes entre les deux grossesses, était responsable d'une récurrence.

Nous ne retrouvons que l'intervalle de temps entre les deux grossesses. En effet nous retrouvons un intervalle plus important dans le groupe récurrence.

Nous avons donc mis en évidence quelques facteurs de risques de récurrence permettant ainsi d'évaluer un profil de patientes susceptibles de récidiver, ceux-ci allant dans la même direction que la littérature. La prise en charge de ces femmes devra donc être adaptée à ce risque.

N'oublions pas que le manque de puissance de notre étude ne nous permet de mettre en valeur que peu de facteurs de risques de récurrence. Ainsi une étude prospective sur un nombre de dossiers plus conséquent permettrait de compléter celle-ci.

BIBLIOGRAPHIE :

OUVRAGES

1. ANAES Thrombophilie et grossesse, prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires, ANAES, Institut Pasteur Paris, 2003, p7-43
2. MERGER R, LEVY J, MELCHIOR J. Précis d'Obstétrique. Paris. Masson. 2001.
6^e éditions
3. PIERRE F, BERTRAND J. Mémento obstétrique. Maloine. p211-215
4. Société française de médecine périnatale
La pré éclampsie : comprendre pour prévenir et traiter. Arnette. Claude d'ERCOLE.
2006. p3-70
5. TCHOBROUTSKY C. Décision obstétricale. Éditions Pradel. p1 à 21

ARTICLES

6. ANANTH CV, SMULLIAN JC, VINTZILEOS AM. Incidence of placenta abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. Obstet Gynecol. 1999. 93. 622-628.
7. BABA M. Sibai, MD. Chronic hypertension in pregnancy. The American college of obstetricians and gynecologists. Vol 100 (2). August 2002. Elsevier Science.
8. BAS B.van Rijn, LETTE B. Hoeks, MICHIEL L. Bots, ARIE Franx, Hein W. Bruinse : outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. American Journal Of Obstetrics and Gynecology. Volume 195. 2006. p723-728.
9. BOOG G., vers une prévention de la toxémie gravidique. Revue gynécologie-obstétrique. 1991. Vol 8.p292-302.

10. BOWEN-SIMPKINS Peter. Royal College of Obstetricians and gynaecologists. Infection link to pre-eclampsia. BBC NEWS.2005.
11. BROWN MA., MACKENZIE C., DUNSMUIR W., ROBERTS L., IKIN K., MATTHEWS J., MANGOS G., DAVIS G. Can we predict recurrence of pre-eclampsia for gestational hypertension? BJOG 2007. 114. p984-993.
12. CARITIS S., SIBAI BAHA, HAUTH JOHN, MARSHALL D., LINDHEIMER KLEBANOFF, MARK THOM, ELIZABETH VANDORSTEN, PETER LANDON, MARKPAUL RICHARD, MIODOVNIK MENACHEM, MAIS PAUL, THURNAU GARY. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. The New England Journal of Medicine. 1998. Volume 338 (11). p701-705.
13. COONROD DV, HICKOK DE, ZUCK, EASTERLING TR, DALING JR Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies, a population based cohort study. Obstet gynecol. 1995 May. 85 (5 pt 1). p645-50.
14. EDOUARD D. toxémie gravidique: aspects actuels. PARIS. Arnette. 1991.
15. ENDILCIOGLU I, TRAK B, UNER M, UMIT S, KUCUKOSMANOGLU M Recurrent preeclampsia and perinatal outcome: a study of women with recurrent preeclampsia compared with women with preeclampsia who remained normotensive during their prior pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 Nov. 83(11). p1044-8.
16. ESKENAZI B, FENSTER L, SIDNEY S A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. JAMA. 1991 Jul 10. 266(2). p237-41.
17. HAHN S., HOLZGREVE W. Fetal cells and cell-free fetal DNA in maternal blood: new insights into pre-eclampsia. HUM.REPROD Update. 2002. 8(6). p 501-508.
18. HLADUNEWICH M. Néphrologie. Conférences scientifiques. 2007. Vol 8(3).

19. Hnat: perinatal outcomes in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. Am J Obstet Gynecol. Volume 186(3). March 2002. p422-426.

20. KARUMANCHI S.A., LAMC. Mécanismes impliqués dans la pré éclampsie: progrès récents.

21-KARUMANCHI S.A. et coll : « prééclampsia : A renal perspective ». Kidney Int. 2005(67). p2101-2113.

22. LANSAC Jacques, faculté de Médecine et Département de Gynécologie obstétrique. Reproduction et Médecine Fœtale. Hopital Bretonneau. La consultation préconceptionnelle.FMC Tours.2005.

23. NORWITZ, ERROL R., PhD*; ROBINSON, JULIAN N.MD*; REPKE, JOHN T. MD+. Prevention of preeclampsia: is it possible? Clinical obstetrics and gynecol.Volume 42 (3). September 1999, p 436.

24. POURRAT O. Prééclampsie et éclampsie : progrès thérapeutiques. Flammarion médecine-sciences. Actualités néphrologiques.2004.p168-190.

25. MOSTELLO D, CATLIN TK, RONAN L, HOLCOMB WL Jr, LEET T
Pre eclampsia in the parous woman: who is the risk? Am J Obstet Gynecol, 2002 Aug, 187(2), p425-429

26. RASMUSSEN S, INGENS LM, ALBRRECHTSEN S, DALAKEN K
Predicting, preeclampsia in the second pregnancy from low birth weight in the first pregnancy. Obstet Gynecol . 2000 Nov. 96(5 pt 1). p 696-700.

27. SIBAÏ B.M. Immunologic aspects of pre-eclampsia.

28. SKOMSVOLL Johan F., BASTE V., IRGENS LM. OSTENSEN M. The Recurrence Risk of Adverse Outcome in the Second Pregnancy in Women With Rheumatic Disease, the American College of Obstetricians and Gynecologists. Elsevier Science IMC. 2002. Vol 100(6). p1196-1202.

29. SUBRAMANIAM V

Seasonal variation in the incidence of preeclampsia in tropical climatic conditions.
BMC Womens Health. 2007 Oct 15. 7 (1). p18.

30. TERJELIE Rolv, RASMUSSEN Svein, BRUNBORG Helge, LIE-NIELSEN Erik, IRIGENS Lorentz M. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia—a population based study. BMJ. 1998. N°316. p 1343-1347.

31. VATTEN LJ, SKJAERVEN R

Effects on pregnancy outcome of changing partner between first two births: prospective population study. BMJ. 2003 Nov 15. 327(7424). p1138.

