



HAL
open science

Prise en charge et suivi de la prééclampsie

Izéline Capron

► **To cite this version:**

Izéline Capron. Prise en charge et suivi de la prééclampsie. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01972402

HAL Id: dumas-01972402

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01972402>

Submitted on 7 Jan 2019

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.

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement

Le **07 Avril 2017**

Par Mademoiselle CAPRON Izéline

Née le 20 Juin 1990

PRISE EN CHARGE ET SUIVI DE LA PREECLAMPSIE

Jury

Président : **Madame LIABEUF Sophie**, Maître de conférences – Praticien
Hospitalier – Pharmacologue

Membres : **Mademoiselle DESPREZ Amandine**, Docteur en Pharmacie
Madame VAN VYNCKT Edwige, Docteur en Pharmacie

Remerciements

A Madame LIABEUF, Maître de conférence, Praticien Hospitalier et Pharmacologue,
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger et de présider cette thèse, je vous remercie.
Je vous remercie pour votre extrême gentillesse, votre disponibilité, votre écoute, votre soutien, votre réconfort et pour tous les conseils prodigués pour la rédaction de cette thèse. Je n'aurais pu faire un meilleur choix.

A Mademoiselle DESPREZ Amandine, Docteur en Pharmacie,
Merci à toi de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury. Je te remercie pour ton soutien, tes conseils, ton réconfort, ton aide... (et pour bien tant d'autres choses) pour la rédaction de cette thèse, mais également au quotidien. C'est un réel bonheur et plaisir de travailler avec toi tous les jours... J'aimerais être aussi brillante que toi dans les années à venir...

A Madame VAN VYNCKT Edwige, Docteur en Pharmacie,
Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury. Je vous remercie également pour toutes ces années passées dans votre officine. Vous m'avez toujours acceptée pour mes stages durant lesquels vous m'avez formé au métier de pharmacien. Merci de m'avoir accordée votre confiance.

Au Docteur BROCHOT-DELHAYE Céline, Chef du service gynécologie-obstétrique de l'hôpital d'Arras.

Ma cousine, je te remercie pour toute l'aide que tu m'as apportée pour l'élaboration de cette thèse. Merci pour toutes les réponses à mes questions. Merci de m'avoir accueillie dans ton service pour la recherche de cas cliniques. Merci de m'avoir accordée de ton temps qui je sais si précieux...

A mes parents, Jacques & Pascale,

Je vous remercie d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui... Merci de m'avoir permise de réaliser ces longues études. Je n'y serais jamais arrivée sans vous. Merci pour votre soutien, votre réconfort, votre écoute, votre amour... Merci d'avoir toujours cru en moi... Je vous aime tant...

A Geoffray, mon Doudou,

Merci tout simplement d'être là... Je te remercie pour ta patience et ta compréhension pendant toutes ces années d'étude et pour ma thèse. Tu as toujours su m'accompagner et me guider. Merci également pour ton soutien, ton écoute, merci de t'occuper autant et aussi bien de moi... Je t'aime...

A mes deux étoiles, Papi Dédé & Tonton Gilles,

J'espère que de là où vous êtes, vous êtes fiers de moi. J'aurais tellement aimé que vous soyez à mes côtés en ce jour particulier. Vous me manquez tant... Je vous aime...

A mes Mamies, Christiane & Christiane,

Merci pour vos encouragements. Je vous aime...

A toute ma famille & mes amis proches,

Merci de m'avoir toujours soutenue et d'avoir toujours cru en moi...

Un remerciement tout particulier à Amandine, ma cousine pour la réalisation des magnifiques invitations.

A Jacques, Maryline, Yohan & Julie, ma belle-famille,

Je vous remercie pour votre soutien, votre compréhension, vos encouragements... Je m'excuse pour toutes ces absences... La dernière étape est franchie, je vais être plus disponible à l'avenir.

A Anne-Sophie, ma sœur de cœur,

Quelle rencontre ma chérie ! Nous avons rapidement été complices et avons formé un binôme de choc pendant toutes ces années... Nous avons toujours travaillé ensemble et été là l'une pour l'autre pour nos études mais aussi pour nos vies privées ! Nous avons vécu tant de belles choses et forgé au fil des années une si belle amitié... Une nouvelle vie s'offre à nous maintenant...

A Marie-Françoise, Jean-Louis, Mamie Céline, mes amis,

Vous êtes une merveilleuse rencontre... Mille mercis à vous pour votre accueil pendant toutes ces années d'étude... Que de belles aventures vécues ! Rien n'aurait été pareil sans vous... Une pensée toute particulière pour Papi Gaëtan, « min chou » !

Aux « Crohniens », Clémence, Yoyo, Mathilde, Cécile, Céline, Laëtitia et Romain, mes amis, Merci pour toutes ces années... Dès la 2^{ème} année, nous avons formé un groupe soudé. Toujours prêts à s'entraider. Nous avons partagés des moments de stress mais tant de rigolades, de fous rires, tant de moments de bonheur... Une page se tourne pour de nouvelles aventures !

A Amandine, Jo, mes amies, et Lucie, ma princesse

Je vous remercie de m'avoir épaulée pendant toutes ces années. Vous aussi vous avez toujours cru en moi... Je vous remercie pour votre soutien et votre écoute. Merci pour cette belle amitié qui dure depuis des années et qui durera toujours...

A mes anciens collègues, Virginie, Sandra, Fabienne & Michel,

Je vous remercie pour toutes ces années passées à la pharmacie de Maignelay-Montigny. Cette thèse est l'aboutissement de plusieurs années d'étude partagées avec vous par les stages et le travail. Je vous remercie de m'avoir enseignée votre savoir et d'avoir contribué au pharmacien que je suis aujourd'hui...

A Aude & Mélanie,

Merci pour tous vos encouragements et votre soutien au quotidien... Quelle joie de travailler avec vous !

Aux personnels de la bibliothèque universitaire santé d'Amiens,

Je vous remercie pour la recherche d'articles bibliographiques qui m'a permis de rédiger cette thèse et pour la formation au logiciel Zotero. Merci pour votre disponibilité.

Table des matières

Liste des abréviations	10
Liste des Figures	14
Liste des Tableaux	16
INTRODUCTION	17
CHAPITRE 1 : Généralités et aspects fondamentaux	18
I. Physiologie de la grossesse.....	18
1) La fécondation	18
2) Le développement embryonnaire	18
3) Le développement fœtal	22
II. Physiologie placentaire	23
1) Formation du placenta et circulation utéro-placentaire	23
2) Rôles du placenta	25
a) Fonction respiratoire	26
b) Fonction nutritive	26
c) Fonction endocrine	26
d) Fonction immunologique.....	27
e) Fonction protectrice	28
III. Modifications physiologiques et biologiques chez la femme enceinte	29
1) Modifications générales	29
2) Modifications cardiovasculaires et hémodynamiques.....	29
3) Modifications hématologiques	29
4) Modifications hémostatiques.....	30
5) Modifications respiratoires.....	31
6) Modifications rénales et urinaires	31
7) Modifications digestives	31
8) Modifications endocriniennes	32
9) Modifications métaboliques	32
10) Autres modifications	32

CHAPITRE 2 : Prééclampsie : Généralités	36
I. Définitions	36
II. Epidémiologie	39
III. Physiopathologie.....	41
1) Défaut de remodelage vasculaire utérin	42
a) Défaut d'invasion trophoblastique.....	42
b) Remodelage vasculaire induit par des facteurs diffusibles issus du trophoblaste extravilleux interstitiel et indépendant de l'invasion trophoblastique.....	45
2) Dysfonction placentaire responsable du relargage dans la circulation maternelle de diverses substances	46
3) Maladie endothéliale maternelle	47
IV. Facteurs de risque	52
1) Facteurs de risque maternels	52
2) Facteurs de risque paternels	53
3) Facteurs de risque liés au couple.....	53
4) Facteurs de risque liés à la grossesse	54
5) Facteurs de risque liés au mode de vie	55
V. Signes cliniques et biologiques maternels	57
VI. Dépistage	58
VII. Diagnostic & Surveillance	60
1) Diagnostic clinique.....	60
2) Diagnostic biologique	61
3) Diagnostic « fœtal »	62
4) Surveillance	64
5) Examen du placenta	65
VIII. Complications	66
1) Complications maternelles	66
a) HELLP syndrome	66
b) Eclampsie	67
c) Hématome rétroplacentaire (HRP)	68
d) Troubles de l'hémostase	70
e) Complications rénales.....	70
f) Complications cardiorespiratoires.....	70

2) Complications fœtales et conséquences pour le nouveau-né	71
a) Complications fœtales	71
b) Conséquences pour le nouveau-né	71
CHAPITRE 3 : Prise en charge de la prééclampsie	73
I. Hospitalisation d'une femme prééclamptique	73
II. Traitements antihypertenseurs et contrôle de l'hypertension artérielle	75
1) Objectif thérapeutique	75
2) Mesures non-médicamenteuses, mesures hygiéno-diététiques	76
3) Traitement antihypertenseur	77
a) Inhibiteurs calciques	77
b) Les β -bloquants et α -bloquants	78
c) Les antihypertenseurs d'action centrale	79
d) Autres antihypertenseurs	79
4) Contrôle de la pression artérielle	80
a) Prééclampsie légère à modérée	80
b) Prééclampsie sévère	80
5) Remplissage vasculaire	83
III. Critères d'interruption de grossesse en cas de prééclampsie	84
1) Critères d'extraction fœtale	84
a) Prééclampsie modérée	86
b) Prééclampsie sévère	86
2) Place de la corticothérapie en cas de prééclampsie	89
IV. Traitement des complications	90
1) HELLP syndrome	90
2) Hématome rétroplacentaire	91
3) Eclampsie	91
V. Place du sulfate de magnésium dans la prééclampsie	93
1) Mécanisme d'action du sulfate de magnésium	93
2) Indications du sulfate de magnésium	94
a) Prévention secondaire et primaire de l'éclampsie	94
b) Effet neuro-protecteur chez le fœtus	95
3) Mode d'utilisation	95

4) Effets indésirables et toxicité du sulfate de magnésium	96
VI. Perspectives de traitement de la prééclampsie	98
1) Inhibiteur de la pompe à protons (IPP)	98
2) Metformine	99
3) Statines	100
4) Particules d'hémoglobine	100
CHAPITRE 4 : Etude de cas cliniques : Prééclampsie et HELLP syndrome	102
I. Cas clinique n°1 : Madame V.....	102
1) Présentation de la patiente	102
2) Histoire de la maladie	102
II. Cas clinique n°2 : Madame D.	107
1) Présentation de la patiente	107
2) Histoire de la maladie	107
III. Discussion des cas cliniques	113
CHAPITRE 5 : Post-partum : Prise en charge et suivi d'une femme prééclamptique .	116
I. Suivi maternel à court terme.....	116
1) Post-partum immédiat.....	116
a) Risque de complications.....	116
b) Traitement du post-partum	117
c) Anticoagulation préventive.....	118
d) Allaitement	121
e) Contraception	122
2) Sortie d'hospitalisation	122
3) Consultation du post-partum.....	123
II. Risques à long terme de la PE : cardiovasculaires et rénaux	126
III. Désir d'une autre grossesse.....	127
1) Risque de récurrence.....	127
2) Consultation pré-conceptionnelle	128
3) Traitement préventif.....	128
a) Antiagrégant plaquettaire	128
b) HBPM.....	130

IV. Prévention de la PE : autres traitements et nouvelles avancées	131
1) Vitamine D.....	131
2) Calcium	131
3) Antioxydants	132
4) Acide folique.....	133
5) Autres moyens préventifs	133
CONCLUSION	135
Bibliographie.....	136

Liste des abréviations

Anti- β 2-GP1 : anti- β 2-glycoprotéine de type 1
ARA II / SARTAN : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
AL : ambulance légère
ALAT : alanine aminotransférase
AMM : autorisation de mise sur le marché
ASAT : aspartate aminotransférase
ASI : activité sympathomimétique intrinsèque
AVC : accident vasculaire cérébral
AVK : antivitamine K
BIP : diamètre bipariétal
BVR : bilan vasculo-rénal
CH : centre hospitalier
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée
COX : cyclooxygénase
CPDPN : Centre Pluri Disciplinaire de Diagnostic Pré Natal
CT : cytotrophoblaste
CTEV : cytotrophoblaste extra-villeux
CTV : cytotrophoblaste villeux
EDHF : endothelium derived hyperpolarizing factor
ET-1 : endothéline 1
DIU : dispositif intra-utérin
eNOS : monoxyde d'azote synthase endothéliale
g : gramme
g/24h : gramme par vingt quatre heures
g/l : gramme par litre
GH : hormone de croissance placentaire humaine
Gr : groupe sanguin
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HbV : particule d'hémoglobine
HCG : hormone gonadotrophine chorionique
HELLP syndrome : hemolysis elevated liver enzymes and low platelets count syndrome
HIF- α : hypoxic inductor factor – 1 alpha

HLA : human leukocyte antigen
HMG-CoA : hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A
HNF : héparine non fractionnée
HPL : hormone lactogène placentaire
HRP : hématome rétroplacentaire
HTA : hypertension artérielle
HTAG : hypertension artérielle gravidique ou gestationnelle
IAD : insémination artificielle avec donneur de sperme
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC : indice de masse corporelle
IR : insuffisance rénale
IRM : imagerie par résonance magnétique
IVG : interruption volontaire de grossesse
kg : kilogramme
LDH : lacticodéshydrogénase – lactate déshydrogénase
LDL : low density lipoprotein
lymphocytes T CD8 : lymphocyte T cytotoxique
MAP : menace d'accouchement prématuré
MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures
MFIU : mort fœtale in utero
mg/mmol : milligramme par millimole
MgSO₄ : sulfate de magnésium
ml : millilitre
Mme : madame
mmHg : millimètre de mercure
NACO : nouveau anticoagulant oral
NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NFS : numération formule sanguine
NK : natural killer
NO : monoxyde d'azote
OAP : œdème aigu du poumon
OD : Odds Ratio
OMI : œdème des membres inférieurs
PA : pression artérielle

PAD : pression artérielle diastolique
PAI-1 : plasminogen activator inhibitor 1
PAPP-A : pregnancy associated plasma protein A
PAS : pression artérielle systolique
PC : périmètre crânien
PE : prééclampsie
PEM : prééclampsie modérée
PES : prééclampsie sévère
PP-13 : placental protein 13
PGI₂ : prostacycline
pH : potentiel hydrogène
PIGF : placental growth factor
PMA : procréation médicale assistée
RAI : recherche d'agglutinines irrégulières
RCF : rythme cardiaque fœtal
RCIU : retard de croissance intra-utérin
Rh : rhésus
ROT : réflexes ostéotendineux
RPM : rupture prématurée des membranes
SA : semaine d'aménorrhée
SAP : seringue auto-pulsée
sEng : endogline soluble
SMUR : service mobile d'urgence et de réanimation
SNS : signe neurosensoriel
SO : stress oxydatif
SRA : système rénine-angiotensine
ST : syncytiotrophoblaste
STBM : membranes microvillositaires syncytiales
TCA : temps de céphaline activé
TGF : transforming growth factor
TNF- α : tumor necrosis factor alpha
TNF-R1 : tumor necrosis factor receptor 1
TP : taux de prothrombine
TSH : thyroid stimulating hormone

TXA₂ : thromboxane A₂

μmol/l : micromole par litre

uPA : urokinase-type plasminogen activator

VCAM : vascular cell adhesion molecule

VEGF : vascular endothelial growth factor

VEGF-R : vascular endothelial growth factor receptor

VLDL : very low density lipoprotein

Liste des Figures

Figure 1 : Première semaine de développement embryonnaire après la fécondation

Figure 2 : Deuxième semaine de développement embryonnaire

Figure 3 : Embryon à la fin de la quatrième semaine de développement

Figure 4 : Développement fœtal

Figure 5 : Placenta humain

Figure 6 : Circulation utéro-placentaire

Figure 7 : Définitions de l'hypertension artérielle gravidique

Figure 8 : Fréquence des hypertensions artérielles au cours des grossesses en Europe et aux Etats-Unis

Figure 9 : Incidence de la prééclampsie chez les femmes nullipares et multipares en France

Figure 10 : Schéma physiopathologique de la prééclampsie

Figure 11 : Comparaison de placentation lors d'une grossesse normale et lors d'une grossesse prééclamptique

Figure 12 : Synthèse de sFlt-1 et de PlGF

Figure 13 : Rôle de sFlt-1 dans la prééclampsie

Figure 14 : Résumé de la physiopathologie de la prééclampsie

Figure 15 : Hématome rétroplacentaire

Figure 16 : Décision de transfert en fonction des pathologies

Figure 17 : Prise en charge d'une hypertension artérielle diagnostiquée en cours de grossesse

Figure 18 : Arbre décisionnel et prescription du traitement antihypertenseur en cas de prééclampsie sévère

Figure 19 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la prééclampsie – Critères d'arrêt de grossesse

Figure 20 : Prise en charge de la prééclampsie modérée ou sévère selon le terme de la grossesse

Figure 21 : Prise en charge de la prééclampsie sévère selon le terme de la grossesse

Figure 22 : Prise en charge d'un hématome rétroplacentaire

Figure 23 : Evolution de la pression artérielle moyenne de Mme V. depuis son hospitalisation

Figure 24 : Evolution de la pression artérielle moyenne de Mme V. de son accouchement jusque sa sortie d'hospitalisation

Figure 25 : Evolution de la pression artérielle de Mme D. depuis son hospitalisation jusque son transfert vers le centre hospitalier d'ARRAS

Figure 26 : Evolution de la pression artérielle de Mme D. à la suite de son accouchement

Figure 27 : Evolution de la pression artérielle de Mme D. au lendemain de son accouchement jusque sa sortie d'hospitalisation

Figure 28 : Evolution du taux de plaquettes de Mme D. au cours de son hospitalisation

Figure 29 : Evolution du taux d'ASAT/ALAT de Mme D. au cours de son hospitalisation

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Modifications physiologiques et biologiques de la grossesse

Tableau 2 : Classifications des différents types d'hypertension artérielle (HTA) au cours de la grossesse

Tableau 3 : Principaux facteurs de risque de la prééclampsie

Tableau 4 : Bilan fœto-maternel en cas de prééclampsie

Tableau 5 : Surveillance type d'une patiente prééclamptique sévère (rythme de surveillance à adapter en fonction du contexte)

Tableau 6 : Indications d'arrêt de grossesse en cas de prééclampsie sévère entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée

Tableau 7 : Facteurs de risque de thrombose

Tableau 8 : Bilan de première intention après une prééclampsie (à adapter en fonction de la sévérité de la PE)

INTRODUCTION

Les femmes mettent des enfants au monde depuis la nuit des temps. La naissance d'un nouveau-né est un bonheur inconditionnel pour un homme et une femme. Pendant neuf mois, le couple suit le développement de leur futur bébé grâce aux examens obstétricaux.

La grossesse n'est pas un événement anodin. La femme subit différentes modifications corporelles, physiologiques et psychologiques pour permettre la croissance du fœtus. Son corps s'adapte à la grossesse pour se préparer à l'accouchement. La plupart du temps, tout se passe bien, sans risques pour la maman et le fœtus.

Cependant, parfois, tout peut basculer. La grossesse peut devenir « pathologique » mettant en danger à la fois la mère et l'enfant. La prééclampsie est une pathologie gravidique. Elle est d'origine placentaire. Elle se définit par une hypertension artérielle et par la présence de protéines dans les urines, après vingt semaines d'aménorrhée. Elle touche moins de 5 % des grossesses. C'est une pathologie qui peut se compliquer très rapidement, et parfois sans signes avant-coureurs. Elle peut être très grave voire mortelle pour la mère et/ou le fœtus si elle n'est pas prise en charge à temps. Sa surveillance et son suivi demeurent primordiaux pour les équipes médicales.

Quelle prise en charge et quel suivi pour les femmes atteintes de prééclampsie ?

Pour ce faire, dans un premier temps, un point sur la physiologie de la grossesse normale et les modifications physiologiques rencontrées par la femme enceinte sera effectué.

Dans un second temps, les généralités de la prééclampsie seront présentées : définition, physiopathologie, signes cliniques, complications...

Ensuite, en troisième temps, la prise en charge de la pathologie sera détaillée : traitement actuel et nouvelles thérapeutiques à l'étude.

Puis, dans un quatrième temps, l'étude de cas cliniques illustrera les dires de cette thèse.

Le suivi à court terme, le désir d'une éventuelle autre grossesse, le suivi à long terme pour une femme avec antécédent de prééclampsie et la prévention de cette pathologie seront abordés dans un dernier temps.