32. VERSPYCK E., MARPEAU L. Thrombophilies et pathologies vasculaires placentaires: Revue de la littérature. 2005. volume 26. Issue 2. p103-108.

33-VERSPYCK E., indications et surveillance du traitement prophylactique de la pathologie vasculaire placentaire. Textes des experts. Ann.Med.Interne. 2003.154(5-6).p366-369.

35. VOKAER R., BARRAT J., BOSSART H., LEWIN D., RENARD R., hypertension artérielle gravidique. Traité d'obstétrique. Paris. Masson. 1998. p10-45.

36. WECHSLER B., JANSE-MAREC J., PECHERE J-C. Hypertension artérielle, IN: pathologies maternelles et grossesse. TOURS/medsj. 1988. p99-121.

37. XIONG X, FRASER WD, DEMIANCZUK NN

History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia, a population based study. Am J Obstet Gynecol. 2002 Oct. 187(4). p1013-8.

38. XIONG X, WANG FL, DVIDGE ST, DEMIANCZUK NN, Mayes DC, Olson DM, Saunders LD. Maternal smoking and preeclampsia. J Reprod Med. 2000 Sep. 45(9). p727-32.

DOCUMENTS NON PUBLIÉS:

*Thèse:

39. CATHELAIN-SOLAND Stéphanie

Facteurs de risques de survenue d'une complication vasculaire de la grossesse après une grossesse marquée par une pré éclampsie et /ou un hellp syndrome.

Etude rétrospective.

Thèse pour le doctorat en médecine.

Université du droit et de la santé, Lille.

Faculté de médecine Henri Warembourg 2006

40. MASSON Christophe

Facteurs de risque de la pré éclampsie et de l'hypertension artérielle gravidique.

Etude prospective observationnelle.

Thèse pour le doctorat en médecine.

Université de Paris 7.Denis Diderot

41. RANAIRAD A.

Hypertension artérielle et grossesses, concernant 869 femmes suivies à la maternité du CHU de Pointe-À-Pitre.

Etude rétrospective de 1993 à 1996

Thèse pour le doctorat en médecine.

Université de Besançon.1996.

*Mémoire :

42. NAGUET Gwendoline

Intérêt du doppler ombilical dans le pronostic fœtal et néonatal en cas de prééclampsie sévère. Etude comparative à propose de 120 cas. Mémoire pour le DE de sage femme Rouen, 2009.

43. SARAIVA Nathalie

Essai d'évaluation des facteurs impliqués dans la récurrence de la pré éclampsie.

Mémoire. Besançon, 2002.

SITES INTERNET

44. A. EGO – Courbes individualisées de poids fœtal pour la France (modèle de Gardosi) « 31^{ème} journées nationales Collège nationale des gynécologues et obstétriciens français » - consulté en mars 2008

45- CNGOF- consulté en janvier 2010

46-Retard de croissance intra-utérin - www.chu-clermontferrand.fr – Brigitte MAUGEY-LAULOM - consulté le 1er mars 2008

ANNEXES

ANNEXE 1 :

Extrait d'un article du CNGOF, **Thrombophilies et grossesse**, Service de Gynécologie-Obstétrique, Unité d'Hémostase-Hématologie

CHU Charles Nicolle – 1, rue de Germont – 76031 ROUEN

E. V E R S P Y C K, V. L E C A M- D U C H E Z, J.-Y. B O R G, L. M A R P E A U

COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES ET THROMBOPHILIES

L'insuffisance utéro-placentaire sévère complique l'évolution d'une grossesse dans 1-5% des cas dans la population générale et représente une cause majeure de morbidité et de mortalité néo-natale. Son apparition peut être favorisée par une prédisposition vasculaire maternelle (hypertension artérielle, néphropathie, diabète), un syndrome des anti-phospholipides, ou une grossesse multiple par exemple. Son expression clinique est variable provoquant indifféremment prééclampsie maternelle, retard de croissance intra-utérin, mort fœtale in utero, et décollement prématuré du placenta. Par ailleurs, les lésions placentaires retrouvées associent fréquemment thromboses et infarctus. Il est donc logique de penser que les thrombophilies pourraient représenter un facteur de risque d'insuffisance utéroplacentaire et expliquer certains accidents aigus comme la prééclampsie maternelle ou la mort fœtale in utero par exemple.

Thrombophilie constitutionnelle et pertes fœtales

L'EPCOT (European Prospective Cohort on Thrombophilia) a étudié rétrospectivement les taux de fausses couches (pertes fœtales survenues avant 28 SA) et de morts fœtales in utero (pertes fœtales survenues après 28SA) chez 571 patientes thrombophiles ; les patientes témoins appariées étaient les partenaires des hommes thrombophiles issus du même registre européen (n=395) (46). Il ressort de cette étude un risque global augmenté par 3,6 de mort fœtale in utero chez les femmes enceintes thrombophiles, ce même risque étant augmenté par 14,3 lorsque plusieurs thrombophilies coexistent chez une même patiente. Par contre, le risque global de fausse couche n'est pas augmenté significativement chez ces femmes. Enfin, la mutation Leiden du facteur V ne représente pas un facteur de risque indépendant de pertes fœtales précoces ou tardives dans cette étude. Lindqvist et coll. obtiennent des résultats similaires à savoir un risque non augmenté de pertes fœtales chez les femmes ayant une mutation Leiden pour le

facteur V (voir chapitre suivant) (36). À l'inverse, les études de populations sélectionnées rapportent une prévalence significativement plus élevée de la mutation V Leiden chez les femmes dont la grossesse s'est compliquée d'une mort fœtale in utero ou d'un avortement tardif (9, 10, 23, 48). Enfin, l'étude de Balasch J et coll. ne retrouve pas d'association significative entre mutation V Leiden et avortements spontanés à répétition du premier trimestre de la grossesse (3). En résumé, les femmes enceintes thrombophiles ont un risque accru de perte fœtale tardive (deuxième trimestre de la grossesse) et/ou de mort fœtale in utero, sachant qu'une minorité d'entre elles, seulement, compliqueront leur grossesse. Ceci sous-entend la probable participation de facteurs associés qui, mis à part le syndrome des anti-phospholipides, restent encore méconnus.

Prééclampsie maternelle, décollement prématuré d'un placenta normalement inséré, et retard de croissance intra utérin.