CHAPITRE 1 : Généralités et aspects fondamentaux

I. Physiologie de la grossesse

1) La fécondation

La fécondation correspond à la fusion d'un spermatozoïde avec un ovocyte et aboutit à la formation d'un zygote (1). Avant de rencontrer l'ovocyte, le spermatozoïde connaît différentes étapes de maturation pour pouvoir être fécondant. Lors de sa remontée dans les voies génitales féminines, après l'éjaculation, il subit la capacitation. Puis après avoir traversé le cumulus oophorus de l'ovocyte, le spermatozoïde se fixe à la zone pellucide où la réaction acrosomique se déroule. Il peut ainsi traverser l'espace périvitellin et fusionner avec l'ovocyte, c'est l'imprégnation (1)(2). A cet instant, l'ovocyte peut terminer sa phase de maturation débutée lors de la phase folliculaire du cycle menstruel (3). Ensuite, le pronucléus mâle et le pronucléus femelle se forment et se rapprochent. Les membranes des deux pronuclei se lysent, leurs matériels génétiques s'arrangent. Le zygote est ainsi formé (4). Le développement embryonnaire peut commencer. Lors de cette fécondation, le cycle menstruel est bouleversé. La grossesse est constatée, chez la femme, par l'absence de règles, l'aménorrhée (5). Le corps jaune, issu du follicule de De Graaf, après la libération de l'ovocyte, ne dégénère pas. Il permet le maintien de la grossesse au début du premier trimestre, en assurant la sécrétion des hormones sexuelles, avant que le placenta ne prenne le relais (6).

2) Le développement embryonnaire

Après que le zygote se soit formé au niveau du premier tiers de la trompe de Fallope, il va subir une série de divisions cellulaires successives. Cela aboutit à la formation de cellules de plus en plus petites, les blastomères. L'œuf devient embryon. C'est la segmentation (7)(8). A partir d'un certain nombre de blastomères, l'embryon est au stade morula. C'est un amas de cellules sphériques ressemblant à une petite mûre. Le phénomène de compaction commence entraînant la différenciation des blastomères de la morula :

- En cellules polaires qui donnent naissance au trophoblaste en périphérie, à l'origine du placenta.
- En cellules apolaires qui forment le bouton embryonnaire au centre, à l'origine de l'embryon.

Vers le 5^{ème} jour après la fécondation, une cavité embryonnaire se crée, le blastocèle. Cela a pour conséquence le remaniement des cellules du trophoblaste et du bouton embryonnaire. Les cellules du bouton embryonnaire s'accumulent à un pôle pour former le pôle embryonnaire. Le trophoblaste, lui, entoure le pôle embryonnaire et le blastocèle. Le blastocyste est ainsi formé, toujours présent dans la zone pellucide de l'ancien ovocyte (9)(10)(11). Au cours de son développement, le zygote devenu morula puis blastocyste a continué sa migration dans les trompes de Fallope pour arriver dans la cavité utérine à partir du 6^{ème} jour (Figure 1) (11)(12).

A ce moment-là, le blastocyste va éclore et sortir de la zone pellucide. Il est ainsi prêt à s'implanter dans l'endomètre utérin (13). C'est la fin de la première semaine du développement embryonnaire.

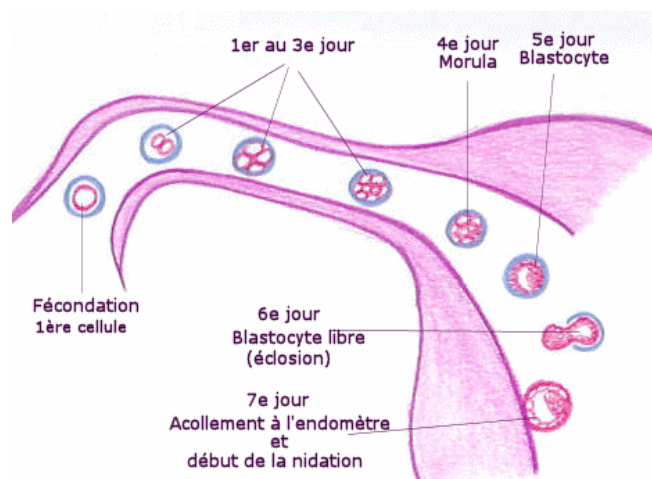
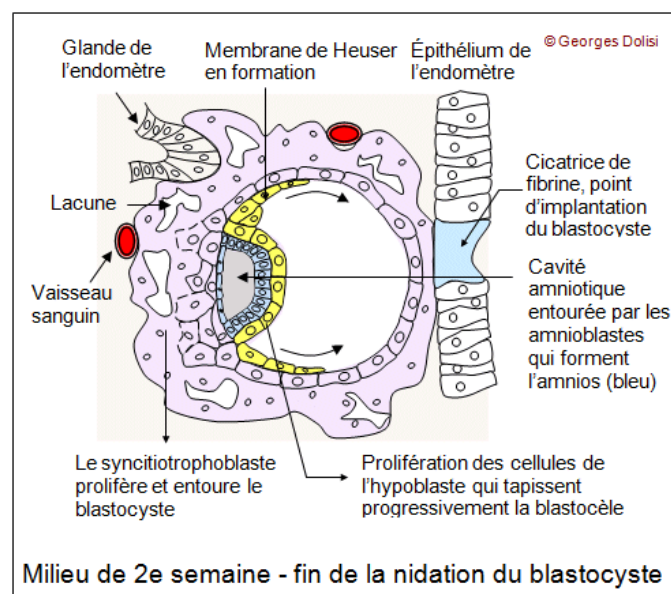


Figure 1 : Première semaine de développement embryonnaire après la fécondation (14).

Avant l'implantation, le trophoblaste se différencie en syncytiotrophoblaste (ST), au niveau du pôle embryonnaire où il se développera et entourera par la suite la totalité de l'embryon, et en cytotrophoblaste (CT) en profondeur. Après une étape d'orientation (le blastocyste

s'implante au niveau du pôle embryonnaire), d'apposition, d'adhésion et d'invasion par le ST, la nidation a lieu. Le blastocyste s'implante grâce à la réaction déciduale. Avant et au cours de son implantation, le blastocyste connaît différentes transformations. Les cellules du bouton embryonnaire se différencient en hypoblaste et épiblaste, formant le disque embryonnaire didermique. La cavité amniotique se forme, tapissée au niveau du plafond par les amnioblastes, issus de l'épiblaste.

Au cours de la deuxième semaine de développement, une fois la totalité de l'embryon enfoui dans l'endomètre utérin, les cellules de l'hypoblaste migrent le long du blastocèle. Elles forment la membrane de Heuser, donnant naissance à la vésicule vitelline primaire (Figure 2). Puis, de nouvelles cellules provenant de l'hypoblaste forment une nouvelle membrane rétrécissant la vésicule vitelline primitive et donnant naissance à la vésicule vitelline secondaire. Entre le CT et la cavité amniotique et vitelline, une nouvelle couche cellulaire se forme à partir de l'épiblaste. C'est le mésoblaste extra-embryonnaire, il prend la place du réticulum extra-embryonnaire préalablement formé (Figure 2). Ce mésoblaste extra-embryonnaire se différencie en deux autres feuillettes où au centre se développe la cavité choriale. L'augmentation de la cavité amniotique et de la cavité choriale entraîne la formation du pédicule embryonnaire, issu du mésoblaste extra-embryonnaire. Il donnera naissance au futur cordon ombilical. Il permet de suspendre le disque embryonnaire didermique dans la cavité choriale et il relie la cavité amniotique au CT. Au niveau du ST, des lacunes se forment et se remplissent de sang maternel. C'est la mise en place de la circulation utéro-placentaire primitive, avant la formation du placenta (11)(15)(16).



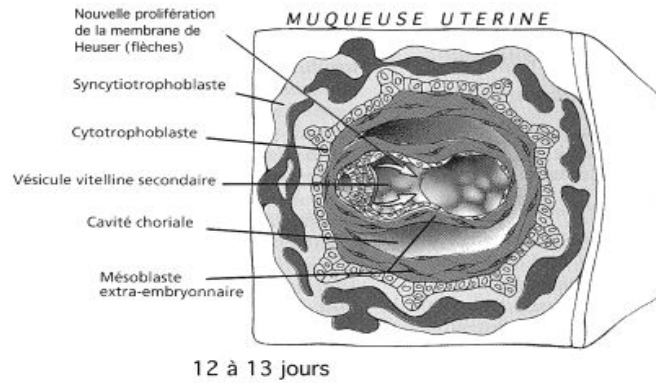


Figure 2 : Deuxième semaine de développement embryonnaire (17)(18).

La troisième semaine de développement est marquée par le phénomène de gastrulation avec la mise en place d'un troisième feuillet embryonnaire : le mésoblaste entre l'épiblaste et l'hypoblaste. Le disque embryonnaire devient tridermique. Chaque feuillet est à l'origine de futurs tissus organiques (exemples : système nerveux central, squelette, tube digestif...). L'embryon s'allonge, s'incurve et commence à s'enrouler (10)(16).

A partir de la quatrième semaine, le disque embryonnaire plan se transforme en un tube cylindrique (Figure 3). Le corps de l'embryon se délimite grâce aux phénomènes de plicatures et se détache de ses annexes extra-embryonnaires. La cavité amniotique augmente de volume. C'est également le début de la formation des organes à partir des trois feuillets embryonnaires. L'organogénèse marque la fin de l'embryogénèse. Le processus d'organogénèse s'accompagne de la morphogénèse qui façonne l'aspect et la forme de l'embryon (10)(16)(19).

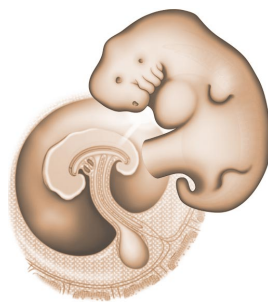


Figure 3 : Embryon à la fin de la quatrième semaine de développement (19).

3) Le développement fœtal

A partir de la huitième semaine après la fécondation, c'est la fin du développement embryonnaire et le début du développement fœtal. L'embryon devient alors fœtus (20). Pendant cette période, le fœtus se développe. Il va grandir et grossir jusqu'à la naissance. De plus, les ébauches d'organes, préalablement formées lors de la période embryonnaire, vont continuer de croître et se différencier (Figure 4). Cette croissance et ce développement se font grâce à un organe éphémère, assurant le maintien de la grossesse, le placenta (21)(22).

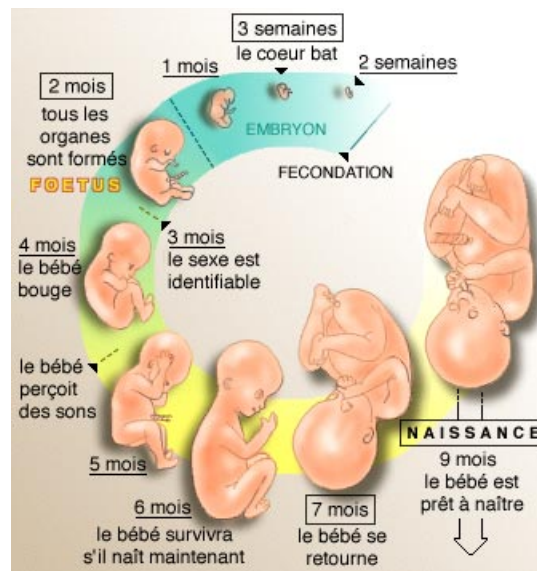


Figure 4 : Développement fœtal (23).

II. Physiologie placentaire

1) Formation du placenta et circulation utéro-placentaire

Le placenta est un organe transitoire, d'origine fœtale, formé d'une partie maternelle et d'une partie fœtale lors du développement embryonnaire. Il est relié au fœtus par le cordon ombilical. Il est de type hémochorial, en contact direct avec le sang maternel. Avant la formation du placenta, l'embryon se nourrit par simple diffusion. Le placenta commence son développement dès le huitième jour après la fécondation, au moment de la nidation, quand la réaction déciduale entre l'endomètre et le blastocyste débute. Il est indispensable au maintien et au bon déroulement de la grossesse, au développement du fœtus et à l'adaptation de l'organisme maternel (24)(25)(26).

Le placenta se forme à partir d'un tissu embryonnaire, le trophoblaste. En effet, ce tissu embryonnaire se différencie en deux couches cellulaires : le CT et le ST, formant le cytotrophoblaste villositaire (CTV) avec un caractère invasif. Le ST est la couche cellulaire par laquelle l'embryon s'implante dans la muqueuse utérine. A ce moment-là, la muqueuse utérine porte le nom de caduque (27) :

- Caduque basilaire en regard de la zone d'implantation.
- Caduque ovulaire entourant l'œuf.
- Caduque pariétale pour le reste de la cavité utérine.

A partir de la deuxième semaine après la fécondation, des vacuoles se forment au cœur du ST puis vont devenir des lacunes. Le ST continue de proliférer. Ces lacunes vont se remplir de sang maternel après rupture des capillaires sanguins et former les sinusoides maternelles. C'est la circulation fœto-maternelle primitive. Ces lacunes vont communiquer entre elles et former la chambre intervillieuse. Ensuite, entre deux lacunes, le CT progresse et s'insère au sein du ST, formant des colonnes appelées villosités primaires. Puis, ces colonnes sont elles-mêmes envahies de mésoblaste extra-embryonnaire. Elles donnent naissance aux villosités secondaires. A partir de ce mésoblaste extra-embryonnaire, les vaisseaux fœtaux vont se former ce qui caractérise la création des villosités tertiaires. Cet envahissement par le mésoblaste extra-embryonnaire entraîne une poussée du CT hors de certaines villosités. Cela crée le cytotrophoblaste extra-villositaire (CTEV) prolifératif et invasif qui permet l'ancrage du

placenta dans le myomètre utérin. La villosité chorale constitue l'unité fonctionnelle du placenta. L'augmentation du nombre de villosités constitue sa croissance et aboutit à la formation de l'arbre vilieux tout autour de la cavité amniotique. Côté fœtus, ces villosités sont bordées par la plaque chorale, côté maternel, par la plaque basale. Elles peuvent être de deux types : libres au sein de la chambre intervillieuse portant le nom de villosités flottantes ou ancrées dans la muqueuse utérine, appelées villosités crampons (Figure 5) (24)(25)(26)(27)(28). Seules les villosités en regard de la caduque se développent, les autres dégènèrent.

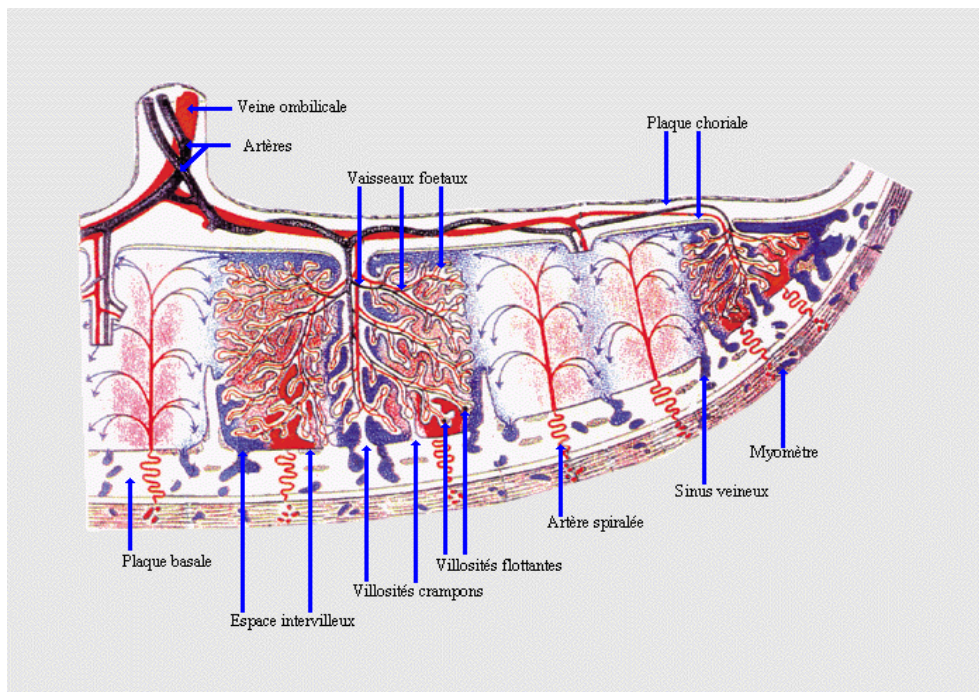


Figure 5 : Placenta humain (29).

Le CTEV migre vers les artères spiralées de l'utérus et forme des bouchons à leur extrémité, empêchant le sang maternel d'atteindre la chambre intervillieuse. Puis à partir de la 10^{ème} semaine, ces bouchons se dissipent. Le CTEV peut envahir les artères spiralées entraînant une modification et un remaniement de la structure de celles-ci. En effet, la tunique musculaire lisse disparaît et les cellules trophoblastiques prennent sa place, rendant les artères insensibles aux molécules vaso-actives. Ce changement structurel permet un apport sanguin maternel

suffisant au sein de la chambre intervillieuse, nécessaire et indispensable à la croissance fœtale (25)(26). La circulation utéro-placentaire, comprenant la circulation maternelle et la circulation fœtale, commence (Figure 6). Le sang maternel arrive via les artères utérines puis spiralées. Il irrigue la chambre intervillieuse et repart par les veines utérines. Quant à la circulation fœtale, elle se fait par les vaisseaux du cordon ombilical. Le sang fœtal arrive dans les villosités choriales par deux artères ombilicales, il se charge en oxygène et en nutriments et repart vers le fœtus par la veine ombilicale (26)(30).

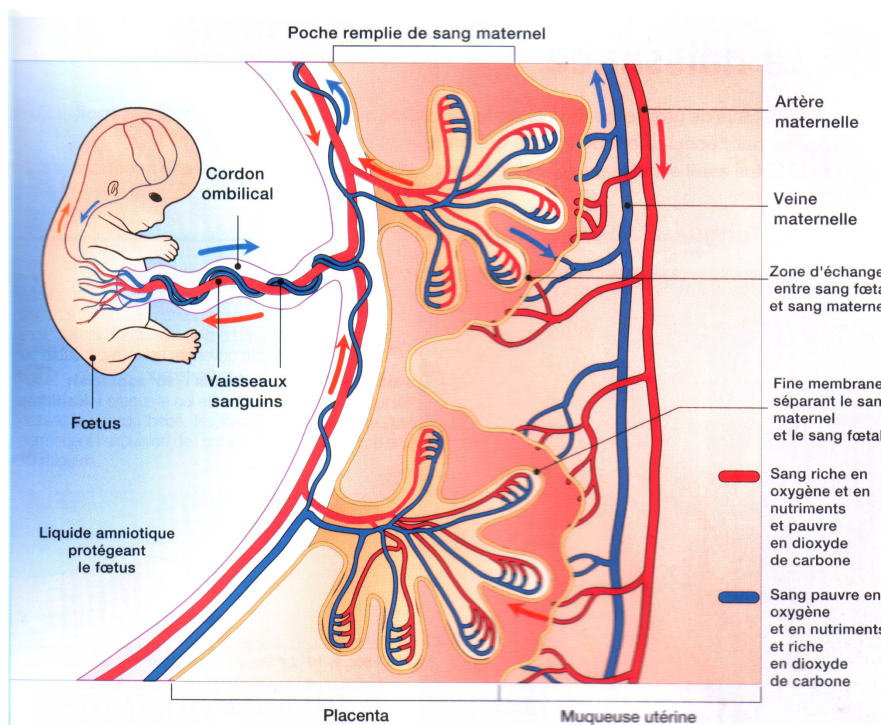


Figure 6 : Circulation utéro-placentaire (31).

2) Rôles du placenta

Le placenta possède différents rôles. Mais, le principal correspond aux échanges fœto-maternels. Il constitue une barrière qui laisse passer certaines molécules grâce à plusieurs mécanismes : diffusion passive, diffusion facilitée, transport actif, transport vésiculaire, osmose ou non (26)(27).

a) Fonction respiratoire

Cette fonction permet au placenta d'apporter l'oxygène au fœtus et d'évacuer le dioxyde de carbone. Le sang maternel chargé en oxygène arrive dans les villosités choriales, l'oxygène diffuse vers le sang fœtal passivement et le dioxyde de carbone du sang fœtal fait de même vers le sang maternel (26)(27)(32).

b) Fonction nutritive

Cette fonction permet de nourrir le fœtus en lui apportant tous les métabolites nécessaires à son développement. Le glucose, principale source d'énergie, traverse la barrière par diffusion passive et à l'aide de transporteurs par diffusion facilitée. Les acides aminés, indispensables à la synthèse protéique fœtale (étant donné que les protéines maternelles ne peuvent pas passer la barrière placentaire) diffusent à l'aide de plusieurs systèmes de transporteurs. Quant aux lipides, malgré une synthèse fœtale d'acides gras possible à partir du glucose, ils sont dégradés au niveau du placenta par des lipases. Certains d'entre eux passent par simple diffusion. Le cholestérol rejoint le fœtus par endocytose ou à l'aide de transporteurs. Ce cholestérol entre également dans la composition de certains stéroïdes nécessaires à la formation de la membrane des cellules trophoblastiques. L'eau passe par diffusion selon un gradient osmolaire. Quant aux électrolytes, ils suivent les mouvements de l'eau à l'aide de canaux ioniques, sauf pour le calcium et le fer. Ils ne traversent que dans le sens mère-fœtus par des transporteurs. Les vitamines hydrosolubles passent facilement tandis que les liposolubles (A, D, E, K) sont présentes en très faible quantité chez le fœtus. D'où, il est nécessaire de compléter le nourrisson en vitamine K, indispensable à la coagulation, à la naissance, pour prévenir la maladie hémorragique (26)(27)(32).

c) Fonction endocrine

Le placenta, en plus d'apporter au fœtus tous les éléments nécessaires à sa croissance, synthétise des hormones polypeptidiques (26)(27) :

- L'hormone gonadotrophine chorionique (hCG), permettant le maintien du corps jaune cyclique en corps jaune gravidique (qui sécrète la progestérone) et la différenciation du trophoblaste en CT et ST.
- L'hormone lactogène placentaire (HPL), permettant l'adaptation maternelle à la grossesse, elle aide au développement du fœtus, prépare la glande mammaire à la lactation et favorise le développement de l'insulinorésistance.
- L'hormone de croissance placentaire humaine (GH), son rôle est similaire à l'HPL.

Il sécrète aussi des hormones stéroïdiennes, en prenant le relais de la production ovarienne (26)(27) :

- La progestérone, produite à partir du cholestérol maternel, qui permet l'implantation et le maintien de la grossesse en diminuant le tonus utérin, en empêchant les contractions, en maintenant une hypertonie du col utérin. Elle joue aussi un rôle dans la préparation de la glande mammaire et inhibe la lactation avant l'accouchement en intervenant sur la prolactine.
- Les œstrogènes, qui participent à la croissance du placenta. Ils jouent un rôle également sur la prolifération de l'endomètre, comme l'hCG, ils contribuent à la différenciation du trophoblaste et comme la progestérone, ils empêchent la lactation avant l'accouchement.

d) Fonction immunologique

Le placenta représente l'interface entre deux systèmes immunitaires : celui de la mère et celui du fœtus. Le système immunitaire maternel subit quelques modifications dont une baisse de son activité lors de la grossesse. L'implantation du fœtus constitue une greffe semi allogénique dans le corps maternel qui ne la rejette pas grâce à la diminution de son immunité jusque la naissance. Les cellules trophoblastiques n'expriment pas d'antigènes d'histocompatibilité empêchant le signal d'induction d'une réaction immunitaire (27)(32).

e) Fonction protectrice

Une autre des fonctions du placenta est une fonction protectrice. Il constitue une barrière contre différents éléments et évite leur passage fœtal : les agents infectieux (bactéries, virus et parasites) et les médicaments. Cependant, cette barrière est imparfaite et laisse passer certains d'entre eux. C'est pourquoi, il est indispensable pour la femme enceinte d'être vigilante lors de l'utilisation de médicaments et de prendre certaines mesures hygiéno-diététiques pour éviter toute contamination par un agent infectieux quel qu'il soit. Le placenta laisse également passer les immunoglobulines maternelles de type G, essentiellement en fin de grossesse, permettant d'assurer au nourrisson une protection contre différentes maladies infectieuses (27)(32).

Pour la femme, la grossesse n'est pas un événement anodin. Elle s'accompagne de nombreuses modifications corporelles, physiologiques et psychiques pour l'adaptation de la mère à la grossesse, le développement fœtal et la préparation à l'accouchement.

III. Modifications physiologiques et biologiques chez la femme enceinte

1) Modifications générales

L'une des premières modifications que subit la femme enceinte est la prise de poids. Elle est en général de 9 à 12 kilogrammes (kg). Elle est de 500 grammes (g) par mois pour le premier trimestre, puis 1 kg pour le second et enfin 2 kg pour le dernier trimestre (33).

La femme enceinte connaît aussi des modifications de son état général : la fatigue, les nausées, un changement dans ses goûts alimentaires (33).

2) Modifications cardiovasculaires et hémodynamiques

Au cours de la grossesse, le système cardiovasculaire féminin connaît différentes modifications, notamment au niveau du travail cardiaque. Dès le premier trimestre, le débit cardiaque augmente avec une élévation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection (33)(34)(35). Une vasodilatation artérielle apparaît. Le volume sanguin s'élève en partie par rétention hydrosodée. Malgré l'augmentation du débit cardiaque et de la volémie, la pression artérielle diminue au premier trimestre, en raison de la diminution des résistances périphériques, pour ensuite remonter au troisième trimestre. Cependant, comme l'utérus comprime la veine cave inférieure, la pression veineuse augmente au niveau des membres inférieurs pouvant provoquer un œdème. En décubitus dorsal, la veine cave inférieure est encore plus comprimée pouvant entraîner une diminution du retour veineux et du débit cardiaque avec hypotension et diminution de la perfusion utéro-placentaire (33)(34)(35). Toutes ces perturbations sont principalement liées aux variations hormonales. Les œstrogènes agissent sur la fréquence et le débit cardiaques, la contractilité du myocarde et les débits circulatoires. Quant à la progestérone, elle permet l'adaptation des vaisseaux à l'hypervolémie par le relâchement des veines permettant l'augmentation du lit vasculaire (33)(34)(35).

3) Modifications hématologiques

En plus de l'augmentation de son volume, le sang subit des modifications compositionnelles : le volume plasmatique augmente en parallèle de la masse érythrocytaire. Cependant, cette

dernière étant moins importante que l'élévation du volume, la plupart des femmes enceintes souffrent d'une anémie dite physiologique en raison de cette hémodilution. Le taux d'hémoglobine est diminué. L'érythropoïèse est alors modifiée et doit être plus importante pour compenser l'augmentation du volume sanguin. Les besoins maternels en fer sont alors accrus. Cette hypervolémie a différents avantages : elle protège la mère d'une hypotension, elle limite les conséquences d'une éventuelle hémorragie lors de l'accouchement, elle est nécessaire à l'augmentation du débit cardiaque. Mais, elle prédispose la femme enceinte à des risques thromboemboliques. La masse érythrocytaire plus importante permet de couvrir les besoins supplémentaires en oxygène pour le fœtus. Le sang est moins visqueux ce qui a pour conséquence la diminution des résistances périphériques. Le taux de leucocytes augmente (polynucléaires neutrophiles), la valeur des autres types de leucocytes reste normale. Le taux de plaquettes est inchangé, sauf en fin de grossesse où il diminue (33)(34)(35)(36)(37).

4) Modifications hémostatiques

La grossesse s'accompagne d'un bouleversement de l'hémostase. La première modification est la discrète diminution du taux de plaquettes en fin de grossesse (33)(34). De plus, les valeurs des facteurs de coagulation sont perturbées. Le fibrinogène, les facteurs VII, VIII, X et le facteur Willebrand sont augmentés de manière significative. Les facteurs IX et XII sont également élevés mais légèrement. Quant aux facteurs XI et XIII, ils sont abaissés et les facteurs II et V restent stables (33)(34)(35)(37). L'hémostase fait intervenir un autre type de substances, les protéines régulatrices. Ces protéines sont inhibitrices de la coagulation : l'antithrombine, la protéine C et la protéine S. Lors de la grossesse, leur taux est modifié. L'antithrombine est légèrement diminuée. La protéine C est augmentée au deuxième trimestre et diminuée au dernier trimestre. Quant à la protéine S, elle diminue progressivement au cours de la grossesse et de manière importante (33)(34)(35)(37). La dernière étape de l'hémostase est la fibrinolyse qui consiste à dissoudre les caillots sanguins formés par la plasmine. Cette activité est diminuée chez la femme enceinte (33)(34). Toutes ces modifications, lors de la grossesse, provoquent un état d'hypercoagulabilité (33)(34)(35)(37). Ces adaptations sont nécessaires pour éviter une hémorragie lors de l'accouchement et de la délivrance du placenta, aux dépens du risque thromboembolique plus élevé tout au long de la grossesse (37).

5) Modifications respiratoires

L'une des premières modifications au niveau respiratoire est une modification anatomique : la cage thoracique s'élargit et le diaphragme s'élève à cause de l'utérus. La consommation d'oxygène est plus importante pour les besoins du fœtus. La femme enceinte hyperventile en raison de la sécrétion de progestérone, elle respire plus profondément et plus vite. Les volumes respiratoires sont modifiés (33)(34)(35).

6) Modifications rénales et urinaires

Les uretères sont dilatés, plus à droite qu'à gauche en raison des modifications anatomiques de l'utérus. La vessie et le trigone s'élèvent, d'où le déplacement du trajet des uretères. Ces modifications anatomiques favorisent le reflux vésico-urétéral et la stase urinaire. Le débit plasmatique rénal est augmenté puis diminué en fin de grossesse. La filtration glomérulaire est aussi augmentée ayant pour conséquence l'augmentation de la clairance de certaines substances comme la créatinine, l'urée, l'iode, le calcium, l'acide urique et donc la diminution de leur concentration sanguine. La fonction tubulaire est également modifiée avec modification de la réabsorption et de l'excrétion. L'excrétion de certains acides aminés, des protéines, du glucose, de l'eau, du sodium, de la vitamine C, de la vitamine B12 et de l'acide folique est augmentée. La capacité de réabsorption du glucose et des bicarbonates est diminuée. Chez la femme enceinte, une rétention hydrosodée demeure avec une réabsorption du sodium augmentée par différents facteurs (système rénine-angiotensine, œstrogènes...) (33)(34)(35).

7) Modifications digestives

Dès le premier trimestre de la grossesse, l'appétit est modifié pouvant induire une augmentation des apports alimentaires. Les habitudes et attitudes alimentaires changent. Au niveau buccal, la gencive est fragilisée par un œdème, elle est rouge et saigne facilement. D'une façon générale, le fonctionnement du tube digestif est ralenti par l'action de la progestérone sur les muscles lisses. Le transit œsophagien est ralenti et le tonus du cardia diminué. La tonicité et le péristaltisme gastriques sont abaissés. Le temps du transit est prolongé d'où l'apparition d'une constipation accentuée par l'augmentation de la résorption

de l'eau au niveau du colon. Les nausées et les vomissements font partie également des perturbations que connaît la femme enceinte au niveau digestif (33)(34)(35).

8) Modifications endocriniennes

L'unité fœto-placentaire sécrète différentes hormones stéroïdes et peptidiques influençant sur les fonctions endocriniennes maternelles. La plupart des sécrétions endocrines (hormones sexuelles, hormones surrénaliennes, hormones thyroïdiennes) sont augmentées, sauf la Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) qui diminue de par son homologie avec l'hCG qui développe un effet thyroestimulant (33)(35).

9) Modifications métaboliques

Au cours de la grossesse, le métabolisme de base maternel est augmenté. Les besoins énergétiques s'accroissent pour assurer les besoins du fœtus et pour combler les besoins maternels supplémentaires nécessaires à l'adaptation physiologique de son corps humain. Les glucides sont mobilisés pour les besoins du fœtus. La glycémie maternelle diminue. Au premier trimestre, la sensibilité à l'insuline est augmentée et un état de jeûne accéléré est constaté, permettant à la mère de stocker des nutriments. Puis, dès le deuxième trimestre, la sécrétion accrue de progestérone et d'HPL favorise une insulino-résistance et par conséquent une production plus importante d'insuline pour maintenir une euglycémie. Quant aux lipides, triglycérides, cholestérol et acides gras, ils sont augmentés. L'HPL favorise la lipolyse mettant à disposition de la mère les graisses pour ses besoins énergétiques et laissant ainsi les glucides pour les besoins du fœtus. Les protéines diminuent pendant la grossesse, notamment l'albumine alors que les globulines sont légèrement plus élevées (33)(34)(35).

10) Autres modifications

Pendant la grossesse, toutes les parties et les systèmes organiques du corps humain féminin sont modifiés à des degrés plus ou moins importants. Ces modifications sont principalement causées par les hormones.

Au niveau dermatologique, la femme enceinte connaît une hyperpigmentation (masque de grossesse, aréole mammaire, ligne médiane abdominale...) (33).

Elle peut avoir des œdèmes, des varices, des vergetures, une transpiration excessive, une chute de cheveux (33)...

L'appareil locomoteur est également touché par un relâchement ligamentaire entraînant une hyperlaxité articulaire et donc des douleurs (33)(34).

Au niveau ophtalmologique, il peut y avoir également des bouleversements (33).

La femme enceinte est plus sujette aux caries et à l'érosion dentaire (33).

D'un point de vue gynécologique, il y a un épaissement de la muqueuse vaginale, une élévation des leucorrhées physiologiques, une altération de la flore vaginale avec une diminution du potentiel Hydrogène (pH), une augmentation du volume des seins (33).

Pour accueillir le fœtus et permettre son développement, la femme enceinte connaît un état d'immunodépression. En effet, la grossesse est une greffe semi-allogène qui perturbe son immunité. Cette perturbation la rend plus sensible aux infections (33).

La future maman rencontre aussi des perturbations émotionnelles et psychologiques (33).

Le Tableau 1 résume les principales modifications physiologiques et biologiques rencontrées chez une femme enceinte (38).

Tableau 1 : Modifications physiologiques et biologiques de la grossesse (38).

Organisme	Physiologie de la grossesse	Modifications biologiques
Fonction cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> ↗ Fréquence cardiaque ↗ Volume d'éjection systolique ↗ Débit cardiaque précoce > 25% ↗ Pression veineuse aux membres inférieurs (inchangée aux membres supérieurs) ↘ Pression artérielle ↘ Retour veineux ↘ Résistances vasculaires systémiques 	
Fonction respiratoire	<ul style="list-style-type: none"> ↗ Ventilation minute > 40 % ↗ Volume courant ↘ Capacité résiduelle fonctionnelle Œdème des voies aériennes supérieures 	<ul style="list-style-type: none"> Alcalose respiratoire PO₂ – pH (inchangé) ↘ PCO₂ ↘ HCO₃⁻
Fonction rénale	<ul style="list-style-type: none"> ↗ Flux sanguin rénal > 50 % ↗ Filtration glomérulaire 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ Clairance urée créatinine ↘ Créatininémie et urémie ↘ Uricémie
Fonction hépatique		<ul style="list-style-type: none"> ↗ Phosphatases alcalines ↘ Albuminémie LDH, ASAT, ALAT, acides biliaires, amylasémie (inchangés)
Hémostase	<ul style="list-style-type: none"> Hypercoagulabilité jusqu'à l'accouchement ↘ Activité fibrinolytique 	<ul style="list-style-type: none"> ↘ Hémoglobine, Hématocrite, Globules rouges ↗ Fibrinogènes, ↗ D-dimères ↗ Facteurs de la coagulation (VII-VIII-X-XII) ↘ Antithrombine III ↘ Protéine S

ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; HCO₃⁻ : bicarbonates ; LDH : lactate déshydrogénase ; pH : potentiel hydrogène ; PO₂ : pression partielle en oxygène ; PCO₂ : pression partielle en dioxyde de carbone

Cependant, même si une grossesse se déroule normalement et correctement pour la plupart des futures mamans, parfois elle peut être bouleversée par diverses pathologies comme par exemple par la prééclampsie.

CHAPITRE 2 : Préeclampsie : Généralités

La prééclampsie (PE) est l'une des principales complications de la grossesse. En France, elle touche moins de 5% des grossesses (39). Elle est responsable d'une morbidité et mortalité maternelles et fœtales importantes (40) d'où la nécessité d'un diagnostic et d'une prise en charge rapide.

I. Définitions

La PE est définie par l'association d'une hypertension artérielle (HTA) et d'une protéinurie supérieure à 0,30 gramme par 24 heures (g/24h), survenant après 20 semaines d'aménorrhée (SA) et disparaissant avant la fin du 42^{ème} jour (six semaines) du post-partum. Son principal diagnostic différentiel est l'HTA gravidique ou gestationnelle (HTG). L'HTA chez la femme enceinte connaît un problème de définition, ceci s'explique par la multitude d'acteurs intervenant dans la prise en charge de cette pathologie (gynécologues, obstétriciens, anesthésistes, internistes...) (41)(42). De ce fait, nous retiendrons la définition la plus utilisée dans les dernières publications. L'HTA au cours de la grossesse est définie par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 millimètres de mercure (mmHg) et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg (41)(42)(43)(44)(45).

Cependant, différents types d'HTA peuvent être distingués (Tableau 2) (40)(41)(42)(43)(44)(45) :

- L'HTA gravidique ou gestationnelle : PAS \geq 140 mmHg et PAD \geq 90 mmHg, survenant après 20 SA et disparaissant avant la fin du 42^{ème} jour (six semaines) du post-partum.
- L'HTA chronique : HTA préalable à la grossesse ou diagnostiquée avant la 20^{ème} SA, persistant douze semaines après l'accouchement.
- La PE surajoutée : protéinurie chez une patiente hypertendue chronique.

Tableau 2 : Classifications des différents types d'hypertension artérielle (HTA) au cours de la grossesse (44).

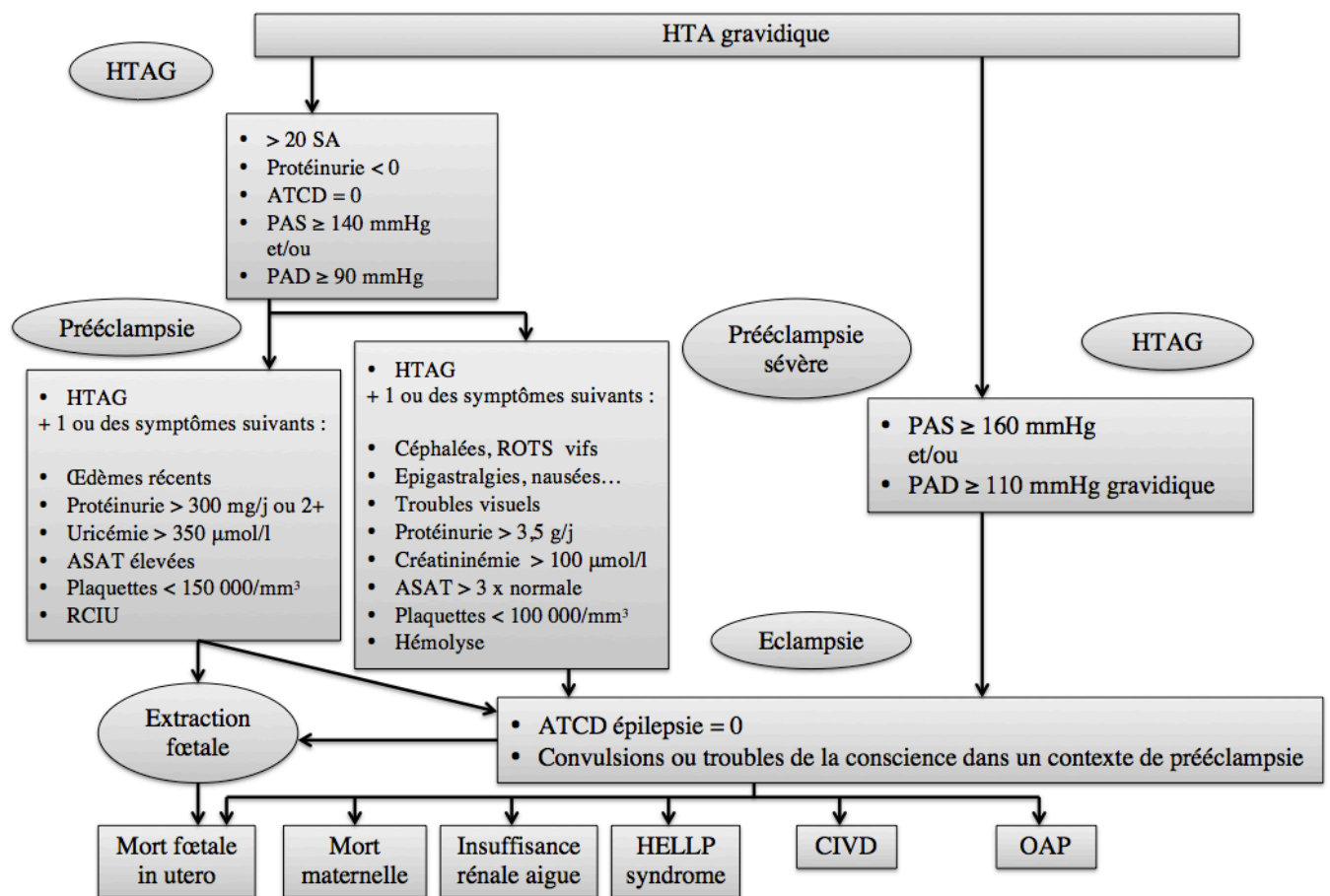
HTA avant 20 SA	Protéinurie	
	Non	Oui
Oui	HTA chronique	Prééclampsie surajoutée
Non	HTA gravidique	Prééclampsie

HTA : hypertension artérielle ; SA : Semaines d'aménorrhée.