La plupart des études sont récentes, de type cas témoin, dont le but essentiel était d'établir une association entre thrombophilies et insuffisances utéro-placentaires idiopathiques. L'ensemble des résultats va dans le même sens, rapportant une prévalence augmentée des thrombophilies pour les grossesses compliquées de prééclampsie sévère, d'hématome rétro-placentaire, et/ou de retard de croissance intra-utérin. Ainsi, la fréquence de la mutation Leiden du facteur V est doublée dans le groupe prééclampsie sévère (14/158=8,9%) comparativement au groupe témoin (17/403=4,2 %) dans l'étude de Dizon-Townson et coll. (18). Dekker et coll. ont dépisté, à partir d'une cohorte de 101 grossesses compliquées de prééclampsie sévère, une résistance à la protéine C activée dans 15 % des cas, un déficit en protéine S dans 25 % des cas, et un syndrome des anti-phospholipides dans 30 % des cas (16). De Vries et coll. ont testé 62 grossesses compliquées de mort fœtale in utero (n=18), d'hématome rétro placentaire (n=31), et de retard de croissance intra-utérin (n=13), et découvert une thrombophilie ou une perturbation du bilan immunologique dans 56%, 65 %, et 85 % des cas respectivement (17). Les anomalies rencontrées étaient par ordre de fréquence : un déficit en protéine S (26%), une hyperhomocystéinémie (24%), un déficit en protéine C (6%), des anticorps anti-cardiolipines IgG (11%), des anticorps anticardiolipines IgM (5 %), un anticoagulant circulant (2%). Plus récemment, Kupferminc et coll. ont testé 110 patientes malades et 110 patientes témoins pour la mutation Leiden du facteur V, la mutation 20210A du gène de la prothrombine, et le variant thermolabile de la MTHFR (33). Une thrombophilie a été découverte dans 52 %

versus 17 % des cas, soit un risque multiplié par 5,9 pour les grossesses compliquées de prééclampsie sévère, d'hématome rétro placentaire, de mort fœtale in utero, ou de retard de croissance intra-utérin. Une seule étude prospective en population non sélectionnée a été publiée jusqu'à ce jour. Le devenir obstétrical de 2480 patientes a été rapporté après recherche systématique d'une résistance à la protéine C activée au premier trimestre de la grossesse. La prévalence de la résistance de la protéine C activée était de 11 % (270/2480) et les complications obstétricales étaient identiques entre les patientes résistantes et non résistantes pour la protéine C activée (36). En résumé, les thrombophilies représentent indiscutablement, mais pour certaines patientes seulement, un facteur de risque d'insuffisance utéro-placentaire.

Traitement préventif

L'aspirine à faible dose représente actuellement le seul traitement validé dans la prévention des récurrences de certaines prééclampsies sévères et/ou de retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire (11,35). Deux études randomisées ont montré la supériorité d'une association aspirine + HBPM versus aspirine seule en termes de taux de naissances vivantes chez des patientes ayant un syndrome des antiphospholipides responsable d'avortements spontanés à répétition (34,49). Cette association thérapeutique pourrait être le traitement préventif de choix à proposer aux patientes thrombophiles à risque de récurrence d'insuffisance utéro-placentaire. À partir d'une cohorte de 276 patientes aux antécédents de prééclampsie sévère et/ou de retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire, Riyazi et coll. ont rapporté le devenir obstétrical des patientes thrombophiles traitées par aspirine + HBPM (n=26) et des patientes non thrombophiles traitées par aspirine seule (n=19) (51). Les poids de naissance des enfants issus de mères thrombophiles étaient plus élevés comparativement aux patientes non thrombophiles. En conclusion, des études randomisées sont actuellement nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires.

DÉPISTAGE DES THROMBOPHILIES ET GROSSESSE

Une systématisation du dépistage en début de grossesse n'est pas envisageable actuellement. En effet, il est impossible d'identifier parmi les patientes thrombophiles dépistées, celles qui seront à risque d'insuffisance utéro-placentaire et/ou thromboembolique. Par ailleurs, aucune étude randomisée n'a jusqu'à ce jour démontré le bénéfice d'une prophylaxie anticoagulante chez les femmes enceintes thrombophiles. Enfin, le coût de ces différents examens de laboratoire est particulièrement élevé.

À l'inverse, il nous paraît justifié de rechercher une anomalie constitutionnelle de la coagulation après tout accident thrombotique ou gravidique par insuffisance utéro-placentaire sévère idiopathique. En effet, ces patientes à haut risque de récurrences pourraient bénéficier d'un traitement préventif lors d'une grossesse ultérieure par exemple.

ANNEXE 2 :

Extrait de la conférence de consensus

THROMBOPHILIE ET GROSSESSE

**PRÉVENTION DES RISQUES THROMBOTIQUES MATERNELS ET
PLACENTAIRES**

Vendredi 14 mars 2003 - Institut Pasteur – Paris

TEXTE DES RECOMMANDATIONS de l'HAS

1. DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE VASCULAIRE PLACENTAIRE (PVP)

La PVP regroupe certaines pathologies obstétricales liées à une anomalie de vascularisation du placenta, responsable d'une ischémie placentaire : **la PE, l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire (HRP), une part importante des morts fœtales *in utero* (MFIU) et des retards de croissance intra -utérins (RCIU)**. Pour qu'une étiologie vasculaire du RCIU ou de la MFIU soit retenue comme probable, il est nécessaire qu'une enquête étiologique bien menée ait été réalisée, permettant d'éliminer les autres causes non vasculaires.

La prévalence de ces pathologies est environ de 3 % pour la PE, 5 pour 10 000 pour l'éclampsie, 5 à 15 ‰ pour l'HRP, 3 à 10 % pour le RCIU et de 5‰ à 3 % pour la MFIU en fonction du terme considéré.

2. DÉFINITION DE GROUPES À RISQUE DE PVP

• Patientes ayant un risque élevé de PVP

- d'après les antécédents cliniques :

- HTA chronique : augmente le risque de PE (x 3 à 5), de MFIU et de RCIU, Thrombophilie et grossesse - Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires

Texte des recommandations :

- maladie rénale compliquée (grade A) ou greffe rénale,
- diabète compliqué (risque de PE x 5),
- lupus systémique actif ou avec APL ou avec atteinte rénale,
- SAPL (augmentation du risque de PVP grave),
- maladie de système active avec atteinte rénale ou viscérale,
- thrombocytémie essentielle ;

- d'après le statut obstétrical :

- antécédent personnel de PE sévère (risque de PE x10 à 15, d'HRP x10), d'éclampsie, de MFIU, d'HRP (risque d'HRP x 4 à 5) ou d'hypotrophie sévère,
- anomalies franches du doppler des artères utérines à 24 semaines d'aménorrhée (SA). La réalisation du doppler est recommandée dans une population à risque élevé, (c'est-à-dire chez des patientes ayant un antécédent de PVP ou un autre facteur de risque de PVP) dans laquelle il est discriminant, mais pas en population générale ;

- d'après le statut biologique :

- taux significatifs et persistants d'anticorps antiphospholipides (APL) (anticorps anticardiolipine [ACL] d'isotype IgG), avec anticoagulant circulant (ACC) de type lupique (LA) : augmentent les pertes fœtales après 12 SA (dans environ 1/3 des cas) et le risque de RCIU, de PE et de MFIU,
- thrombophilie avec facteur V Leiden ou FII 20210A à l'état homozygote, ou anomalies combinées ou déficit en AT : augmente les pertes fœtales après 28 SA (x 3 à 4).