La PE est dite sévère lorsque l'un des critères suivants lui est associé (40)(41)(42)(45) :

- HTA sévère : PAS \geq 160 mmHg et PAD \geq 110 mmHg.
- Une atteinte viscérale :
 - Une oligurie inférieure à 500 millilitres (ml) par 24h, ou une créatininémie supérieure à 135 micromole par litre ($\mu\text{mol/l}$) ou une protéinurie supérieure à 5 g/24H.
 - Un œdème aigu du poumon (OAP).
 - Une barre épigastrique persistante.
 - Un Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets count (HELLP) syndrome qui associe une hémolyse, des enzymes hépatiques élevées et une thrombopénie.
 - Une éclampsie qui est caractérisée par des crises convulsives tonico-cloniques.
 - Des troubles neurologiques (troubles visuels, hyperréflexivité ostéotendineuse, céphalées).
 - Un hématome rétroplacentaire (HRP).
 - Un retentissement fœtal.

La Figure 7 reprend l'ensemble de ces définitions (38).



ATCD : antécédents ; HTA : hypertension artérielle ; HTAG : hypertension artérielle gravidique ; ASAT : aspartate aminotransférase ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; SA : semaine d'aménorrhée ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; ATCD : antécédent ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; OAP : œdème aigu du poumon

Figure 7 : Définitions de l'hypertension artérielle gravidique (38).

II. Epidémiologie

En Europe et aux Etats-Unis, la fréquence de toutes les HTA au cours de la grossesse est estimée entre 6 et 10%. Cette fréquence se divise en trois catégories, selon les types d'HTA (43) (Figure 8) :

- Une HTA chronique préexistante est observée dans 1 à 5% des grossesses.
- Une HTG se développe dans 5 à 6% des grossesses.
- Une PE apparaît dans 1 à 2% des grossesses (voir même dans 34% des cas en présence de facteurs de risque).

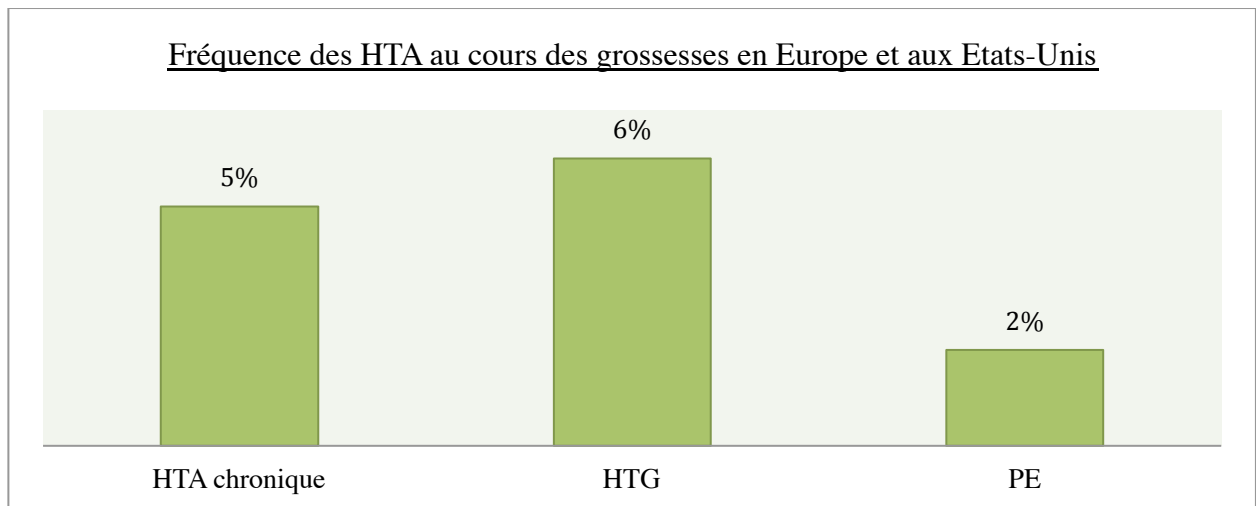


Figure 8 : Fréquence des HTA au cours des grossesses en Europe et aux Etats-Unis.

La PE fait partie des grossesses dites « pathologiques ». En France, environ 5% des grossesses s'accompagnent de PE. Un cas sur dix se complique en formes sévères de la maladie (39). L'incidence de la PE varie chez les nullipares et les multipares. La PE survient dans 70 à 75% des cas lors d'une première grossesse. En France, l'incidence de la PE est estimée entre 1 et 3% pour les femmes nullipares et entre 0,5 et 1,5% chez les femmes multipares (Figure 9) (40)(39)(46).

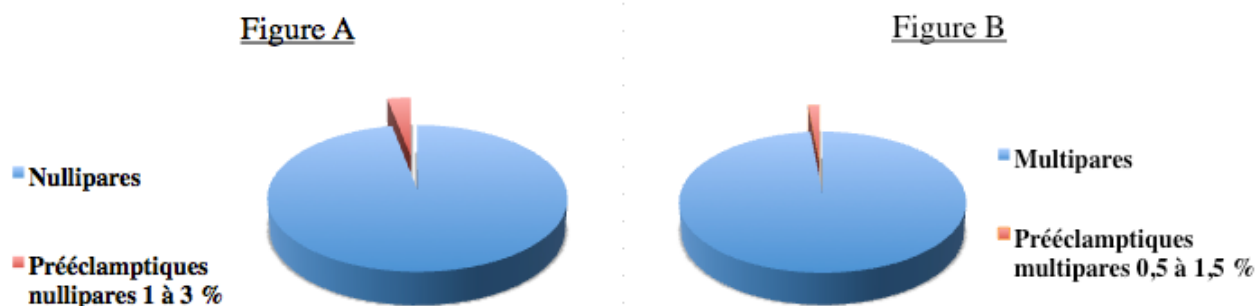


Figure 9 : Incidence de la prééclampsie chez les femmes nullipares et multipares en France.

Cependant, cette incidence semble plus élevée dans d'autres pays développés, comme dans les pays anglo-saxons. Dans ces pays, la PE touche 3 à 7% des nullipares et 1 à 3% chez les multipares (46).

L'incidence de la PE augmente avec l'âge de la femme enceinte. De plus, certains cas surviennent ou sont découverts après l'accouchement (46).

Une femme atteinte d'HTG a un risque de 15 à 25% de contracter une PE surajoutée. Ce risque est d'autant plus important que l'HTA est survenue précocement pendant la grossesse (40)(46).

L'HTA au cours de la grossesse, de par ses complications, notamment la PE, est l'une des premières causes de mortalité et de morbidité maternelles et fœtales (43). En France, la PE est responsable d'environ vingt décès maternels par an (39).

III. Physiopathologie

La PE est une maladie de l'endothélium maternel d'origine placentaire. Cette pathologie survient uniquement lors d'une grossesse ou au cours du post-partum. Elle disparaît quelques jours après l'accouchement. Elle est spécifique de l'espèce humaine, il n'existe pas de PE spontanée chez l'animal, d'où la complexité pour comprendre parfaitement sa physiopathologie. Plusieurs arguments sont en faveur de cette origine placentaire. En effet, son unique apparition pendant la grossesse, sa disparition suite à l'ablation du placenta et sa survenue possible en cas de grossesse sans embryon (grossesse molaire) témoignent de cette hypothèse. Une grossesse abdominale peut être compliquée d'une PE, ce qui prouve qu'il n'y a pas de lien avec l'utérus maternel (47).

La physiopathologie de la PE peut être décrite en trois étapes successives, résumées dans la Figure 10 (47)(48) :

- Un défaut de remodelage vasculaire utérin (comprenant un défaut d'invasion trophoblastique) responsable d'anomalies de perfusion de la chambre intervillieuse (hypoperfusion).
- Une hypoxie placentaire et un stress oxydatif, responsables d'un dysfonctionnement du ST.
- Une défaillance de l'endothélium maternel, entraînant la libération dans la circulation maternelle de diverses substances par le placenta.

Les deux premières étapes correspondent purement à un défaut de placentation, asymptomatique pour la patiente. La troisième étape concorde avec le syndrome maternel et l'apparition des symptômes. L'ensemble génère une défaillance de la perfusion de tous les organes et une atteinte multiviscérale, pouvant être fatales pour la femme enceinte (49).

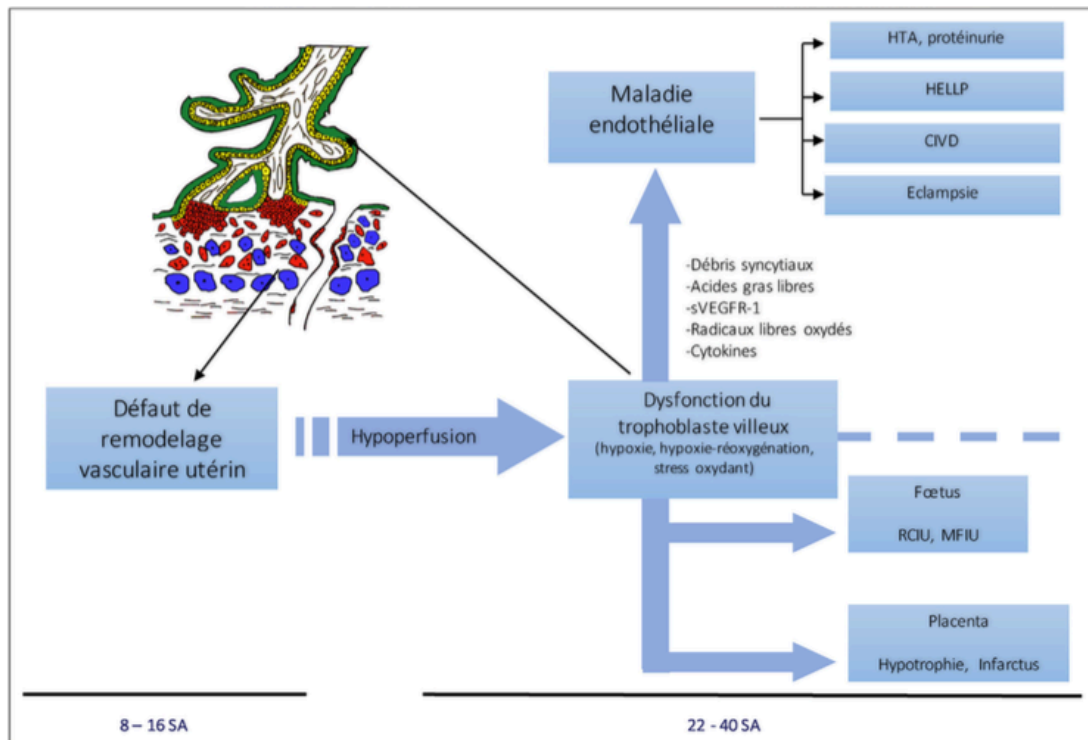


Figure 10 : Schéma physiopathologique de la prééclampsie (47).

1) Défaut de remodelage vasculaire utérin

a) Défaut d'invasion trophoblastique

Comme décrit précédemment dans la physiologie placentaire, les cellules du CTEV issues du placenta envahissent l'utérus (décidue et myomètre) et également les artères utérines, principalement les artères spiralées. Puis, après cette invasion, les cellules musculaires lisses et endothéliales des artères disparaissent laissant place au CTEV. Les artères deviennent atones, insensibles aux molécules vaso-actives, ce qui permet d'élargir leur diamètre et d'améliorer la perfusion de la chambre intervillieuse (40)(47)(48)(50).

Au cours d'une grossesse prééclamptique, l'invasion endo- et périvasculaire des artères spiralées est défectueuse. Le remodelage vasculaire par le CTEV ne se fait pas. Les cellules trophoblastiques ne remplacent pas les cellules musculaires lisses et endothéliales. Le

diamètre des artères spiralées utérines reste inchangé et ces dernières gardent leurs capacités vasoconstrictrices (Figure 11). Ce défaut d'invasion trophoblastique et de remodelage utérin est à l'origine d'une hypoxie placentaire (40)(47)(48)(50).

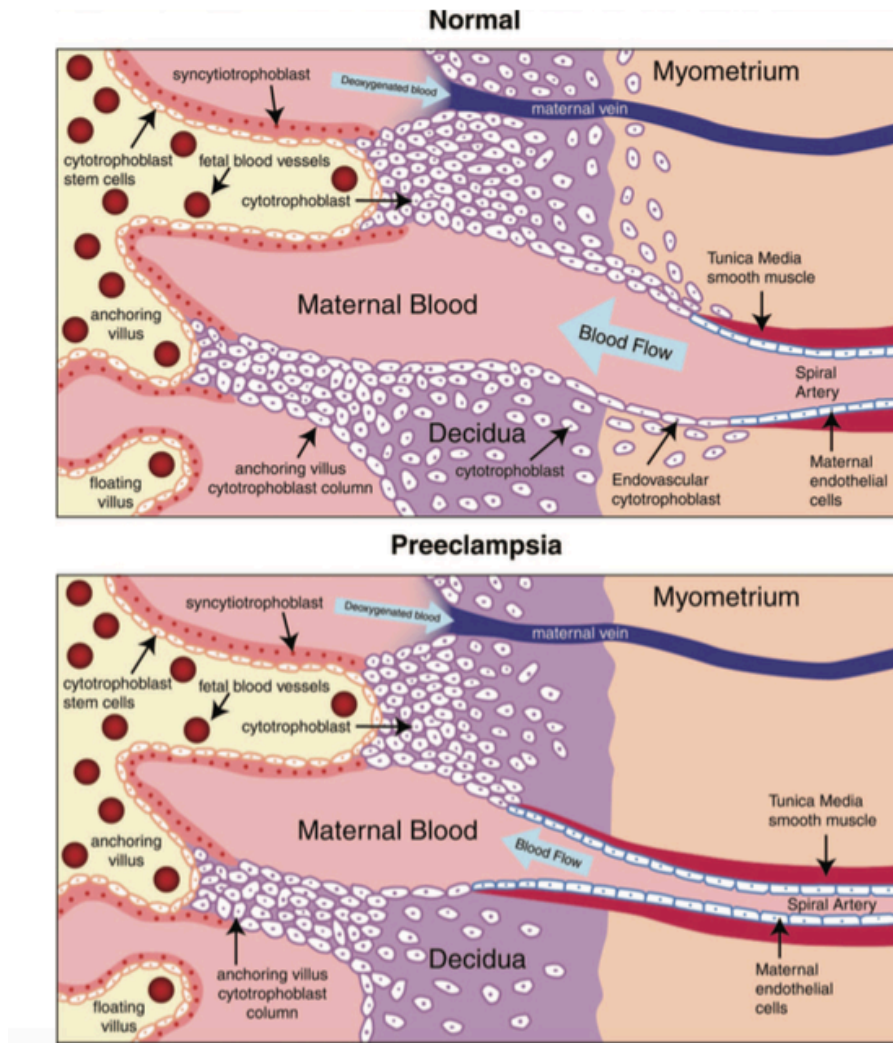


Figure 11 : Comparaison de placentation lors d'une grossesse normale et lors d'une grossesse prééclampsique (50).

Différents facteurs entrent en jeu dans l'invasion trophoblastique.

Certaines protéinases, nécessaires à l'implantation et à la placentation, interviennent dans le processus invasif des cellules trophoblastiques, c'est le cas de l'urokinase-type plasminogen

activator (uPA). Cette molécule permet l'activation du plasminogène qui le transforme en plasmine, elle-même activatrice d'autres protéinases. Le CTEV exprime l'uPA et son inhibiteur, le Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1). En cas de PE, une diminution de la concentration plasmatique d'uPA et l'augmentation de l'expression placentaire de son inhibiteur sont constatées. Ceci témoigne qu'une défaillance d'expression et/ou d'activité de cette protéinase intervient dans la physiopathologie de la PE (48).

Lors de l'invasion trophoblastique des artères spiralées utérines, les cellules du CTEV rencontrent un gradient en oxygène croissant. Plus cette tension est importante, plus elles sont invasives. En situation d'hypoxie, les cellules du CTEV perdent leur caractère invasif et prolifèrent (51). Ceci émet l'hypothèse, qu'en cas de PE, l'hypoxie placentaire serait présente avant le défaut d'invasion trophoblastique et en serait même responsable. Un facteur de transcription induit par l'hypoxie, l'Hypoxic Inductor Factor – un alpha (HIF-1 α), est exprimé au niveau du placenta en condition d'hypoxie. L'HIF-1 α est surexprimé dans la PE. L'hypoxie placentaire serait-elle la cause ou la conséquence du défaut d'invasion trophoblastique (48) ?

Le CTEV perdrait ses capacités d'invasion lorsque le CT exprime des molécules d'adhésion comme des intégrines, la E-cadhérine (48).

Le système immunitaire est également impliqué dans l'invasion trophoblastique de la muqueuse utérine et de ses artères. En effet, lors d'une grossesse normale, la cellule trophoblastique semi-allogénique déjoue les processus maternels de reconnaissance du non-soi et limite l'action des cellules immunitaires, évite le rejet de l'implantation. Cette capacité est défaillante en cas de PE, le nombre de cellules immunitaires augmente. Par conséquent, leur activation accrue entraîne un défaut d'invasion trophoblastique. Les macrophages et les cellules natural killer (NK) sécrètent des cytokines comme le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) responsables de l'apoptose du CTEV, exprimant son récepteur (Tumor Necrosis Factor Receptor 1 (TNF-R1)). De plus, les macrophages, au cours de la réaction inflammatoire, produisent une quantité importante de monoxyde d'azote (NO) qui induit l'apoptose de différents types cellulaires, dont les cellules trophoblastiques. Ceci est prouvé par la mise en évidence de facteurs moléculaires de l'apoptose au niveau du CTEV (47)(48). Les lymphocytes sont également mis en jeu dans le processus d'apoptose, impliquant le système Fas antigène/Fas ligand. Une cellule immunitaire entre en apoptose si elle exprime le récepteur Fas antigène et si le Fas ligand se fixe sur ce dernier. En cas de PE, les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) surexpriment ce récepteur. Or, les cellules trophoblastiques des

villosités crampons sécrètent le Fas ligand. Les cellules immunitaires avoisinantes entrent alors en apoptose et l'invasion trophoblastique est alors possible. Lors d'une grossesse prééclampsique, l'expression du Fas ligand est diminuée (48).

Le système Human Leukocyte Antigen (HLA) permet l'invasion trophoblastique des artères spiralées en protégeant le CTEV de l'effet cytotoxique des cellules NK. Ce système HLA est défaillant en cas de PE (48).

b) Remodelage vasculaire induit par des facteurs diffusibles issus du trophoblaste extravilleux interstitiel et indépendant de l'invasion trophoblastique

Le remodelage des artères spiralées utérines n'est pas uniquement dépendant de l'invasion et du remodelage trophoblastique.

Le CTEV synthétise des facteurs angiogéniques impliqués dans ce remodelage vasculaire. Il s'agit du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et du Placental Growth Factor (PlGF), participant à l'angiogénèse utéro-placentaire (40)(47)(48). Ces molécules agissent à l'aide de récepteurs membranaires (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor - 1 (VEGFR-1/Flt-1) et VEGFR-2/KDR/flk-1), mais elles peuvent également se fixer sur des récepteurs solubles (sFlt-1 et sflk-1). Le récepteur soluble sFlt-1 est impliqué dans la physiopathologie de la PE (47). Nous le verrons par la suite. L'hCG synthétisée par le CT et l'angiogénine participent également à cette angiogénèse (40)(48).

Avant le processus d'invasion trophoblastique, les artères spiralées utérines subissent des modifications : une vacuolisation endothéliale, une désorganisation des cellules musculaires lisses et une dilatation luminale (47)(48). Ces modifications structurelles seraient sous la dépendance de facteurs angiogéniques sécrétés par le ST dans la circulation maternelle. Le VEGF et le PlGF sont les principaux (47). Le système rénine-angiotensine (SRA) interviendrait également (48). Ce type de remodelage est perturbé en cas de PE, la synthèse du VEGF et du PlGF est altérée et l'activation du SRA est diminuée (44). Une partie du remodelage des artères spiralées est donc indépendante de l'invasion trophoblastique.

2) Dysfonction placentaire responsable du relargage dans la circulation maternelle de diverses substances

Le défaut de remodelage des artères utérines entraîne une hypoperfusion placentaire à l'origine d'une hypoxie et donc un dysfonctionnement du placenta. Comme le placenta et le fœtus en développement ont un besoin continu en oxygène, cela provoque une hypoxie transitoire au sein de la chambre intervillieuse. Par conséquent, le phénomène d'ischémie-reperfusion du placenta est décrit (52). Dans la PE, certains facteurs en faveur de cette hypoxie sont mis en évidence : l'augmentation de l'index mitotique, l'augmentation de l'épaisseur du syncytium (cellules du ST), l'augmentation des marqueurs moléculaires d'hypoxie (HIF-1 α) (40)(47)(48).

Le stress oxydatif (SO) entre en jeu dans la physiopathologie de la PE. Il s'agit de molécules très réactives liées à l'oxygène, appelées radicaux libres, qui s'attaquent aux cellules. Ces radicaux libres (exemples : peroxydes lipidiques) sont anormalement sécrétés par le placenta des femmes prééclamptiques. Les phénomènes d'ischémie-reperfusion, en lien avec la dysfonction placentaire, augmentent le SO normalement présent au cours d'une grossesse normale. La xanthine oxydase, exprimée au niveau du CTEV, et la Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADPH) oxydase, exprimée au niveau des neutrophiles sont deux enzymes qui favorisent le SO. Leur activité est augmentée dans la PE (49). Le SO entraîne une augmentation de l'apoptose placentaire et un relargage de diverses molécules dans la circulation maternelle (radicaux libres dérivés de l'oxygène, débris placentaires trophoblastiques apoptotiques et nécrotiques, cytokines pro-inflammatoires...). De plus, lors des grossesses prééclamptiques, les agents antioxydants (vitamine C et E) sont diminués, favorisant le SO (40)(47)(48)(49)(52).

Le syncytium se renouvelle tout au long de la grossesse, formant des débris apoptotiques libérés dans la circulation maternelle. Le SO stimule ce renouvellement et augmente la libération de membranes microvillositaires syncytiales (STBM) et autres débris syncytiaux dans la circulation maternelle. Cette activité est accentuée chez les femmes prééclamptiques. La libération de ces substances est favorisée par l'hypoxie par nécrose plutôt que par apoptose, d'où le concept d'« aponécrose ». En effet, en cas d'hypoxie, la formation du syncytium est bloquée, les étapes de l'apoptose ne peuvent s'achever. Le syncytium est alors éliminé secondairement par nécrose (47)(48).

Les leucocytes circulants maternels sont activés lors de leur passage dans la chambre intervillieuse et au contact du ST. Ils génèrent des radicaux libres de type peroxyde lipidique libérés dans la circulation maternelle. Chez les femmes prééclamptiques, cette activité est augmentée, une augmentation du taux de peroxydes lipidiques dans les plaquettes et les globules rouges est constatée (48).

En cas de grossesse prééclamptique, tout ceci conduit à une réponse inflammatoire systémique augmentée et à une altération de la fonction endothéliale (40).

Par ailleurs, le dysfonctionnement placentaire entraîne un relargage dans la circulation maternelle de plusieurs substances comme des facteurs de croissance, des cytokines, des enzymes..., responsables de lésions endothéliales (40)(48).

Cependant, tous ces éléments ne permettent pas d'expliquer la survenue d'une PE chez des patientes avec une vascularisation utéro-placentaire normale (exemple : PE avec un « gros placenta ») ou les PE se déclarant en fin de grossesse associées à un dépassement de terme, ou les PE se manifestant dans un contexte infectieux (48).

3) Maladie endothéliale maternelle

L'endothélium maternel est modifié structurellement et fonctionnellement en cas de PE. Ces modifications sont mises en évidence dans la circulation ou dans les urines maternelles par la présence de différents facteurs (facteur von Willebrand, fibronectine cellulaire, endothéline, Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM)). L'endothélium est parfois lésé comme le témoigne l'augmentation de thrombomoduline soluble (47)(48).

Comme vu précédemment dans les modifications physiologiques de la grossesse, la grossesse entraîne une vasodilatation systémique maternelle. Cette vasodilatation est la conséquence, en partie, d'un bouleversement de l'activité de la NO-synthase endothéliale (eNOS) et de la cyclooxygénase (COX). Ces activités sont augmentées conduisant à une production accrue de NO, de prostacycline (PGI₂) et d'Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF), qui sont vasodilatateurs. La surproduction de ces vasodilatateurs est à l'origine d'une relaxation des cellules musculaires lisses, une diminution des résistances périphériques vasculaires et par conséquent d'une diminution de la pression artérielle. Lors d'une PE, les cytokines libérées par le placenta inhibent ces vasodilatateurs et augmentent la production d'autres facteurs responsables eux d'une contraction des cellules musculaires lisses. Il s'agit des endothélines

(ET-1) et du thromboxane A_2 (TXA₂) qui sont vasoconstricteurs. Ces cytokines sont également capables de stimuler le SRA augmentant la production d'angiotensine II. Tous ces éléments sont en faveur d'une augmentation des résistances vasculaires périphériques et donc d'une HTA (47)(48). Ces différentes modifications bouleversent la réactivité vasculaire aux substances vasomodulatrices (vasoconstriction ++), activent la cascade de coagulation (risque de thrombose) et augmentent la perméabilité capillaire (formation des œdèmes) (40)(47). Elles sont aussi responsables d'une hypoperfusion placentaire ayant pour conséquence des lésions ischémiques et inflammatoires. Au niveau rénal, l'endothélium des capillaires glomérulaires se charge en lipides qui bouchent leur lumière. Ceci conduit à une « endothéliose glomérulaire » responsable de la protéinurie présente lors de la PE (40)(47)(48).

Le dysfonctionnement de l'endothélium maternel est en lien avec certains facteurs angiogéniques : le VEGF et le PlGF. En règle générale, ces facteurs sont indispensables à la survie des cellules endothéliales. Ils permettent l'angiogénèse et la vasculogénèse. Comme vu précédemment, ces molécules agissent sur des récepteurs membranaires et solubles. Le sFlt-1 (récepteur soluble) est produit principalement par le placenta mais aussi par les cellules endothéliales vasculaires et par les cellules circulantes. Le VEGF et le PlGF ont une affinité supérieure pour ce récepteur soluble. Ils se fixent préférentiellement sur ce dernier. Lors de la PE, la production de sFlt-1 par le placenta est accrue du fait de l'hypoxie (Figure 12). En effet, le gène Flt-1 qui exprime sFlt-1 possède un promoteur avec une séquence qui lie l'HIF- α , facteur de transcription induit par l'hypoxie. Les facteurs angiogéniques se fixent sur sFlt-1. Leurs concentrations libres diminuent. Les récepteurs membranaires ne sont pas occupés et par conséquent leur activité d'angiogénèse stimulée par la fixation du VEGF et du PlGF est compromise (Figure 13). Le VEGF et le PlGF deviennent anti-angiogéniques. De plus, des études ont montré que la synthèse de PlGF par le placenta est diminuée dans la PE (Figure 12) ainsi que celle du VEGF. La perturbation de la balance sFlt-1/PlGF aurait un impact dans la physiopathologie de la PE. Elle serait responsable des symptômes et serait corrélée à la sévérité de la maladie. Plus ce ratio serait perturbé, plus les symptômes seraient importants et il y aurait plus de risque de complications sévères (47)(50)(53).

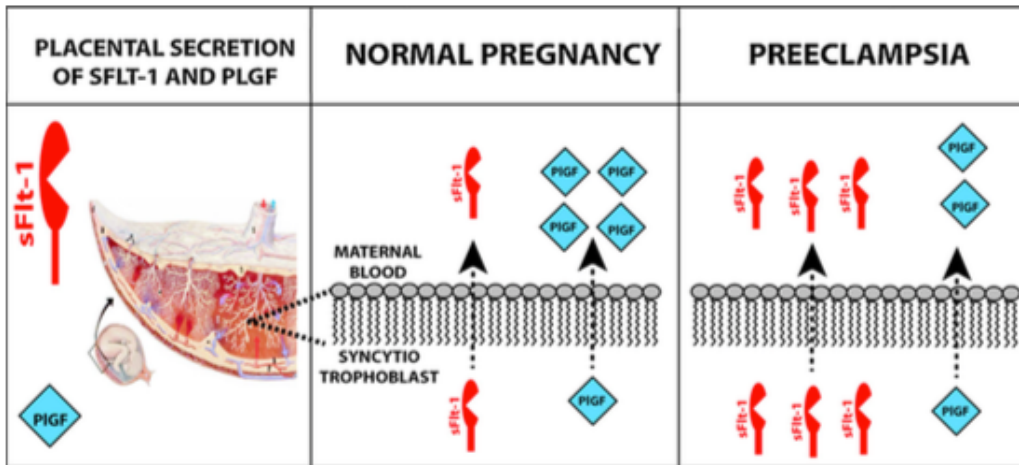


Figure 12 : Synthèse de sFlt-1 et de PlGF (53).

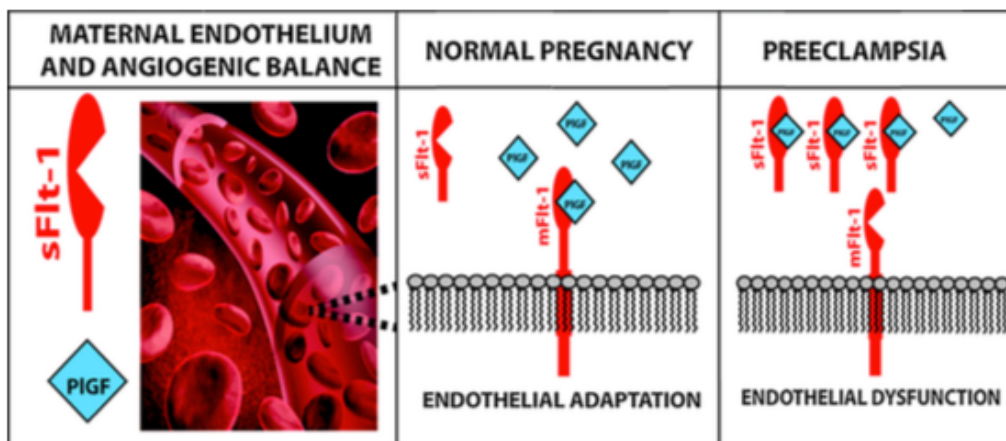


Figure 13 : Rôle de sFlt-1 dans la prééclampsie (53).

Un autre récepteur soluble serait responsable de la PE, l'endogline soluble (sEng) produite par le placenta. L'endogline est le récepteur membranaire du Transforming Growth Factor (TGF) $\beta 1$ et $\beta 3$. Lorsque ce facteur se fixe sur l'endogline, cela joue un rôle dans le développement et l'homéostasie vasculaire en activant la NO-synthase endothéliale. Cependant, il a une affinité supérieure pour l'endogline soluble. En cas de PE, le placenta synthétise de grandes quantités de ce récepteur soluble. Ainsi, le TGF $\beta 1$ et $\beta 3$ ne peut exercer sa fonction puisqu'il

se fixe sur l'endogline soluble et non sur l'endogline membranaire. Ceci potentialise la dysfonction endothéliale induite par sFlt-1 (47)(50).

Au cours de la PE, des auto-anticorps dirigés contre le récepteur AT1 de l'angiotensine II ont été mis en évidence dans la circulation maternelle. Ils ont une action similaire à celle de l'angiotensine II et seraient également responsables des symptômes de la PE. De surcroit, ces auto-anticorps engendreraient la libération de sFlt-1 (47). Ils favoriseraient le SO, l'inflammation et les anomalies de coagulation rencontrés chez les femmes prééclampsiques (54).

Tous ces éléments sont à l'origine d'une dysfonction placentaire et d'un dysfonctionnement de l'endothélium maternel. Certains sont impliqués dans les deux dysfonctionnements. Ces défaillances entraînent les symptômes de la PE et ses complications, par libération de diverses substances (Figure 14). Ils favorisent la vasoconstriction, augmentent les résistances vasculaires périphériques causant l'HTA. Ils augmentent la perméabilité membranaire, responsable d'œdèmes. Au niveau rénal, ils engendrent une protéinurie. Ils activent la coagulation.

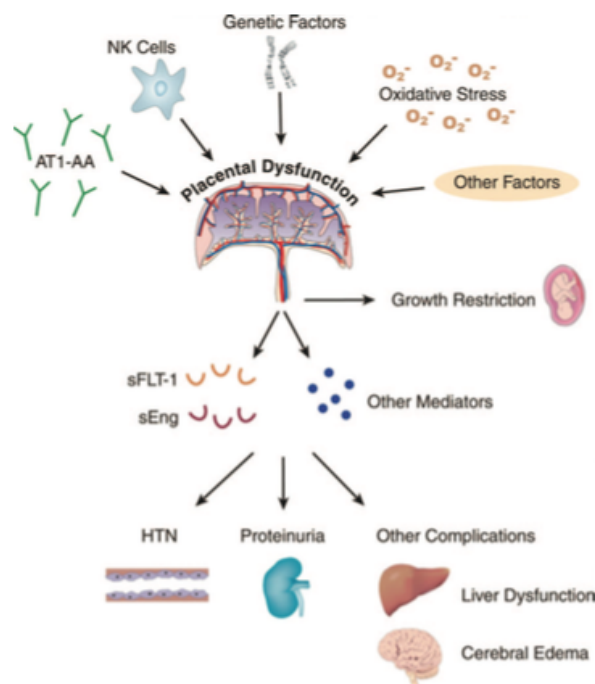


Figure 14 : Résumé de la physiopathologie de la prééclampsie (50).

Actuellement, l'intégralité de la physiopathologie de la PE n'est pas totalement élucidée. De nos jours, des études sont menées pour essayer de répondre à toutes les interrogations sur cette pathologie. Par exemple, des études ont été conduites récemment au sujet de la vitamine D (25-hydroxy-vitamine D). Un taux insuffisant de vitamine D serait impliqué dans la tolérance immunologique de l'implantation placentaire, dans l'augmentation de l'activité des cytokines pro-inflammatoires et dans l'inhibition des cytokines anti-inflammatoires et par conséquent dans le déclenchement de la PE. Le taux de vitamine D serait plus bas chez les femmes prééclamptiques par rapport aux femmes avec une grossesse normale. Le PIGF serait plus faible lorsque le niveau de vitamine D est bas (55)(56). Cependant, des études contradictoires ont également vu le jour. C'est pourquoi, d'autres recherches à ce sujet sont actuellement en cours.

De plus, une hyperhomocystéinémie engendrerait le dysfonctionnement endothélial et augmenterait les agents vasoconstricteurs et pro-coagulants, responsables de la PE. Une forte concentration d'homocystéine dans le sang entrainerait une HTA (57). Comme pour la vitamine D, d'autres travaux sont nécessaires pour affirmer cette hypothèse.

IV. Facteurs de risque

En raison de sa physiopathologie, la PE est une pathologie dite multifactorielle où différents facteurs de risque sont à prendre en compte. Ces facteurs de risque peuvent être classés en plusieurs catégories : liés à la mère, liés au père, liés au couple, liés à la grossesse et liés au mode de vie (54).

L'ensemble de ces facteurs de risque est expliqué dans la suite du chapitre ainsi qu'en résumé dans le Tableau 3.

La majorité d'entre eux a été mise en évidence dans l'étude de P. Merviel et al (58). Il s'agit d'une étude statistique rétrospective de type cas-témoins. Elle comprend 188 patientes françaises atteintes de PE modérée ou sévère, compliquée ou non, ayant accouché au centre hospitalier universitaire d'Amiens. C'est une étude réalisée sur une période de cinq ans à l'aide d'un questionnaire sur les facteurs de risque de PE (58).

1) Facteurs de risque maternels

Un des facteurs de risque maternel est un facteur génétique. En effet, une femme dont la mère ou la sœur a développé une PE est plus à risque de contracter la pathologie. Ce risque est multiplié par trois (40)(46).

Un autre facteur de risque est immunologique. Le risque de PE est plus important pour une femme nullipare, qui n'a jamais eu d'enfants, par rapport à une femme multipare (40). Hypothétiquement, lors de la première grossesse, c'est la première fois que la mère est exposée aux villosités trophoblastiques comportant des antigènes d'origine fœtale et par conséquent d'origine paternelle. Un antécédent de fausse couche spontanée ou d'interruption volontaire de grossesse (IVG) protégerait la mère d'une éventuelle PE pour les grossesses à venir (46).

Des facteurs physiologiques maternels interviennent dans la PE. L'âge maternel est impliqué : une femme de plus de 40 ans double le risque de PE par rapport à une femme plus jeune. L'âge jeune n'est pas considéré comme facteur de risque. L'indice de masse corporelle (IMC) entre en jeu également. Un IMC supérieur à 35 multiplie par deux le risque de PE. Un petit poids de naissance (< 2500 g) et une venue au monde avant 34 SA pour la maman accroît le risque de PE (40).

Des pathologies maternelles préexistantes à la grossesse favorisent le développement de la maladie : un diabète insulino-dépendant, une HTA chronique, une maladie rénale, une pathologie auto-immune, une thrombophilie (40)(46)(59).

L'origine ethnique de la mère peut influencer la survenue de la PE. Une femme noire a plus de risque de développer la maladie par rapport à une femme blanche (46).

Une femme enceinte avec un niveau de vitamine D (25-hydroxy-vitamine D) insuffisant serait associée à un risque majoré de développer une PE. Cette hypothèse expliquerait le fait que les femmes de peau noire sont plus sujettes au développement de la maladie puisqu'elles synthétisent moins bien la vitamine D (56)(60).

2) Facteurs de risque paternels

Le père d'un enfant peut également jouer un rôle dans le développement de la PE. En effet, un père dont la mère était prééclampsique ou ayant un antécédent familial de PE fait augmenter le risque de PE à sa partenaire. D'après une étude norvégienne, ce risque est peu élevé mais subsiste. Il est multiplié par un et demi. Cette étude rétrospective a utilisé les données du registre médical des naissances. Entre 1967 et 2003, 158 340 hommes issus d'une grossesse prééclampsique ont donné naissance à 286 945 enfants. Cette étude est basée sur ces 286 945 grossesses (61).

De plus, un homme qui a eu un enfant lors d'une première union avec une femme prééclampsique a plus de risques d'engendrer une grossesse compliquée d'une PE avec sa nouvelle partenaire, d'où la naissance de l'expression « père dangereux » (40)(46).

3) Facteurs de risque liés au couple

Des facteurs de risque liés au couple sont également mis en évidence. L'ensemble de ces facteurs est considéré comme des facteurs immunologiques.

Outre la nulliparité de la maman vue précédemment, un autre principe demeure, celui de la « primipaternité ». La brève exposition au sperme paternel avant la conception d'un enfant (avec par exemple l'utilisation de préservatifs, une courte période pré-conceptionnelle) augmente le risque de PE. Plus une femme est en contact avec le sperme de son partenaire,

moins elle a de risques de développer une PE. Ceci expliquerait le risque accru lors d'un recours à la procréation médicale assistée (PMA) ou à l'insémination artificielle avec donneur de sperme (IAD). De même, une femme multipare ayant changé de partenaire retrouve le même risque de PE qu'elle avait avant sa première grossesse (40)(46). Une seconde grossesse (ou plus) avec le même partenaire diminue le risque d'être compliquée par une PE. De plus, une longue exposition au sperme paternel a un effet protecteur et diminue le risque d'apparition. De cette « primipaternité » découle une hypothèse immunologique qui est que les rapports sexuels non protégés permettent une inoculation antigénique paternelle à la future mère, entraînant une tolérance immunologique pour les antigènes paternels du futur fœtus (46). Le risque de PE est alors diminué.

4) Facteurs de risque liés à la grossesse

Le risque de développer une PE lors d'une seconde grossesse après une première grossesse prééclampsique est multiplié par sept (40).

Une grossesse multiple est plus à risque d'être compliquée par une PE par rapport à une grossesse monofœtale (risque triplé) (40)(46).

Le délai entre deux grossesses a un impact sur la survenue éventuelle de la PE pendant une deuxième grossesse. Plus l'intervalle est long, plus le risque est important. Un temps d'attente d'au moins dix ans entre deux grossesses corrèle le risque à celui d'une femme nullipare. Chaque année séparant deux grossesses multiplie par 1,12 le risque de survenue de PE (40).

Une infection urinaire contractée durant la grossesse serait un facteur de risque de PE (40)(46).

Des grossesses qui engendrent des malformations fœtales comme une anomalie congénitale, une anomalie chromosomique, ou un môle hydratifforme (maladie trophoblastique gestationnelle caractérisée par une prolifération trophoblastique sans développement embryonnaire possible (62)) sont plus à risque d'être compliquées par une PE (46).

Pour une autre raison, cette fois-ci non immunologique mais de manipulation (des gamètes et des embryons), les techniques de PMA et d'IAD augmentent le risque de PE (54).

5) Facteurs de risque liés au mode de vie

Comme dans beaucoup de pathologies, le mode de vie a un impact sur le développement de la PE.

Les attitudes alimentaires et une alimentation déficiente interviennent dans l'émergence de la PE. Par exemple, une faible ou une absence de consommation de poissons favoriserait la survenue de PE (46).

Le stress (et notamment un emploi stressant) est un facteur de risque de la PE (40)(46).

Une activité physique régulière et les loisirs sont bénéfiques et diminuent la survenue de PE (46).

L'incidence de la PE est plus élevée chez les femmes de bas niveau socioéconomique avec un faible niveau d'éducation (46).

Les femmes enceintes vivant en altitude sont plus à risque de manifester une PE (40). En effet, la pression en oxygène dans le sang diminuée favorise l'hypoxie placentaire, responsable en partie de la PE. Une femme enceinte a une viscosité sanguine plus importante par rapport à une femme normale. En altitude, cette viscosité est encore plus élevée. Cette viscosité accrue est également associée à la PE (46)(54).