• Patientes ayant un risque modéré de PVP

- d'après les antécédents cliniques :

- âge < 20 et > 40 ans : risque de PE x 2 à 3,
- obésité (IMC > 30) : risque de PE x 2,
- antécédent familial de PE (risque jusqu'à x 5),
- élévation modérée du risque (x 1,5) dans les populations afro-antillaises,
- cocaïne : augmente le risque d'HRP (grade C),
- tabagisme élevé : risque augmenté d'HRP (x 2), de RCIU et de mortalité périnatale ; diminution des PE (x 0,5),
- lupus et autres maladies de système en rémission,
- diabète équilibré ;

- d'après le statut obstétrical :

- primiparité : augmente le risque de PE (environ x 5),
- grossesse obtenue avec un nouveau partenaire,
- hypoplasie utérine et malformations utérines, notamment le DES syndrome (syndrome d'exposition au diéthylstilbestrol),
- grossesse obtenue après procréation médicalement assistée,

- grossesses multiples : en cas de grossesse gémellaire risque augmenté de PE (x3), d'HRP (x 7) et de RCIU (x 2),
 - diabète gestationnel : risque augmenté de PE (x 3),
 - HCG > 2 MoM au 2^e trimestre (test de dépistage d'anomalies chromosomiques).
- d'après le statut biologique :
- facteur V Leiden ou FII 20210A à l'état hétérozygote, ou déficit isolé en PC ou PS,
 - hyperhomocystéinémie.

Quels sont les moyens thérapeutiques ? Quelles patientes traiter et selon quelles modalités pratiques ? Quelle information donner aux patientes ?

1.LES DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS DISPONIBLES

Les médicaments pour le traitement curatif ou préventif de la MTEV, pendant la grossesse ou en *post-partum*, sont l'héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse (IV) ou sous cutanée (SC), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) par voie SC, les héparinoïdes et les antagonistes de la vitamine K (AVK).

Les HBPM ont l'avantage d'être plus faciles d'emploi que l'HNF, d'avoir une surveillance biologique limitée et des effets indésirables moindres.

L'utilisation des AVK chez la femme enceinte est limitée à la prophylaxie antithrombotique des patientes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques.

L'aspirine n'a pas d'indication dans la MTEV (grade A). Elle est utilisée en cas d'antécédent de PVP (grade B), notamment pour prévenir la survenue d'une PE et d'un RCIU, bien qu'elle n'ait pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ces indications. Son administration doit être précoce. Elle n'a pas d'effet curatif.

Les risques d'effets délétères du traitement chez le fœtus et le nouveau-né

- L'HNF ne traverse pas la barrière placentaire et n'est pas responsable d'hémorragie fœtale ou néonatale. Elle ne passe pas dans le lait maternel et ne constitue pas une contre indication à l'allaitement maternel.
- Deux HBPM, l'énoxaparine et la dalteparine, sont actuellement utilisables en France durant les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse. Les HBPM ne sont pas recommandées au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse car les données disponibles quant à leur sécurité d'emploi durant cette période ne sont pas jugées suffisantes. Les HBPM sont autorisées chez la femme qui allaite.

- Les AVK passent la barrière placentaire, sont tératogènes et responsables d'hémorragies chez le fœtus. L'utilisation des AVK est formellement proscrite entre 6 et 12 SA, et des anomalies cérébrales ont été décrites quel que soit le terme de la grossesse. Les AVK sont peu recommandés en fin de grossesse du fait du délai de leur réversibilité d'action et de leur effet anticoagulant chez le fœtus et le nouveau-né (risque d'hémorragie intracrânienne post-traumatique). En France, les AVK n'ont pas d'AMM chez les femmes allaitantes.
- Pour l'aspirine, le risque tératogène paraît globalement faible. Un risque accru (x 2) de survenue de laparoschisis a cependant été évoqué. Il n'a pas été observé de complications hémorragiques maternelles ou fœtales lors de son utilisation pendant plusieurs mois à faibles doses.

Les risques d'effets délétères du traitement chez la mère

- Les saignements :
 - la prévalence en population générale des hémorragies liées à l'HNF est évaluée à 2 %. Un allongement de la durée d'action de l'HNF (> 24 heures) est évoqué pendant la grossesse : il est donc recommandé d'interrompre l'HNF 24 heures avant un accouchement programmé ;
 - il n'a pas été décrit d'hémorragie majeure sous HBPM au cours de la grossesse ;
 - aucune complication maternelle hémorragique n'est signalée chez les femmes traitées par l'aspirine.
- La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :
 - la TIH est fréquemment compliquée d'une aggravation de la MTEV préexistante ou par de nouvelles thromboses veineuses ou artérielles. La TIH doit être suspectée quand le nombre des plaquettes diminue d'au moins 50 % par rapport au nombre de plaquettes avant traitement par HNF ou HBPM. Il est alors recommandé de rechercher systématiquement les anticorps héparine-dépendants.

La suspicion de TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé ;

 - chez les femmes enceintes qui développent une TIH, seule l'utilisation du danaparotide sodique est possible pour prévenir le risque thrombotique majeur inhérent à la TIH, car il ne traverse pas la barrière placentaire. Les HBPM ne doivent pas être utilisées lorsque la TIH est induite par les HNF.

• L'ostéoporose :

- la survenue d'ostéoporose pouvant induire des fractures, en particulier vertébrales, a été rapportée lors de l'utilisation prolongée d'HNF pendant la grossesse, avec un effet persistant au-delà de l'arrêt d'administration ;

- l'effet ostéoporotique des HBPM est nettement moins marqué en population générale.

Il n'est pas constant et, lorsqu'il survient, il est réversible.

2. QUELLES PATIENTES TRAITER ?

2.1. Prévention et traitement de la MTEV maternelle

Prévention : toutes les femmes à risque majeur, élevé ou modéré doivent porter une contention élastique (grade B) pendant toute la grossesse et le *post-partum*.

Un sevrage tabagique mérite d'être proposé et de faire l'objet d'un accompagnement adapté.