Le tabac, quant à lui, semble diminuer le risque de PE et avoir un effet protecteur (40). Une étude suédoise sur 130 000 grossesses a mis en évidence cet effet protecteur. La nicotine inhiberait la production du TXA_2 , impliquée dans la physiopathologie de la PE. Mais, le mécanisme reste encore inconnu. Le cytochrome P450 et le NO interviendraient également (46). Il reste cependant néfaste et engendre d'autres risques de complications chez la femme enceinte comme un retard de croissance intra-utérin (RCIU), un hématome rétroplacentaire (HRP) ou une rupture prématurée des membranes (RPM) (46).

Tableau 3 : Principaux facteurs de risque de la prééclampsie (46).

Type de facteurs	Facteurs de risque
Facteurs génétiques	Histoire familiale
Facteurs immunologiques	Nulliparité, Primiparité Changement de partenaire Courte durée d'exposition au sperme Insémination avec donneur
Facteurs physiologiques	Age maternel élevé Index pondéral élevé Origine ethnique Poids et terme de naissance de la femme
Facteurs maternelles	Obésité et insulino-résistance HTA chronique Maladie rénale chronique Thrombophilies
Facteurs environnementaux	Altitude Stress, travail
Facteurs associés à la grossesse	Antécédent personnel de PE ou d'HTG Intervalle long entre deux grossesses Grossesse multiple Anomalies congénitales Anomalies chromosomiques Môle hydratiforme Infection urinaire

HTA : hypertension artérielle ; PE : prééclampsie ; HTG : hypertension artérielle gravidique

V. Signes cliniques et biologiques maternels

Comme le définit la PE, les principaux signes cliniques et biologiques de la pathologie sont l'HTA et la protéinurie. L'HTA est définie par une PAS \geq 140 mmHg et une PAD \geq 90 mmHg. La protéinurie est diagnostiquée quand le taux de protéines dans les urines est \geq 0,30 g/24h.

Cependant, d'autres manifestations peuvent accompagner ce tableau (41)(39) :

- Au niveau clinique :
 - Prise de poids brutale (plusieurs kilos en quelques jours).
 - Œdèmes importants des membres inférieurs (OMI), des membres supérieurs et dans la région cervico-faciale.
 - Céphalées violentes.
 - Douleurs épigastriques et abdominales.
 - Troubles visuels (hypersensibilité à la lumière, scotomes...).
 - Acouphènes.
 - Vomissements.
 - Hyperréflexivité.
 - Diminution ou arrêt des urines (oligo-anurie) témoignant d'une hypovolémie.
 - Crise convulsive tonico-clonique.
- Au niveau biologique :
 - Transaminases élevées.
 - Thrombopénie.
 - Hyperuricémie.
 - Hémolyse.
 - Troubles de la coagulation.

L'apparition de ces différents symptômes cliniques et biologiques peut témoigner d'une forme compliquée de la maladie. Au niveau fœtal, un RCIU est un signe de PE et doit être considéré comme tel, jusqu'à preuve du contraire (41).

VI. Dépistage

Les dernières découvertes en terme de physiopathologie de la PE ont permis de mettre en évidence l'éventuelle possibilité d'un dépistage de la maladie.

L'un des principaux éléments dans le dépistage de la PE est l'interrogatoire de la patiente avec la recherche d'éventuels antécédents et facteurs de risque dès le début de la grossesse. C'est le seul dépistage employé aujourd'hui.

Des marqueurs biologiques peuvent témoigner de la survenue de la pathologie mais ils ne sont pas suffisants à eux seuls. La combinaison de certains de ces marqueurs avec le doppler utérin semblerait plus prédictive (63).

Parmi ces marqueurs, certains d'entre eux, peu employés en routine, sont en cours d'investigations pour les utiliser dans le dépistage biologique de la PE.

Les facteurs angiogéniques VEGF et PlGF et leur récepteur soluble sFlt-1 sont évoqués. Des études sont actuellement menées pour analyser l'implication de ces biomarqueurs dans le dépistage précoce de la maladie. En effet, en cas de PE, les concentrations de VEGF et PlGF seraient diminuées et celle du sFlt-1 serait quant à elle augmentée au cours du deuxième trimestre de la grossesse. Lors d'une grossesse normale, le sFlt-1 augmente également, mais lors d'une PE, cette augmentation serait bien plus précoce. Les valeurs sériques maternelles de sFlt-1 seraient d'autant plus élevées que la forme clinique de PE serait sévère ou précoce (63). L'étude du rapport sFlt-1/PlGF serait une approche intéressante pour évaluer le risque de survenue de la PE. Plus ce ratio augmenterait, plus la patiente serait à même de développer la pathologie. La constatation de ces modifications permettrait d'anticiper de plusieurs semaines l'apparition des symptômes cliniques et biologiques de la PE (53)(63).

Un autre biomarqueur pourrait témoigner de la survenue de la PE. Il s'agit de l'sEng dont la concentration augmenterait en cas de PE. Cependant, il ne serait pas spécifique de la maladie et pourrait également être augmenté dans d'autres pathologies comme le RCIU. Lui aussi est élevé dans les grossesses normales, mais son augmentation serait plus prématurée dans la PE et permettrait également d'anticiper l'apparition des symptômes de la maladie. Le ratio PlGF/sEng serait aussi intéressant, il diminuerait en cas de PE (63).

D'autres marqueurs sont également à l'étude et seraient évocateurs de PE, comme par exemple (63)(64) :

- La Pregnancy Associated Plasma Protein A (PAPP-A) diminuée à n'importe quel âge de la grossesse.
- La Placental Protein 13 (PP-13) diminuée dès le premier trimestre.
- La P-sélectine, molécule d'adhésion, augmentée parfois même très précocement lors de la grossesse.
- L'inhibine A et l'activine A augmentées dès le premier trimestre.
- L'auto-anticorps antirécepteur type 1 de l'angiotensine II.

Cependant, l'utilisation d'un seul de ces différents marqueurs ne serait pas spécifique ni suffisante pour prédire la PE. L'association de plusieurs marqueurs et l'emploi du doppler utérin seraient plus judicieux pour dépister précocement l'apparition de la PE. C'est pourquoi des études sont actuellement en cours pour perfectionner leur éventuelle utilisation. La mise en évidence de ces biomarqueurs pourrait entraîner un meilleur suivi de la patiente, avec une surveillance accrue de la pression artérielle et des protéines dans les urines.

VII. Diagnostic & Surveillance

Des éléments cliniques et biologiques permettent de diagnostiquer la PE et de rechercher ses éventuelles complications. Parfois, et même très souvent, les premiers symptômes ne sont pas détectés. La pathologie peut se révéler à un stade avancé, compliqué.

1) Diagnostic clinique

Il consiste à mettre en évidence les principaux signes cliniques de la maladie. Comme le définit la PE, elle est caractérisée par une HTA.

Certains symptômes peuvent être le signe d'une HTA comme des céphalées, des acouphènes, des phosphènes...et être présents chez les patientes. Cependant, ce n'est pas toujours le cas. La mesure de la pression artérielle est donc essentielle. Cette prise de mesure doit respecter certaines directives (42)(45) :

- La patiente doit être assise au repos depuis au moins cinq minutes.
- La tension doit être prise en milieu médical.
- L'appareil utilisé peut être électronique homologué mais huméral.
- Si un sphygmotensiomètre est utilisé, il est placé au même niveau que le cœur.
- Plusieurs mesures espacées dans le temps sont nécessaires.
- La taille du brassard doit être adaptée aux dimensions (poids et tour de bras) de la patiente.
- La pression artérielle est diminuée au début de la grossesse (cf Modifications physiologiques de la grossesse), cette modification est à prendre en compte.

La découverte de cette pathologie peut donc être fortuite. C'est pourquoi, il est important à chaque consultation mensuelle de contrôler la pression artérielle de la patiente.

Si une HTA légère à modérée est dépistée lors de la consultation, une confirmation par des mesures hors du cabinet médical a lieu (règles des trois ou mesure ambulatoire de la pression

artérielle sur 24H (MAPA)) pour éliminer l'effet « blouse blanche ». Si une surveillance par automesure est nécessaire, une télétransmission des résultats est nécessaire pour éviter toutes consultations ou hospitalisations inutiles et pour réagir au plus vite en cas d'aggravation.

Le diagnostic d'HTA est posé lorsque la PAS \geq 140 mmHg et la PAD \geq 90 mmHg.

L'équipe soignante recherche la présence d'antécédents de PE et de symptômes évocateurs.

Une prise de poids brutale et des œdèmes au niveau de la région cervico-faciale, des membres inférieurs et supérieurs sont également un signe annonciateur de la maladie. Ils ne sont pas systématiquement présents. C'est pourquoi, le poids est surveillé.

Certains éléments cliniques peuvent être témoin d'une forme sévère de la maladie, une barre épigastrique, des troubles visuels, une oligurie, une hyperréflexité... En cas de suspicion de PE, ces symptômes sont recherchés.

Toute manifestation digestive douloureuse survenant chez une femme enceinte (principalement au troisième trimestre), doit conduire à rechercher une HTA et une protéinurie. Ces symptômes digestifs sont jusqu'à preuve du contraire dus à une PE compliquée de HELLP syndrome.

2) Diagnostic biologique

L'autre élément clé définissant la PE est la protéinurie. Elle est avant tout recherchée à l'aide d'une bandelette urinaire. Si une croix (+) est retrouvée à la bandelette urinaire à l'occasion de deux prélèvements à quatre heures d'intervalle ou si deux croix (++) sont constatées sur un seul échantillon, en l'absence d'infection urinaire, la protéinurie est positive. La présence de trois croix (+++) à la bandelette urinaire est témoin d'une protéinurie sévère. Cette technique n'étant pas la plus fiable, un dosage des protéines sur un échantillon d'urine de 24h est alors réalisé. La protéinurie est significative lorsqu'elle est \geq 0,30 g/24h (42)(45). Cependant, cet élément diagnostique est long à obtenir et l'obtention du recueil complet des urines sur 24h est remise en cause. Actuellement, le rapport protéinurie/créatininurie est développé. Il est à la fois plus rapide et plus facile à réaliser. En cas de suspicion de PE, le seuil du ratio protéinurie/créatininurie de 30 milligrammes par millimole (mg/mmol) serait optimal. S'il est inférieur, la protéinurie est négative. S'il est supérieur, l'analyse des urines sur 24h est alors

réalisée (65). Comme pour la pression artérielle, une recherche de protéines dans les urines est à faire tous les mois pour les femmes enceintes.

D'autres données biologiques permettent d'apprécier le retentissement viscéral et la sévérité de la PE (40)(65) :

- Une hémolyse : numération formule sanguine (NFS), lactico-déshydrogénase (LDH), haptoglobine, anémie schizocytaire, bilirubine.
- Une atteinte rénale : ionogramme sanguin, urée, créatininémie, uricémie, albuminémie, protidémie, protéinurie des 24h.
- Une cytololyse : transaminases (alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT)), LDH, bilirubine, glycémie.
- Un trouble de la coagulation : plaquettes, taux de prothrombine, fibrinogène, temps de céphaline activée.

De plus, le taux des D-Dimères est augmenté en cas de PE mais présente peu d'intérêt dans son interprétation. Il varie selon l'âge gestationnel. En cas de HELLP syndrome, ce taux est fortement augmenté. Il pourrait être prédictif de sa survenue (67).

Toute perturbation de ces éléments permet d'établir le diagnostic d'une PE sévère ou d'une des complications de la maladie.

3) Diagnostic « fœtal »

La PE, suite à l'hypoxie placentaire, a un retentissement au niveau fœtal. Dans toutes les grossesses, il est important de surveiller le développement du fœtus par une échographie obstétricale. Les mouvements fœtaux actifs et le rythme cardiaque sont alors contrôlés. Des dopplers fœtaux et utérins sont systématiquement réalisés. La hauteur utérine est également un marqueur d'une atteinte fœtale (40). Ces examens permettent de diagnostiquer une hypotrophie fœtale, un RCIU et d'évaluer la quantité du liquide amniotique. En l'absence de signes cliniques maternels, une anomalie fœtale de ce type peut faire évoquer au praticien une éventuelle PE. De plus, dans leur étude, C. Geyl et al ont démontré que la survenue d'un

RCIU lors d'une PE était associé à une sévérité de la maladie d'un point de vue fœtal et maternel (68).

Le Tableau 4 regroupe tous les éléments à contrôler en cas de PE.

Tableau 4 : Bilan fœto-maternel en cas de prééclampsie (44).

Bilan maternel	Bilan fœtal
Surveillance PA pluriquotidienne	Mouvements fœtaux perçus par la mère
Diurèse des 24 heures	Echographie
Surveillance des ROT	Biométrie (BIP, PC, périmètre abdominal, fémur)
Bilan biologique	Doppler ombilical +++, cérébral, utérin, et Doppler du ductus venosus
Protéinurie des 24 heures (N < 0,3 g/24h)	Score de Manning (RCF, mouvements respiratoires, mouvements fœtaux, tonus, quantité de liquide amniotique)
Uricémie (N < 360 mmol/l)	Enregistrements cardiotocographiques
Créatininémie (N = 40 – 60 µmol/l)	Analyse informatisée du RCF
Transaminases, LDH	
NFS – Plaquettes	
Bilan de coagulation : TP, TCA, fibrinogène	
Ionogramme sanguin et urinaire	
Bilan préopératoire (Gr-Rh, RAI)	

BIP : diamètre bipariétal ; Gr : groupe sanguin ; LDH : lactates déshydrogénases ; N : normale ; NFS : numération-formule sanguine ; PA : pression artérielle ; PC : périmètre crânien ; RAI : recherche d'agglutinines irrégulières ; RCF : rythme cardiaque fœtal Rh : Rhésus ; ROT : réflexes ostéotendineux ; TCA : temps de céphaline activé ; TP : taux de prothrombine

4) Surveillance

Quand le diagnostic de PE est établi, la patiente est hospitalisée en service d'obstétrique. Une surveillance clinique (pression artérielle, poids, diurèse, apport hydrique, signes fonctionnels d'HTA, état général) et biologique (NFS, plaquettes, ionogramme, ASAT, ALAT, protéinurie...) maternelles sont primordiales pour prévenir la survenue d'une potentielle complication parfois rapide, surtout en cas de PE sévère (69). Les bilans biologiques vus précédemment non réalisés sont effectués. Puis, ils sont demandés régulièrement voire pluriquotidiennement afin d'assurer un suivi par le gynécologue-obstétricien. La moindre nouvelle apparition d'un symptôme clinique n'est pas à laisser au hasard. Il est signe d'une progression et/ou d'une complication de la pathologie. Une surveillance fœtale est également requise pour détecter le plus rapidement possible une souffrance ou un retentissement sur le développement du fœtus (analyse du rythme cardiaque fœtal, échographie obstétricale, dopplers fœtaux...) (69).

Le Tableau 5 résume cette surveillance à assurer (40).

Selon les résultats des différents examens cliniques mais surtout biologiques, un retour au domicile est possible, mais une étroite surveillance est requise (70).

Tableau 5 : Surveillance type d'une patiente prééclampsique sévère (rythme de surveillance à adapter en fonction du contexte) (40).

Surveillance maternelle	
<p><i>Clinique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pression artérielle (de toutes les 8 heures à toutes les 4 heures en fonction de la sévérité) - Recherche de signes fonctionnels, évaluation des réflexes ostéotendineux (quotidien à pluriquotidien) - Diurèse, poids, bilan entrées-sorties, œdèmes (quotidien, diurèse horaire dans les cas les plus sévères) 	<p><i>Biologique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bilan sanguin (de deux fois par semaine à deux fois par jour ou plus) : numération formule sanguine, recherche de schizocytes, haptoglobine, ionogramme sanguin, urée, créatinine, uricémie, lactico-déshydrogénase, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, bilirubine, gamma glutamyl transférase, phosphatases alcalines, taux de prothrombine, temps de céphaline activée, fibrinogène - Protéinurie des 24 heures (quotidien)
Surveillance fœtale	
<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation des mouvements actifs (quotidienne) - Rythme cardiaque fœtal (quotidien à pluriquotidien) - Surveillance échographique de la croissance fœtale (tous les 15 jours) - Dopplers fœtaux (tous les 15 jours si normaux, tous les 7 jours si pathologiques voire deux fois par semaine) 	

5) Examen du placenta

Des études sont actuellement en cours pour permettre l'utilisation de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) placentaire dans le diagnostic de la PE. Cet examen évalue l'anatomie du placenta et la perfusion utéro-placentaire. Cette évaluation est limitée par l'échographie et les dopplers utérins et ombilicaux. L'IRM est de plus en plus utile mais des interrogations au sujet de l'innocuité du gadolinium pour le fœtus sont toujours présentes (71).

VIII. Complications

La PE n'est pas une pathologie anodine et est à risque de se compliquer. Les complications sont nombreuses à la fois pour la maman mais aussi pour le fœtus.

1) Complications maternelles

a) HELLP syndrome

HELLP est l'abréviation d'Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets count. Il complique une PE dans 5 à 20% des cas. Il est défini par l'association d'une hémolyse, d'une cytolyse hépatique et d'une thrombopénie. Ce syndrome survient dans la majorité des cas avant l'accouchement (avant 37 SA) mais il peut se déclarer dans le post-partum immédiat ou dans les sept jours suivants. Comme pour la PE, il se caractérise par une HTA, une protéinurie mais pas systématiquement. Il peut venir compliquer une PE ou être isolé. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les œdèmes, les nausées vomissements, une douleur abdominale plus précisément épigastrique ou à l'hypochondre droit persistante à type de barre. Malgré la présence de symptômes cliniques évocateurs, la définition du HELLP est avant tout biologique et le diagnostic repose sur la recherche de ces paramètres biologiques (44)(40)(72)(73) :

- Plaquettes $< 100\,000.\text{mm}^{-3}$, témoignant d'une thrombopénie.
- ASAT $> 70\text{ UI.l}^{-1}$, révélateur de cytolyse hépatique.
- Bilirubinémie totale $> 12\text{ mg.l}^{-1}$, LDH $> 600\text{ UI.l}^{-1}$, présence de shizocytes, signes d'hémolyse.

Néanmoins, un HELLP syndrome peut se manifester sans la présence de la totalité des phénomènes le définissant, il prend alors différents noms :

- LP = thrombopénie isolée.
- EL = cytolysse hépatique isolée.
- HEL = hémolyse et cytolysse hépatique sans thrombopénie.
- ELLP = cytolysse hépatique et thrombopénie sans hémolyse.

La créatininémie peut être impactée lors d'un HELLP. Des troubles de la coagulation peuvent apparaître.

D'un point de vue physiopathologique, il est la conséquence du défaut d'implantation trophoblastique, de l'hypoxie placentaire et des lésions endothéliales maternelles. Ces perturbations sont responsables d'une microangiopathie thrombotique maternelle, suite à un déséquilibre d'expression des substances vasoconstrictrices et vasodilatatrices. La microangiopathie thrombotique est la conséquence d'une atteinte microvasculaire à type de vasoconstriction et d'activation de la coagulation. L'activation de la coagulation entraîne une agrégation et une consommation plaquettaire au niveau des lésions endothéliales, coupables de la thrombopénie. L'hémolyse est la conséquence de la destruction des hématies sur les dépôts endothéliaux de fibrine, à la suite de la formation de caillots. La cytolysse hépatique traduit une nécrose hépatocytaire, conséquence ischémique des dépôts intravasculaires de fibrine dans les sinusoides hépatiques (40)(72). D'autres lésions au niveau hépatique, hémorragiques notamment, peuvent être constatées.

Le HELLP syndrome peut lui aussi se compliquer par un hématome sous-capsulaire hépatique lui-même compliqué d'une rupture hépatique ou par un infarctus hépatique (40).

Les conséquences du HELLP sont dramatiques, une prise en charge rapide est fondamentale.

b) Eclampsie

L'éclampsie fait partie des complications de la PE. Elle est définie par une crise convulsive tonico-clonique généralisée et/ou des troubles de la conscience. Elle survient dans un contexte de PE et ne peut être rapportée à une pathologie neurologique préexistante. Elle complique 1 à 2% des PE sévères. Elle apparaît dans l'ante-partum ou dans le post-partum immédiat. Une éclampsie précoce, des crises à répétition, un coma profond sont facteurs de mauvais

pronostic. Des survenues plus tardives ont tout de même déjà été rencontrées. Elle peut être fatale à la fois pour la maman et pour le fœtus. Une prise en charge rapide est nécessaire (74).

Dans la majorité des cas, des prodromes à type de violentes céphalées, troubles visuels (phosphène, photophobie, diplopie, cécité brutale) ou auditifs (acouphènes), douleur épigastrique, nausées vomissements, réflexe ostéo-tendineux (ROT) vifs, augmentation rapide de la PAS se révèlent et doivent alerter l'équipe médicale. En cas de persistance de ces symptômes ou d'aggravation, une prise en charge rapide est primordiale pour éviter l'apparition des convulsions. Mais parfois, l'éclampsie peut être révélatrice de PE et se manifester sans signes avant coureur. Il faut alors éviter toutes autres causes de convulsions. Un HELLP syndrome peut également précéder une crise d'éclampsie (40)(44)(74).

Il existe différents facteurs de risque d'éclampsie tel qu'un âge gestationnel inférieur à vingt ans, la primigestation, l'obésité, le diabète, l'absence de suivi de grossesse et l'infection urinaire (40).

Physiopathologiquement, des études ont révélé, grâce à l'IRM, que l'éclampsie résulterait d'un œdème vasogénique cérébral provoqué par un dépassement de l'autorégulation cérébrale avec rupture de la barrière hémato-encéphalique lors d'une poussée hypertensive. La barrière hémato-encéphalique serait fragilisée par les lésions endothéliales et elle serait plus sujette à la perméabilité membranaire. Des lésions ischémiques, voire hémorragiques peuvent apparaître (40). Des séquelles peuvent demeurer.

De nos jours, dans les pays développés, en raison d'un bon suivi maternel et de ce fait d'une prise en charge rapide en cas de prodromes, l'éclampsie est une pathologie rare, en voie de disparition.

c) Hématome rétroplacentaire (HRP)

L'HRP est défini par un décollement prématuré du placenta normalement inséré, par un hématome, comme le montre la Figure 15. Il peut diminuer voire stopper les échanges fœto-maternels. Il complique 4% des PE sévères. Mais, il peut également compliquer une grossesse normale (0,25 à 0,4%). Ses manifestations cliniques sont des métrorragies noirâtres, une douleur abdominale aigue brutale associée à une hypertonie utérine (« ventre de bois »), un retentissement fœtal (anomalie du rythme cardiaque ou mort fœtale in utéro (MFIU)). Un tableau de menace d'accouchement prématuré (MAP) et d'autres présentations cliniques sont

possibles. Il peut compliquer une PE ou alors en être révélateur. L'HRP peut être asymptomatique et être découvert à l'occasion d'une échographie (40)(44). Sa physiopathologie reste mal connue. D'autres causes peuvent être à l'origine d'un HRP, comme une RPM, le tabac ou une chute. Il peut lui aussi se compliquer et entraîner chez la maman une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une insuffisance rénale (IR), une hémorragie de la délivrance. Le pronostic vital maternel et fœtal peuvent être engagés (75). Un diagnostic et une prise en charge rapides sont indispensables.

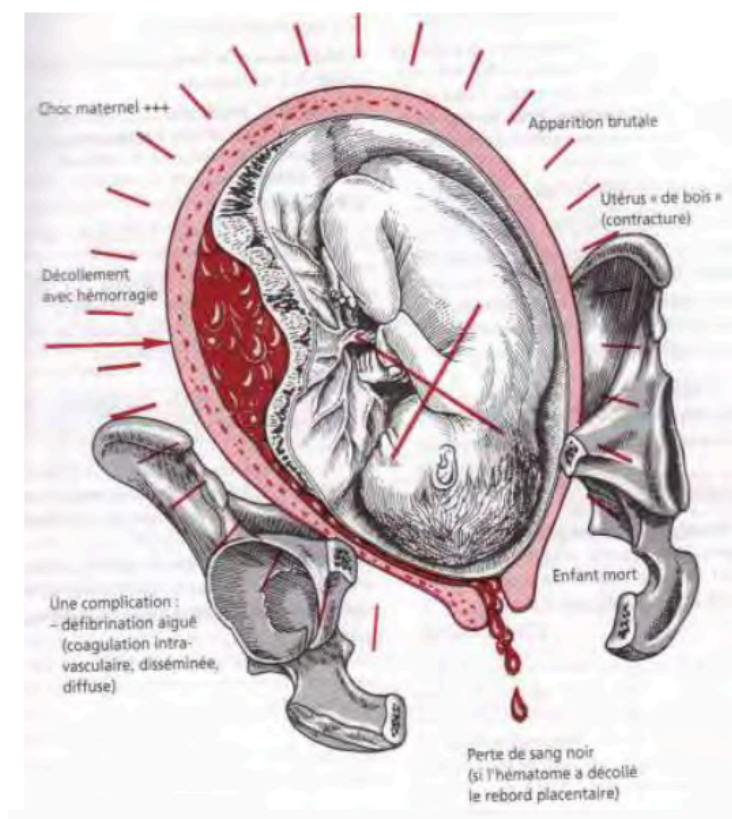


Figure 15 : Hématome rétroplacentaire (76).

d) Troubles de l'hémostase

La grossesse normale est en faveur d'un état d'hypercoagulabilité. Au cours d'une PE, il est possible de voir apparaître des troubles de l'hémostase et notamment une hypercoagulabilité accrue, une activation pathologique de la coagulation, une CIVD. En raison des lésions endothéliales physiopathologiques au niveau vasculaire, les plaquettes sont activées, les facteurs de coagulation sont mobilisés formant des petits caillots. Mais, les inhibiteurs physiologiques de la coagulation compensent et limitent cette formation. A un moment donné, ces inhibiteurs ne peuvent plus assurer leur fonction, des microthromboses maternelles et placentaires se forment. C'est une CIVD chronique. A un long terme, la CIVD peut devenir hémorragique. Les facteurs de coagulation sont consommés par les petits caillots. Ils ne peuvent plus participer au processus de coagulation normale. Le risque hémorragique est présent. Des complications peuvent alors apparaître comme l'HRP (40)(77).

e) Complications rénales

Des complications rénales peuvent se révéler à la suite d'une PE : une diminution du débit sanguin rénal, une diminution du débit de filtration glomérulaire et de la fraction de filtration. Au vu de sa physiopathologie, la PE atteint histologiquement le rein par une endothéliose glomérulaire, traduite par la protéinurie. Dans de rares cas, l'atteinte rénale peut se manifester par une nécrose tubulaire ou corticale, en raison de l'hypoperfusion. Une IR aiguë est possible et peut faire suite aux autres complications de la PE. Elle peut également survenir en cas de néphropathies préexistantes (40).

f) Complications cardiorespiratoires

L'augmentation de la perméabilité capillaire suite aux lésions endothéliales vasculaires maternelles peut engendrer un œdème pulmonaire, mais il ne s'agit pas de la seule cause. Cette perturbation peut également favoriser un œdème pharyngolaryngé (40).

Un infarctus du myocarde fait partie des complications mais reste relativement rare (44).

2) Complications fœtales et conséquences pour le nouveau-né

a) Complications fœtales

Le placenta joue un rôle déterminant dans la croissance du fœtus (21). La PE est la résultante d'une dysfonction placentaire et plus précisément d'une hypoxie. Il est normal qu'il y ait un retentissement au niveau fœtal. Cela peut entraîner (40)(44) :

- Un retard de croissance intra-utérin (RCIU).
- Une souffrance fœtale aiguë ou chronique.
- Une mort fœtale in utero (MFIU).
- Une prématurité parfois extrême.

Les pathologies hypertensives dont la PE sont l'une des principales causes de prématurité. Cette prématurité peut être spontanée ou alors provoquée pour sauver la mère en souffrance. Les pathologies hypertensives sont la première cause de MFIU. La MFIU survient le plus souvent à la suite d'une complication maternelle (HRP ou éclampsie). Elle peut être également attribuable au RCIU. Cependant, le risque de mortalité en cas de PE existe mais il a diminué depuis quelques années en raison d'une meilleure surveillance maternelle.

b) Conséquences pour le nouveau-né

La PE est un facteur de risque de pathologies pour le nouveau-né, comme une encéphalopathie, une thrombose du sinus veineux, un accident vasculaire cérébral (AVC) artériel, une complication respiratoire, des modifications hématologiques (thrombopénie, neutropénie...), une hypotension artérielle dans les premières heures de vie, une entéropathie précoce. Des séquelles à long terme peuvent être diagnostiquées notamment une paralysie cérébrale ou encore une déficience mentale. Ces risques restent relatifs (78).

Les complications maternelles et fœtales sont graves et conséquentes, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce, d'une surveillance importante et d'une prise en charge thérapeutique rapide.

CHAPITRE 3 : Prise en charge de la prééclampsie

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif de la PE mise à part l'accouchement qui met fin à la grossesse (69). La PE est une pathologie placentaire, l'ablation et la délivrance du placenta sont l'unique solution pour mettre un terme à la maladie. Cependant, la décision de l'arrêt de la grossesse dépend de l'âge gestationnel et de la sévérité de la pathologie. Il ne peut pas être réalisé systématiquement. Si l'état de santé de la mère le permet, la grossesse peut être maintenue et prolongée afin de préserver le fœtus pour limiter les séquelles post-natales et la prématurité (79).

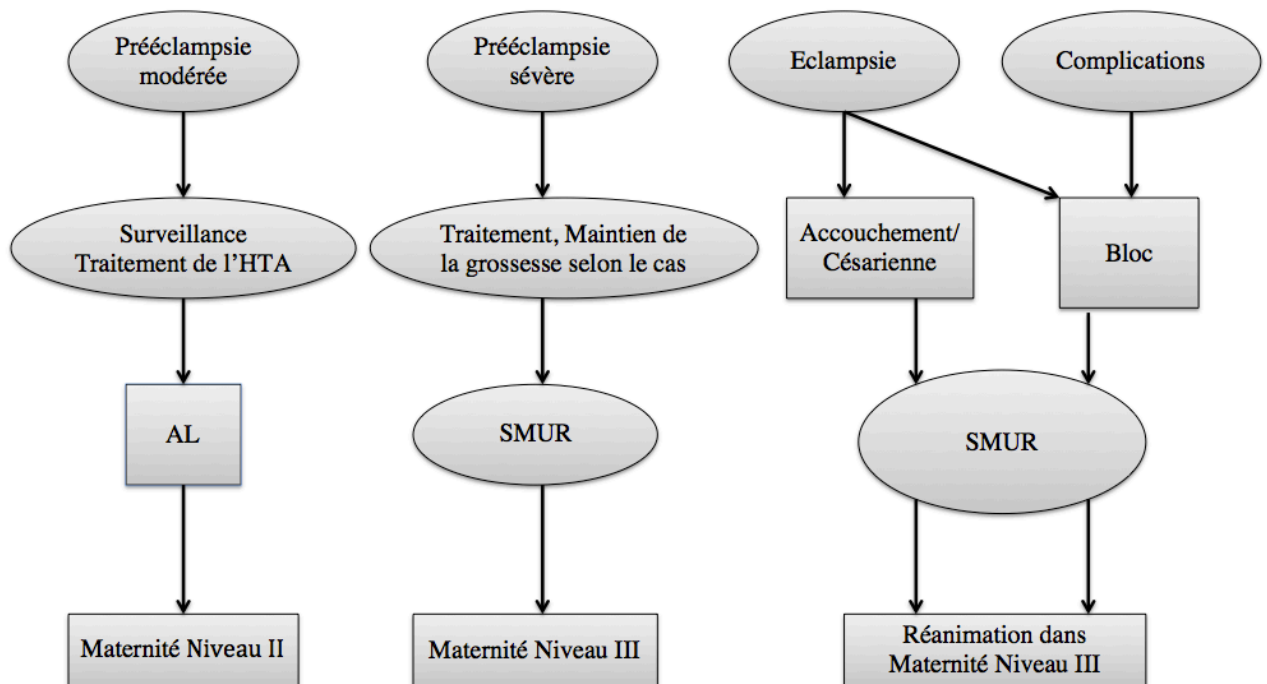
I. Hospitalisation d'une femme prééclamptique

Une fois le diagnostic de PE établi, une prise en charge rapide est impérative. La prise en charge débute par une surveillance maternelle et fœtale étroite pour éviter toute complication. La femme enceinte est hospitalisée et ce jusqu'à l'accouchement en règle générale. Mais, en cas de PE modérée, un retour à domicile avec une surveillance ambulatoire est parfois possible (40)(69).

Tout centre hospitalier (CH) ne peut pas prendre en charge une femme prééclamptique. Le lieu de l'hospitalisation dépend du terme de la patiente et de la sévérité de la maladie. Les maternités sont classées en trois niveaux (38)(70) :

- Maternité de niveau 1 : patientes à terme ou dans leur neuvième mois de grossesse, accouchements à bas risques.
- Maternité de niveau 2 : service de néonatalogie et service de soins intensifs néonataux, patientes à partir de 32 SA, certains établissements disposent d'un service de réanimation adulte.
- Maternité de niveau 3 : service de réanimation néonatale en plus, service de grossesses à risque maternel et/ou fœtal, service de soins intensifs adultes, patientes à moins de 32 SA, dans leur sixième ou septième mois de grossesse.

La PE nécessite une prise en charge dans une maternité de niveau 2 ou 3. Une patiente prééclampsique sévère est systématiquement orientée dans un centre de niveau 3 avec un service de soins intensifs adultes pour assurer sa prise en charge en cas de fortes complications (70)(69). Le transfert est organisé différemment selon la pathologie. Il se fait soit par ambulance légère (AL) ou par le Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR). La Figure 16 montre la démarche à suivre en fonction du type de pathologie (38).



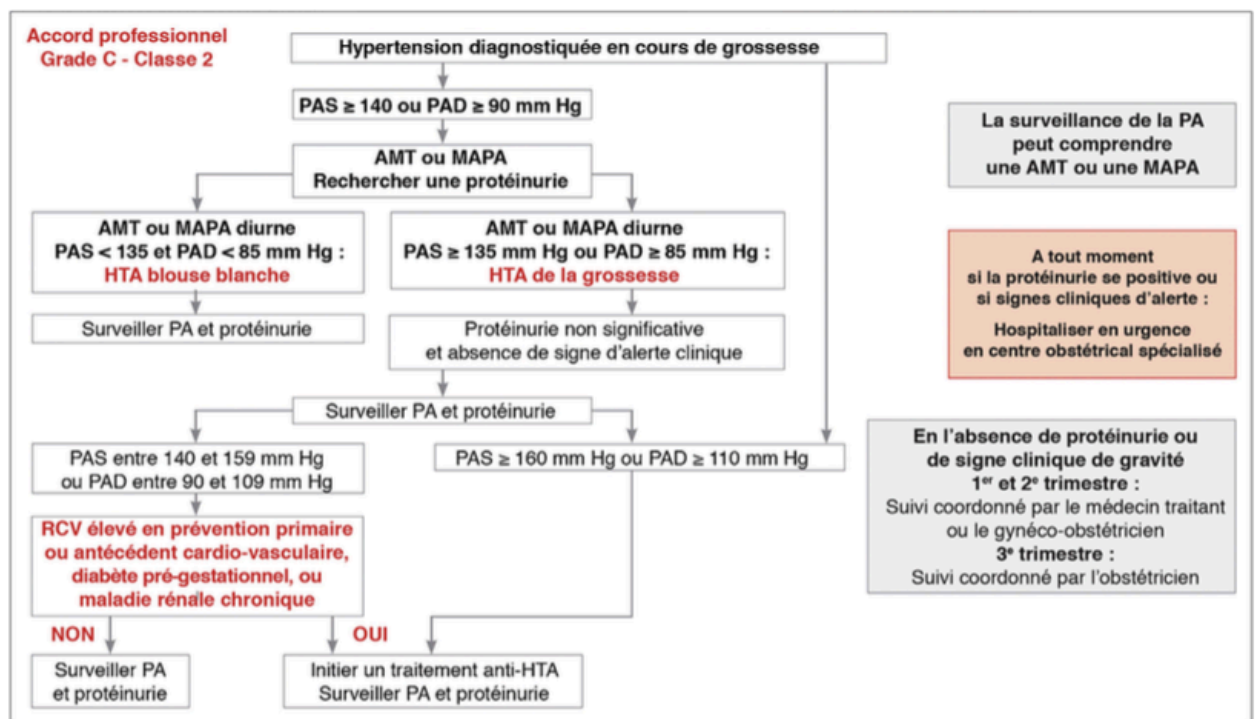
AL : Ambulance Légère ; SMUR : Service Mobile d'Urgence et de réanimation

Figure 16 : Décision de transfert en fonction des pathologies (38).

II. Traitements antihypertenseurs et contrôle de l'hypertension artérielle

1) Objectif thérapeutique

D'une manière générale, l'HTA est le premier élément mis en évidence dans la démarche diagnostique de la PE. La prise en charge suit alors un cheminement bien précis, résumé dans la Figure 17 (45).



AMT : automesure tensionnelle ; HTA : hypertension artérielle ; MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle ; PA : pression artérielle ; PAD : pression artérielle diastolique ; PAS : pression artérielle systolique ; RCV : risque cardiovasculaire

Figure 17 : Prise en charge d'une hypertension artérielle diagnostiquée en cours de grossesse (45).

Le but est de surveiller la pression artérielle et la protéinurie. Une fois le diagnostic de PE posé, le contrôle et le traitement de l'HTA sont les mêmes qu'en cas d'HTG.

Afin d'éviter toutes complications maternelles de l'HTA, il est important de contrôler cette hypertension par un traitement antihypertenseur. En revanche, il n'est pas systématique et n'a aucun impact sur la réduction des complications fœtales (40)(44)(45).

Toutes les HTA sévères sont traitées (PAS \geq 160 mmHg et PAD \geq 110 mmHg). Les HTA légères et modérées (PAS = 140 – 159 mmHg et PAD = 90 – 109 mmHg) bénéficient d'un traitement antihypertenseur qu'en cas de facteurs de risque et d'antécédents cardiovasculaires associés à type de diabète, maladie rénale (44)(45).

Lorsqu'un traitement antihypertenseur est instauré par l'équipe médicale, un objectif tensionnel est défini. Le but n'est pas de normaliser la pression artérielle mais d'empêcher que l'hypertension soit sévère. En effet, la perfusion utéro-placentaire est en relation avec la pression artérielle. Si la diminution de la pression artérielle est trop forte, la perfusion placentaire peut devenir insuffisante et cela risque d'être délétère pour le fœtus (40)(44)(69). L'objectif chez une femme prééclamptique est (45) :

- PAS : \leq 160 mmHg, idéalement entre 140 et 150 mmHg.
- PAD : entre 85 et 100 mmHg.

Pour atteindre ces valeurs seuil, différentes classes de médicaments antihypertenseurs peuvent être utilisées, mais pas toutes. Toutes les molécules au sein d'une même classe ne peuvent pas être employées en raison de leur tératogénicité pour le fœtus.

2) Mesures non-médicamenteuses, mesures hygiéno-diététiques

Lorsqu'une HTA est diagnostiquée chez une personne non enceinte, le premier des traitements est le respect de règles hygiéno-diététiques, comme une alimentation équilibrée, un régime hyposodée, une perte de poids, un sevrage tabagique, une activité physique (80)... Chez la femme enceinte, l'alimentation doit bien entendu être diversifiée et équilibrée, mais aucune restriction sodée n'est à respecter. L'alimentation doit être normosodée. Un régime

hyposodé ou désodé serait à l'origine d'une aggravation de l'hypovolémie constatée en cas de PE (40). L'apport hydrique doit être limité et ne doit pas dépasser un litre par jour (45).

3) Traitement antihypertenseur

Certains médicaments peuvent être nocifs pour le fœtus s'ils passent la barrière placentaire. Les médicaments avec le plus faible passage et avec une innocuité la plus importante sont alors utilisés en obstétrique (81).

a) Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques sont divisés en deux classes : les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques et les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques. Ce sont des vasodilatateurs artériels. Ils agissent au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux artériels en inhibant l'entrée de calcium. Cette diminution de calcium intracellulaire empêche la contraction des cellules. Ainsi, les résistances périphériques sont diminuées et les vaisseaux sont dilatés (82). La pression artérielle diminue.

En obstétrique, les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques sont utilisés dans l'HTG et la PE. Ils sont également bénéfiques dans la menace d'accouchement prématuré. En effet, ils agissent sur le myomètre utérin en inhibant les contractions utérines. Leur action est tocolytique (81).

Deux molécules sont employées : la nicardipine retrouvée dans la spécialité LOXEN® et la nifédipine retrouvée dans la spécialité ADALATE® (69). Ces deux molécules ne sont pas tératogènes rendant leur utilisation possible pendant la grossesse. A cause d'une meilleure connaissance, l'utilisation de la nifédipine est préférée à celle de la nicardipine (83). Cependant, seul le LOXEN® injectable dispose d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la PE sévère (69)(84).

b) Les β -bloquants et α -bloquants

Les β -bloquants et les α -bloquants agissent sur le système nerveux sympathique (système adrénergique). En effet, ils exercent leur action au niveau des récepteurs β -adrénergiques de type 1 et 2. Ces différents récepteurs sont présents sur plusieurs organes du corps humain et exercent une action spécifique par fixation des catécholamines. Les récepteurs β_1 jouent au niveau cardiaque en augmentant la fréquence, en accélérant la contractilité et la conduction cardiaques et en augmentant la sécrétion de rénine. Quant aux récepteurs β_2 , leur action est au niveau pulmonaire (bronchodilatation), au niveau artériel (vasodilatation), au niveau utérin (relaxation), au niveau pancréatique (augmentation de la sécrétion d'insuline), au niveau oculaire (diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse) (85).