Dans le cas d'un accident thrombo-embolique veineux survenu au cours de la grossesse : un traitement anticoagulant par HNF ou HBPM à doses curatives doit être instauré lorsque le diagnostic est posé (grade A), et poursuivi avec des AVK durant 3 mois au moins après l'accouchement.

Dans les autres circonstances : les recommandations thérapeutiques varient selon le niveau de risque de MTEV qui a été évalué.

2.2. Les pathologies vasculaires placentaires

Un traitement préventif par aspirine à faible dose (100 à 160 mg par jour) prescrit entre 12 et 35 SA est recommandé chez les patientes ayant un antécédent de PVP (PE, HRP, MFIU et RCIU lorsqu'une origine vasculaire placentaire est retenue après enquête étiologique).

Un traitement par HBPM peut être associé au traitement par aspirine si un risque de MTEV (selon le niveau de risque établi précédemment) est associé à la PVP.

L'association aspirine-HBPM prescrite dès le début de la grossesse a montré une efficacité (grade B) dans la prévention du risque de pertes fœtales précoces à répétition associées à un APL.

Les données actuelles ne permettent pas de recommander un traitement préventif de la PVP en présence d'un facteur biologique mineur de thrombophilie sans antécédent de PVP. Dans les autres situations (facteurs biologiques mineurs de thrombophilie associés à un antécédent de PVP ou facteurs biologiques majeurs isolés), le niveau de preuve de l'efficacité des thérapeutiques publiées (aspirine +/- HBPM) est actuellement insuffisant pour que des recommandations puissent être formulées sur ce sujet.

3. MODALITÉS PRATIQUES

3.1. Traitement curatif de la MTEV maternelle : posologies et modalités de surveillance

- Une HBPM à dose curative (enoxaparine ou dalteparine avec une posologie initiale de 100 unités anti-Xa/kg/12 h) en maintenant une héparinémie anti-Xa comprise entre 0,5 et 1 U/ml est le traitement offrant le meilleur rapport bénéfice/risque (grade B) et celui-ci doit être poursuivi jusqu'au terme de la grossesse.
- Au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, l'utilisation d'une HNF calcique par voie SC ou d'une HNF sodique par voie IV permet de se conformer à l'AMM actuelle.
- En cas d'embolie pulmonaire, l'HNF par voie IV est indiquée, puis relayée par l'HNF calcique SC, de façon à obtenir un TCA compris dans la zone thérapeutique (2 à 3 fois le temps témoin selon la sensibilité du réactif utilisé et à définir par le laboratoire). Il est recommandé aussi d'ajuster régulièrement le traitement au cours de l'évolution de la grossesse en évaluant l'héparinémie par la mesure de l'activité anti-Xa, qui doit être comprise entre 0,3 et 0,7 U/ml.
- Il est recommandé de faire une numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant les 21 premiers jours de traitement, puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement.
- Il est recommandé d'interrompre le traitement par HNF ou HBPM 24 heures avant un accouchement programmé. S'il existe un très fort risque de MTEV (TVP ou embolie pulmonaire de moins de 4 semaines), il est possible de remplacer une HBPM par une HNF, ou de poursuivre une HNF déjà prescrite, jusqu'à 4 à 6 heures avant l'accouchement. Lorsqu'un travail spontané survient chez des patientes traitées par HNF, la mesure du TCA permet de vérifier son élimination après arrêt. Dans le cas contraire, il est possible de neutraliser l'HNF par le sulfate de protamine. En cas de traitement curatif par HBPM, si la patiente est supposée être ou est toujours dans la zone thérapeutique, l'analgésie péridurale est contre-indiquée, et tous les moyens préventifs d'hémorragie doivent être privilégiés. La reprise du traitement, impérative dans ce contexte, est recommandée 12 heures après la délivrance.

3.2. Traitement préventif de la MTEV maternelle : posologies et modalités de surveillance

- En traitement préventif, les HNF sont injectées 2 fois par jour, à dose fixe (5 000 UI SC toutes les 12 heures) sans surveillance de l'héparinémie, ou à dose adaptée à l'héparinémie avec une activité anti-Xa comprise entre 0,1 et 0,2 U/ml. La surveillance des plaquettes est recommandée selon les mêmes modalités que celles du traitement curatif.
- Au cours d'un traitement préventif par HBPM (enoxaparine 4000 UI anti-Xa/24 h ou dalteparine 5 000 UI anti-Xa/24 h, en 1 injection dans les 2 cas), la surveillance de l'héparinémie par la mesure de l'activité anti-Xa n'est recommandée qu'en cas de poids inhabituel, d'insuffisance rénale ou d'hémorragie. La surveillance des plaquettes est recommandée 2 fois par semaine pendant le 1^{er} mois de traitement, puis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement.
- Il est recommandé d'interrompre le traitement 12 heures avant l'entrée en travail.

3.3. Traitement préventif par l'aspirine des PVP : posologies et modalités de surveillance

Les posologies de l'aspirine efficaces pour prévenir la PVP varient de 100 à 160 mg par jour. La prescription d'aspirine à but préventif dans le cadre d'un antécédent de PVP n'exclut pas la prescription en supplément d'HBPM en cas de MTEV acquise ou familiale, selon les modalités précisées ci-dessus. Aucun test biologique ne permet actuellement de préjuger de l'efficacité du traitement ou d'estimer un éventuel risque hémorragique. Il est recommandé d'interrompre ce traitement à 35 SA.

ANNEXE 3 :

Extrait de la prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie.

Date de publication : 27 janvier 2009

Recommandations formalisées d'experts communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN

SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

SFNN : Société française de néonatalogie

SFMP : Société française de médecine périnatale

Dans un souci de clarté, ces affirmations, groupées par sujet, ont abouti à 76 recommandations.

La force de ces recommandations a été classée en 4 niveaux :

(G1+) : "Il faut..." - 48 recommandations

(G2+) : "Il est possible de faire" - 18 recommandations

(G1-) : "Il est possible de ne pas faire" - 10 recommandations

(G2-) : "Il ne faut pas faire " aucune recommandation

Dans un but de clarification, les recommandations sont regroupées en 7 rubriques

- Définitions
- Information et formation
- Prévention et prédiction
- Modalités de prise en charge
- Gestion des complications
- Anesthésie et prééclampsie
- Après la prééclampsie

1. Définitions (consensus professionnel)

(G1+) Il est recommandé d'utiliser les définitions suivantes :

HTA gravidique (HTG) : PAS >140 mm Hg et/ou PAD >90 mm Hg, survenant après 20 SA et

Prééclampsie (PE) : association d'une HTG à une protéinurie (> 0,3 g/24h)

PE Sévère : PE avec au moins l'un des critères suivants :

- HTA sévère (PAS > 160 mm Hg et/ou PAD > 110 mm Hg)
- atteinte rénale avec : oligurie (< 500 ml/24h) ou créatinine > 135 μmol/L, ou protéinurie > 5 g/j

- OAP ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome
- éclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, ROT polycinétiques, céphalées),
- thrombopénie $<100 \text{ G.L-1}$
- Hématome Rétro Placentaire (HRP) ou retentissement fœtal.

PE précoce : survenant avant 32 SA

HELLP syndrome : association d'une hémolyse, une cytolysé hépatique et d'une thrombopénie.

Eclampsie (E) : survenue d'une crise convulsive tonico-clonique dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse.

Patientes à risque élevé : Patientes ayant eu au moins un antécédent de PE sévère et précoce.

2. Information et formation (consensus professionnel)

(G1+) Il est recommandé de sensibiliser les professionnels de proximité (médecins traitant, sagefemme) aux signes devant faire évoquer une PE et de favoriser le repérage des situations à haut risque de PE.

(G1+) Il est recommandé qu'une information soit systématiquement faite aux femmes enceintes sur la nécessité de consulter sans délai dès l'apparition des signes d'alerte, même en l'absence d'antécédents particuliers et permettant de connaître l'organisation des soins périnataux en réseau avec les possibilités de transfert in utero. (G1+) Il est recommandé que les équipes soignantes prenant en charge les femmes enceintes en PE sachent parfaitement : 1/ rechercher systématiquement à chaque consultation une HTA, *en particulier systolique* 2/ utiliser adéquatement le sulfate de magnésium 3/ organiser rapidement la naissance devant l'aggravation rapide d'une PE ou à l'issue d'une éclampsie. (G2+) *Il est conseillé de réaliser de principe un examen anatomopathologique du placenta à l'occasion de tout accouchement en cas de PE.*

(G1+) Il est recommandé de réaliser un examen anatomopathologique du placenta et une autopsie en cas de décès maternel et/ou fœtale dans le cadre d'une complication de la PE.

3. Prédire ou prévenir la prééclampsie ?

(G1+) Aucun critère clinique ou biologique ne prédit la survenue d'une PE dans une population de femmes enceintes tout venant et aucun examen ne peut être recommandé dans un but de prédiction de la prééclampsie

(G2+) Cependant, la réalisation, dans un but prédictif de PE, du Doppler des artères utérines n'est envisageable que chez les patientes à haut risque.

La prévention de la PE par l'aspirine à faible dose (75-160 mg/j) est recommandée chez les patientes à haut risque et doit être instituée avant 20 SA (G1+).

L'utilisation des héparines de bas poids moléculaire n'est pas recommandée comme prévention de la PE (G1-), elles peuvent être utilisées dans les situations à risque thrombotique (G2+).

La supplémentation en anti-oxydants, ainsi que l'utilisation de donneurs de NO, ne sont pas recommandées (G1-). L'administration de calcium (1,5g/jour) n'est recommandée qu'en cas de carence calcique avérée (G2+).

4. Prise en charge de la prééclampsie

4.1. Organisation de la prise en charge en réseau (consensus professionnel)

(G2+) En cas de grossesse avec antécédents de PE, si le déroulement actuel est normal, il est possible que le suivi soit effectué par les professionnels de proximité sous couvert d'une consultation préalable du Gynécologue Obstétricien (GO), idéalement pré-conceptionnelle, donnant lieu à des recommandations écrites pour le suivi de la femme.

(G1+) En cas de forme non sévère de PE, il est recommandé que le bilan soit effectué par le GO en hospitalisation et qu'un suivi intensifié soit organisé (convention ou protocole écrit). (G1+) En cas de forme sévère, l'hospitalisation s'impose immédiatement (G1+) Il est recommandé de choisir le lieu de naissance en fonction de l'âge gestationnel, des critères de gravité maternel et/ou fœtaux, et la nécessité éventuelle du recours à un service de (G1+) Il est recommandé que les protocoles soient élaborés en commun dans un réseau de santé périnatale doté de moyens pour évaluer la qualité de la prise en charge pluridisciplinaire et le suivi de ces protocoles.

4.2. Prise en charge pré et inter-hospitalière

(G1+) Avant un transfert in utero, il est recommandé d'organiser une information des parents, idéalement conjointe obstétricale et pédiatrique, sur les enjeux maternels et fœtaux. (G1+) Il est recommandé que les médecins seniors des structures impliquées dans le transfert (obstétricien, pédiatre, anesthésiste-réanimateur, urgentiste) se

concertent et que les moyens adaptés soient mobilisés sans délai, selon les protocoles en vigueur au sein du réseau de périnatalité. (G1+) Il est recommandé de poursuivre le traitement de l'hypertension artérielle sévère pour la contrôler pendant le transport selon les principes définis dans la figure 1 (G2+) Il est possible de poursuivre la prévention primaire de l'éclampsie par le sulfate de magnésium (MgSO₄) pendant le transfert. (G2+) Il est possible d'utiliser les benzodiazépines injectables en pré hospitalier dans le traitement de l'éclampsie (G1+) Il est recommandé, pendant le transport, d'effectuer une surveillance clinique de la conscience, et d'installer un monitoring de la fréquence cardiaque (électrocardioscope), de la fréquence respiratoire, de la saturation pulsée en oxygène, de la mesure discontinue de la pression artérielle et, chez la patiente intubée, de la capnométrie en continu (G2+) En cas d'anomalies du rythme cardiaque fœtal, la naissance dans l'établissement initial d'accueil, quel qu'en soit le type, doit être envisagée

4.3. Prise en charge hospitalière des PE (consensus professionnel)

(G1+) L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF), la biométrie fœtale obtenue par échographie et les examens Doppler fœtaux sont recommandés pour l'évaluation fœtale. (G1+) Il est recommandé de débiter la corticothérapie, à un terme adapté, (deux fois 12 mg de bétaméthasone à 24 heures d'intervalle) pour maturation fœtale le plus précocement possible après le diagnostic, notamment avant un transfert. (G1+) Au cours de la PE sévère, il est recommandé de traiter l'HTA selon l'algorithme présenté figure 1. (G1+) Lorsque la pression artérielle diastolique est > 110 mmHg, ou la pression artérielle systolique > 160 mmHg, il est recommandé de débiter un traitement antihypertenseur. (G1-) L'expansion volumique systématique n'est pas recommandée car il n'a pas été démontré une amélioration du pronostic maternel ou néonatal et elle peut induire un œdème aigu du poumon (OAP). (G2+) L'expansion volémique prudente est possible en cas de chute brutale et significative de la pression artérielle lors de l'introduction des médicaments vasodilatateurs. (G1+) Lorsque une exploration de la situation hémodynamique doit être effectuée chez la femme prééclamptique, l'échographie doit être privilégiée, le monitoring invasif de la pression artérielle pulmonaire n'est justifié qu'exceptionnellement. (G1+) En cas de PE sévère, la prévention de la crise d'E par du MgSO₄ est recommandée devant l'apparition de signes neurologiques (céphalées rebelles, ROT polycinétiques, troubles visuels) et en l'absence de contre-indication (insuffisance rénale, maladies neuromusculaires).

(G2+) Le schéma thérapeutique initial comporte un bolus (4 g) de MgSO₄ puis une perfusion IV continue de 1 g/h

(G1+) La surveillance du traitement par MgSO₄ doit reposer sur une évaluation répétée de la conscience (Glasgow = 15), de la présence des ROT, de la fréquence respiratoire (> 12 c/mn) et de la diurèse (>30 ml/h).

(G1+) En cas de manifestations cliniques de surdosage, la perfusion doit être arrêtée, l'injection de gluconate de calcium envisagée et la magnésémie mesurée.

(G1+) Une surveillance répétée de la numération plaquettaire est recommandée dans les formes sévères de PE.

4.4. Critères d'arrêt de la grossesse (consensus professionnel)

(G2+) En cas de PE non sévère au-delà de 36 SA, il faut envisager d'interrompre la grossesse.

(G1+) Une PE sévère au delà de 34 SA est une indication à l'arrêt de la grossesse.

(G1+) En cas de PE sévère avant 24 SA, une IMG doit être clairement discutée avec les parents.

(G1+) Les indications d'arrêt de la grossesse dans les PE sévères entre 24 et 34 SA peuvent être maternelle ou fœtale.

Pour raison maternelle :

- Immédiates : HTA non contrôlée, éclampsie, OAP, HRP, *Thrombopénie* <50.000, Hématome sous capsulaire hépatique
- Après corticothérapie pour maturation fœtale (si les conditions maternelles et fœtales permettent de prolonger la grossesse de 48 heures) : insuffisance rénale d'aggravation rapide et/ou oligurie (< 100 ml / 4 heures) persistante malgré un remplissage vasculaire adapté, signes persistants d'imminence d'une éclampsie (céphalées ou troubles visuels), douleur épigastrique persistante, HELLP syndrome évolutif.

Pour raisons fœtales : Décélérations répétées du RCF, Variabilité à court terme < 3 ms, contrôlée, *RCIU sévère au-delà de 32 SA*, *Diastole ombilicale artérielle inversée, au-delà de 32 SA*.

(G2+) Lorsque l'interruption de la grossesse est décidée sans qu'il y ait une nécessité absolue d'arrêt immédiat, il est possible de déclencher l'accouchement après maturation cervicale.

5. Gestion des complications de la prééclampsie

5.1. Eclampsie

(G1+) En cas de troubles visuels persistants, il est recommandé d'effectuer un fond d'œil et une IRM, ou à défaut une TDM.

(G1+) Le MgSO₄ est recommandé car il est supérieur au diazépam, à la phénytoïne et à l'association (*phénergan, dolosal, largactyl*) pour le traitement d'une crise en cours et pour la prévention de sa récurrence.

(G2+) *En cas de récurrence critique, l'injection d'une dose additionnelle de 1,5 à 2 g IV est possible.*

(G1+) Après la dernière crise, il est recommandé de maintenir une perfusion de MgSO₄ pendant une durée de 24 heures.

5.2. Prééclampsie et atteinte rénale

(G1+) Il est recommandé de rechercher, dès le premier examen prénatal, des maladies rénales par l'emploi des bandelettes urinaires. En cas de positivité des bandelettes, il faut évaluer la protéinurie (seuil : 300 mg/j) et le sédiment urinaire (seuil : 10 hématies.mm-3).

(G1+) Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale en cas de signes évocateurs de néphropathie (antécédents, HTA précoce, syndrome urinaire...) en se souvenant que, dès le milieu de grossesse, une créatinémie >90 μmol/L est pathologique et que la formule de Cockcroft est inapplicable.

(G1+) Un avis spécialisé est recommandé devant la découverte de signes de néphropathie, quel que soit le terme, afin d'instituer une prise en charge conjointe (obstétricien, néphrologue, anesthésiste-réanimateur) de la grossesse, permettant, entre autres, d'informer la patiente sur les risques personnels et fœtaux, de discuter l'indication des diurétiques *et d'envisager une terminaison de la grossesse en cas d'aggravation rapide de l'insuffisance rénale, de PTT ou de SHU.*

5.3. Prééclampsie et atteinte hépatique

(G1-) *L'administration de corticoïdes pour le traitement du HELLP syndrome n'est pas recommandée car elle n'améliore pas le pronostic maternel et/ou néonatal.*

(G1-) En cas de HELLP syndrome, le recours à la plasmaphérese pour réduire la morbidité maternelle, n'est pas recommandé.

5.4. Hématome rétroplacentaire (consensus professionnel)

(G1-) *L'échographie n'est pas recommandée pour le dépistage de l'HRP chez les patientes à risque.*

(G1-) En cas d'antécédent d'HRP isolé, aucune thérapeutique préventive spécifique n'est recommandée pour une grossesse ultérieure.

6. Anesthésie chez une femme en prééclampsie

(G1+) Une évaluation la plus précoce possible des patientes est recommandée en vue d'une anesthésie.

(G1+) Il est recommandé d'effectuer un bilan d'hémostase dans un délai le plus court possible avant de faire une anesthésie périmédullaire.

(G2+) La prise d'aspirine, indiquée pour la prévention de la PE, ne constitue pas, en soi, une contre-indication à la réalisation d'une anesthésie péri-médullaire si :

- la patiente ne prend pas d'autres médicaments altérant l'hémostase,
- le bilan d'hémostase (Quick, TCA, fibrinogène, numération plaquettaire) est compatible avec la réalisation d'une ALR.

(G2+) La valeur seuil des plaquettes recommandée est de 75 G.L-1 pour réaliser une anesthésie péridurale, et de 50 G.L-1 pour la rachianesthésie à condition que :

- la thrombopénie soit stable sur plusieurs numérations successives,
- l'acte anesthésique soit réalisé par un opérateur entraîné,
- la parturiente bénéficie d'une surveillance neurologique en postpartum,
- la patiente n'ait pas pris d'aspirine au cours des trois derniers jours,

(G1+) Il est recommandé de mettre rapidement en place une analgésie périmédullaire parce qu'elle est bénéfique pour l'évolution de la pression artérielle et pour l'hémodynamique utéroplacentaire, et parce qu'elle facilite la prise en charge en cas de recours à une césarienne.

(G2+) Il est possible d'utiliser l'oxytocine (Syntocinon®) pendant et après le travail.

(G1-) La méthylergométrine (Méthergin®) est contre indiquée chez la femme prééclamptique.

(G1+) En cas de rachianesthésie, il est recommandé de limiter le remplissage vasculaire préalable aux cristaalloïdes et à un maximum 1000 ml et de réduire ou suspendre le traitement antiHTA administré par voie IV jusqu'à l'installation complète du bloc.

(G1-) La dose test adrénalinée n'est pas recommandée chez la femme prééclamptique.

(G1+) En cas d'anesthésie générale, il est recommandé de faire une évaluation des critères d'intubation difficile immédiatement avant l'induction, *de pratiquer une*

induction en séquence rapide avec intubation, de veiller à la prévention de la poussée hypertensive induite par l'intubation trachéale et de prévoir systématiquement le risque d'extubation à problème.

(G2+) Il est possible de pratiquer une ALR après une crise d'éclampsie si les conditions suivantes sont réunies : 1/la femme a repris conscience, 2/elle n'a pas de déficit neurologique, 3/son état clinique est stable.

(G1+) En cas de convulsions subintrantes et/ou de troubles de la conscience, l'anesthésie générale est recommandée.

7. Après la prééclampsie

7.1. Pronostic des enfants nés de mère en prééclampsie (consensus professionnel)

(G1+) Il est recommandé d'informer les pédiatres des thérapeutiques administrées aux mères.

(G1+) En cas de prématurité ou de RCIU, il est recommandé au pédiatre et à l'obstétricien d'informer conjointement les parents des risques encourus.

(G2+) En cas de HELLP syndrome sévère et surtout en cas de SHAG, il est possible de discuter un dépistage néonatal du déficit en LCHAD. A défaut, il est conseillé une surveillance attentive du nourrisson et la réalisation d'un profil des acides gras à chaîne longue en cas d'altération clinique.

7.2. Suivi du postpartum précoce (consensus professionnel)

(G1+) Après l'accouchement, il est recommandé d'effectuer une surveillance stricte clinique et biologique pendant au moins 48 heures, elle comporte :

- une surveillance rapprochée de la pression artérielle avec adaptation thérapeutique en fonction des chiffres tensionnels.
- l'évaluation quotidienne des apports hydriques, du poids et de la diurèse.

(G1+) Pour les femmes présentant une défaillance organique, une hospitalisation en secteur de réanimation est recommandée.

(G1+) Une surveillance tensionnelle bi-hebdomadaire et une consultation chez un médecin sont recommandées dans les 2 à 3 premières semaines du post-partum.

(G1+) Lors de la consultation postnatale réglementaire, il est recommandé de vérifier la normalisation tensionnelle et la disparition de la protéinurie.

(G2+) En l'absence de facteurs de risque et d'anomalies biologiques, il est possible de prescrire une contraception œstro-progestative lors de la consultation post natale.

7.3. Suivi à long terme

(G1+) Si l'HTA et/ou la protéinurie persistent 3 mois après l'accouchement, il est recommandé de prendre un avis médical spécialisé.

(G1-) Il ne faut pas pratiquer un examen histologique rénal en postpartum, sauf dans un des cas suivants :

- insuffisance rénale persistante,
- signes d'affection systémique,
- protéinurie persistant plus de 6 mois après l'accouchement.

(G1+) Il est recommandé de rechercher des anticorps antiphospholipides après une PE sévère et précoce.

(G1-) Il n'est pas recommandé de pratiquer un bilan de thrombophilie héréditaire, sauf dans l'un des cas suivants :

- antécédents personnels ou familiaux de maladie veineuse thromboembolique,
- PE précoce,
- association à un RCIU sévère, à un HRP ou à une mort fœtale in utero.

(G1+) Un suivi spécialisé précoce (avant 14 SA) est recommandé pour les grossesses ultérieures, chez toute femme aux antécédents de PE précoce.

(G1+) Il est recommandé de surveiller l'ensemble des facteurs de risque cardio vasculaires, rénaux et métaboliques au long cours après une PE sévère.

Au total, il apparaît qu'au cours de ces huit dernières années, si la compréhension de la physiopathologie de la prééclampsie a beaucoup progressé, peu de modifications de prise en charge ont fait la preuve de leur efficacité. Les avancées principales nous semblent concerner principalement l'organisation des soins en réseau et l'importance capitale d'une information de la mère et de son conjoint tout au long de la maladie. Cette information se conçoit au mieux de manière prospective et collégiale permettant aux futurs parents de participer le plus possible aux décisions thérapeutiques.

ANNEXE 4 :

| DOSAGES DES MARQUEURS SERIQUES DE LA DEUXIEME GROSSESSE | Non récidive N=53* n (%) | Récidive N=22* n (%) | p |
|--|---|-------------------------------------|----------|
| Hormone chorionique gonadotrophique : | | | |
| Elevés | 23(43.4) | 6(27.27) | 0.192 |
| Abaissés | 4(7.55) | 3(13.54) | 0.412 |
| Normaux | 26(49.06) | 13(59.09) | 0.428 |
| Alpha fœto protéine : | | | |
| Elevés | 0 | 0 | |
| Abaissés | 22(11.4) | 10(54.55) | .1 |
| Normaux | 39(88.64) | 12(45.5) | 0.574 |

*données manquantes

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive.

| DOSAGES DES MARQUEURS SERIQUES DE LA PREMIERE GROSSESSE | Non récidive N=162 n (%) | Récidive N=71 n (%) | p |
|--|---|------------------------------------|----------|
| Hormone chorionique gonadotrophique : | | | |
| Elevé | N=36* 8(4.94) | N=17* 3(17.65) | 1 |
| Abaissé | 11(22.22) | 4(23.53) | 0.748 |
| Normaux | 17(47.22) | 10(58.82) | 0.430 |
| Alpha fœto protéine : | | | |
| Elevés | N=41* 3(7.32) | N=17* 2(11.76) | 0.624 |
| Abaissés | 16(39.02) | 7(41.18) | 0.879 |
| normaux | 22(53.66) | 8(47.06) | 0.647 |

*données manquantes

p =résultat de l'analyse uni variée comparant les groupes récidive et non récidive