Par conséquent, les β -bloquants par leur pouvoir antagoniste inhibent ces différentes propriétés et provoquent l'effet inverse. Les différentes molécules β -bloquantes sont classées en fonction de leur cardiosélectivité. Les β -bloquants cardiosélectifs agissent préférentiellement sur les récepteurs β_1 cardiaques et limitent leur action au niveau des récepteurs β_2 . Certains peuvent être pourvus d'une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) et limiter l'effet bradycardisant (84).

Les β -bloquants franchissent la barrière placentaire mais n'entraînent pas de malformations fœtales. Cependant, en cas d'utilisation jusque l'accouchement, des effets néonataux peuvent être constatés comme une bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie et peuvent persister plusieurs jours après la naissance. De plus, certaines molécules peuvent être à l'origine d'un RCIU (40)(83).

Concernant les α -bloquants, ils agissent sur les récepteurs α_1 des catécholamines. Au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires où ils sont présents, leur stimulation entraîne une vasoconstriction. Comme pour les β -bloquants, les α -bloquants antagonistes bloquent les récepteurs. Ils réduisent les résistances périphériques, vasodilatent et diminuent alors la pression artérielle (85).

Les données sur l'utilisation des α -bloquants pendant la grossesse sont peu nombreuses. Même s'ils ne sont pas tératogènes chez l'animal, l'emploi d'une autre classe antihypertenseur est préféré (83).

Dans la prise en charge de la PE, un β -bloquant doté d'un effet α -bloquant supplémentaire est employé : le labétalol (TRANDATE®). Il est non cardiosélectif et sans ASI (84). Il n'a pas

d'effets sur la croissance du fœtus et est bien toléré par le nouveau-né à la naissance. Peu de cas d'hypotension, de bradycardie et d'hypoglycémie ont été rapportés (40)(69). C'est le seul β -bloquant disposant d'une AMM dans la PE (79).

L'urapidil (EUPRESSYL®) est un α -bloquant qui possède également une action centrale. Même s'il ne détient pas d'AMM, l'urapidil semble être relativement efficace dans la PE, surtout lorsqu'elle est sévère (69)(86). Il est généralement bien toléré (86). En raison de son bénéfice, la forme injectable peut être employé au cours de la grossesse (83).

c) Les antihypertenseurs d'action centrale

Les antihypertenseurs d'action centrale agissent sur le système nerveux sympathique. Deux types de récepteurs localisés au niveau cérébral entrent en jeu : les récepteurs α -2-adrénergiques et les récepteurs des imidazolines. Leur stimulation diminue la libération des catécholamines, réduit le tonus sympathique périphérique et diminue la pression artérielle (87).

Au cours de la grossesse, la méthildopa (ALDOMET®), agoniste des récepteurs α -2-adrénergiques, est l'antihypertenseur de référence utilisé dans le traitement de l'HTG. Malgré son passage placentaire, elle peut être utilisée sans danger chez la femme enceinte (83). Mais, son efficacité reste limitée dans les formes sévères et dans la PE (40)(69)(79). C'est pourquoi, la clonidine (CATAPRESSAN®) ayant le même mécanisme d'action que l'ALDOMET® et la même innocuité pour la maman, sera préférée en cas de PE. Elle possède une AMM dans cette indication (79).

d) Autres antihypertenseurs

Classiquement, dans le traitement de l'HTA, d'autres antihypertenseurs peuvent être prescrits (80) :

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).
- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou SARTAN).

- L'inhibiteur de la rénine.
- Les diurétiques.

Les IEC, les ARA II et l'inhibiteur de la rénine sont déconseillés au premier trimestre et contre-indiqués dès le second trimestre de la grossesse (83). De ce fait, ils ne peuvent pas être utilisés dans la prise en charge de la PE (69).

Quant aux diurétiques, de par leur mécanisme d'action, ils ne font pas partie du traitement pour diminuer la pression artérielle en cas de PE (69).

Une autre molécule vasodilatatrice, la dihydralazine (NEPRESSOL®), est indiquée dans le traitement de la PE et possède une AMM dans les formes graves. Néanmoins, à cause de ses effets indésirables qui peuvent être sévères (hypotension, tachycardie, céphalées...), elle est très rarement utilisée en France, contrairement aux Etats-Unis (69)(79).

4) Contrôle de la pression artérielle

a) Prééclampsie légère à modérée

Comme décrit précédemment, les PE légères à modérées ne bénéficient pas nécessairement d'un traitement antihypertenseur pour diminuer la pression artérielle. La prise en charge reste le repos et la surveillance maternelle et fœtale. Eventuellement, un traitement antihypertenseur en monothérapie par voie orale pourra être envisagé selon l'équipe médicale (40).

b) Prééclampsie sévère

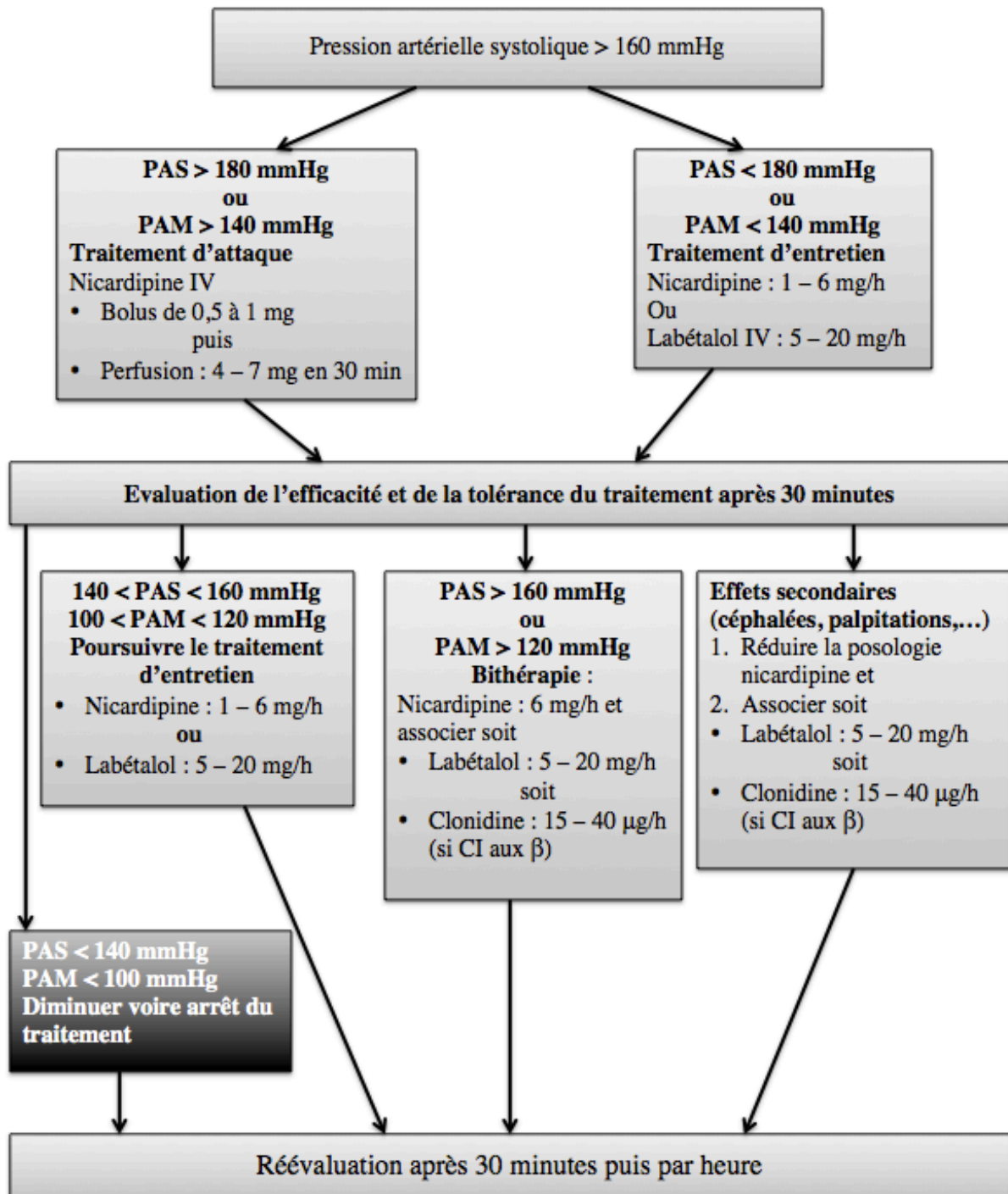
La prise en charge d'une femme enceinte prééclamptique est différente si la pathologie est sévère. En effet, un traitement antihypertenseur est systématiquement mis en place si la PAS est supérieure à 160 mmHg. Le choix de la molécule et la posologie suivent un arbre décisionnel (Figure 18) (79).

Le traitement est différent si la PAS est supérieure à 180 mmHg. La molécule utilisée en première intention est un inhibiteur calcique, la nicardipine, par voie intraveineuse, en traitement d'attaque, à la posologie de 0,5 à 1 mg. Puis, le traitement devient d'entretien par une perfusion de 4 à 7 mg sur 30 minutes. Si la PAS est inférieure à 180 mmHg, la nicardipine est prescrite également en première intention à une posologie moindre (entre 1 et 6 mg par heure), c'est un traitement d'entretien. Le β -bloquant (le labétalol) peut être employé en seconde intention, également en intraveineux (entre 5 et 20 mg par heure) (40)(79). L'efficacité et la tolérance du traitement sont évaluées après 30 minutes :

- Si la pression artérielle a significativement diminué et est inférieure à 140 mmHg : le traitement est réduit voire arrêté.
- Si la pression artérielle a légèrement diminué et est comprise entre 140 et 160 mmHg : le traitement est continué en phase d'entretien.
- Si la pression artérielle est supérieure à 160 mmHg : une bithérapie est mise en place, le labétalol ou la clonidine sont associés à la nicardipine. L'association de deux molécules est préférée à l'augmentation de posologie de la molécule initiale (79).
- Si des effets indésirables sont constatés : la posologie est diminuée et une seconde molécule est instaurée.

L'utilisation de l'urapidil injectable est récente. Cette molécule peut être employée en bithérapie ou en cas de contre-indication aux autres traitements (40).

Le traitement est de nouveau réévalué trente minutes plus tard, puis toutes les heures (79).



PAM : pression artérielle moyenne ; PAS : pression artérielle systolique

Figure 18 : Arbre décisionnel et prescription du traitement antihypertenseur en cas de prééclampsie sévère (79).

5) Remplissage vasculaire

Dans la majorité des cas, la PE sévère s'accompagne d'une hypovolémie relative. Le remplissage vasculaire n'est pas une indication systématique puisqu'il peut s'accompagner de complications graves pour la mère (œdème pulmonaire ou cérébral) (88).

En revanche, il peut être nécessaire dans deux circonstances particulières et sous surveillance (40)(89) :

- Hypotension artérielle brutale liée à l'instauration du traitement antihypertenseur,
- Oligurie sévère avec une diurèse horaire inférieure à 25 ml.

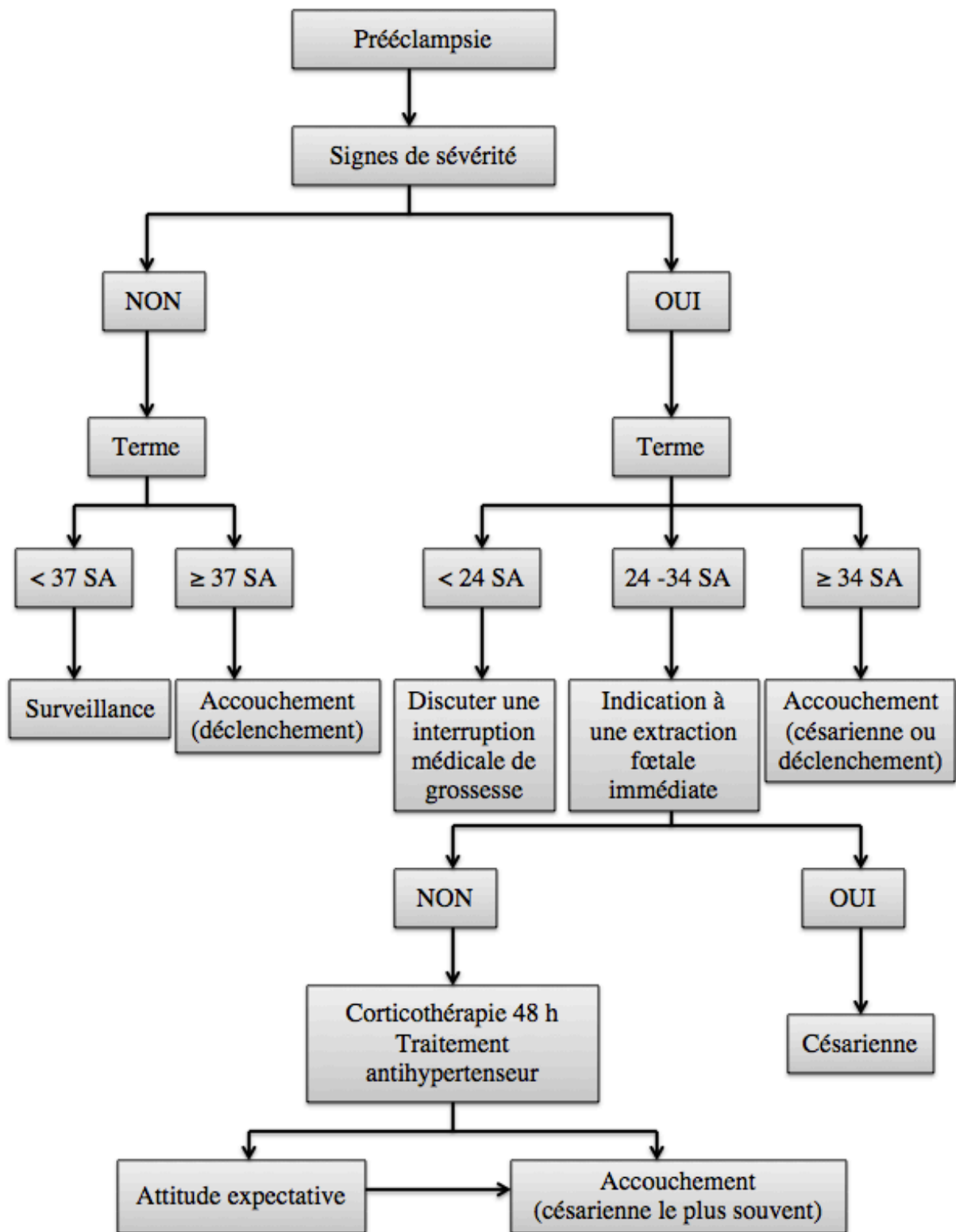
Le choix du soluté de remplissage dépend de la situation clinique et biologique maternelle (79).

Cependant, une perfusion de glucose 5% et d'électrolytes peut être mise en place en cas de jeûne prolongé de la mère pour assurer ses besoins nutritionnels vitaux (40).

III. Critères d'interruption de grossesse en cas de prééclampsie

1) Critères d'extraction fœtale

Comme vu précédemment, le seul et unique traitement de la PE est l'interruption de la grossesse avec l'ablation du placenta. L'équipe médicale prend cette décision en fonction de l'état de santé maternel et fœtal. Si les complications maternelles sont trop importantes et mettent en danger son pronostic vital, l'accouchement peut être déclenché, parfois au détriment du fœtus pour sauver la mère. De la même manière, si le fœtus est en souffrance (anomalies répétées du rythme fœtal, anomalies des dopplers fœtaux), la naissance peut être provoquée. Un autre paramètre entre en jeu en plus de la sévérité de la pathologie dans le déclenchement de l'accouchement, c'est l'âge gestationnel. Mais, si l'état maternel et fœtal le permettent, c'est une attitude expectative qui est choisie (40)(44)(88). En général, elle permet de prolonger la grossesse de sept à dix jours. Cependant, une étroite surveillance est indispensable puisque cette attitude peut conduire aux différentes complications maternelles et fœtales, nécessitant l'arrêt immédiat de la grossesse (90). La Figure 19 (40) et la Figure 20 (45) résument la prise en charge à effectuer. La Figure 19 est un arbre décisionnel montrant la démarche à suivre en fonction de la sévérité de la pathologie et de l'âge gestationnel.



SA : semaine d'aménorrhée

Figure 19 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la prééclampsie – Critères d'arrêt de grossesse. (40)

Pré-éclampsie < 24SA	Pré-éclampsie 24-34 SA	Pré-éclampsie 34-36 SA	Pré-éclampsie > 37 SA
<ul style="list-style-type: none"> • PES : interruption de grossesse à discuter • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : expectative à discuter • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : accouchement • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : accouchement • PEM : accouchement

PEM : prééclampsie modérée ; PES : prééclampsie sévère ; SA : semaine d'aménorrhée

Figure 20 : Prise en charge de la prééclampsie modérée ou sévère selon le terme de la grossesse (45).

a) Prééclampsie modérée

Lorsque la PE est modérée et si l'état de santé de la mère et du fœtus le permettent, il est recommandé de maintenir la grossesse jusqu'à 37 SA avec une surveillance accrue à la fois pour la mère et le fœtus. En effet, à tout moment, la PE peut devenir sévère et des complications maternelles et fœtales peuvent se manifester. La prise en charge est alors différente (40)(45).

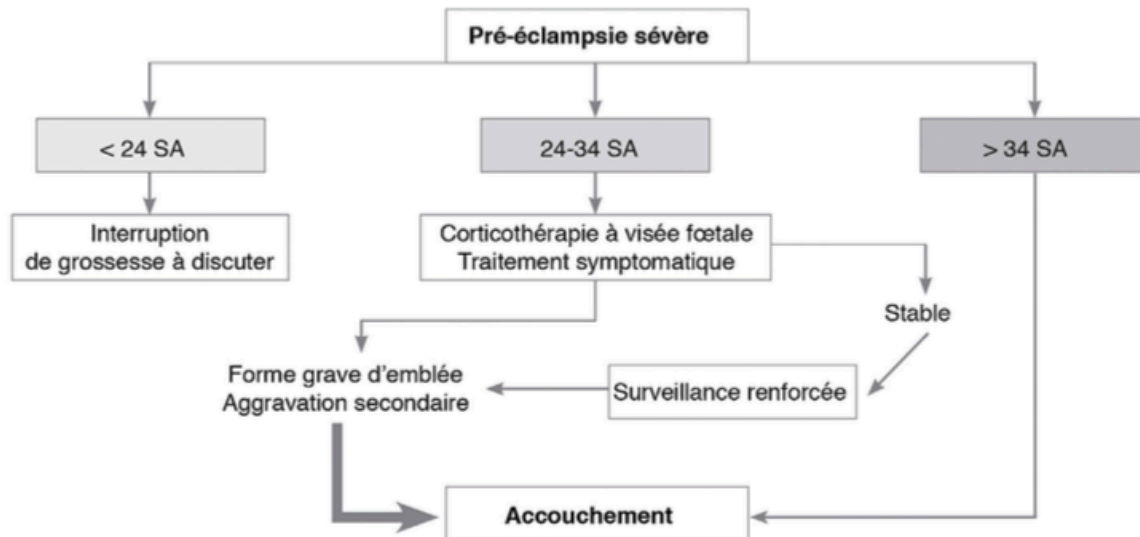
Après ce terme (37 SA), si une PE modérée se déclare, l'accouchement est déclenché systématiquement pour préserver la mère (40)(45). Après 37 SA, normalement, le fœtus peut naître sans danger et sans séquelles.

b) Prééclampsie sévère

Si la PE est sévère, la prise en charge devient différente. Le pronostic vital de la mère et/ou du fœtus peut être engagé. La prise en charge reste fonction du terme de la grossesse :

- < 24 SA,
- Entre 24 et 34 SA,
- > 34 SA.

La Figure 21 met l'accent sur la démarche à suivre quand la PE est sévère en fonction du terme (45).



SA : semaine d'aménorrhée

Figure 21 : Prise en charge de la prééclampsie sévère selon le terme de la grossesse (45).

Avant 24 SA, les chances de survie à la naissance du fœtus sans séquelles sont très faibles. A ce terme, les complications maternelles, suite à une PE sévère, sont quant à elles les plus dangereuses (éclampsie, HRP, décès). Il est alors suggéré de discuter avec le couple et l'équipe médicale d'une éventuelle interruption de la grossesse pour préserver la maman (40)(45). Une prise en charge néonatale est possible à partir d'un poids de naissance de 500 g. La survie sans séquelles dépend du poids de naissance (69).

Entre 24 et 34 SA, la poursuite de la grossesse est possible sous une étroite surveillance médicale. L'attitude expectative est témoin d'une diminution de la mortalité et morbidité du nouveau-né. Elle est bénéfique pour le fœtus. Par contre, si toute forme de complications maternelles et/ou fœtales se manifeste, le recours au déclenchement de l'accouchement est discutable et recommandé (45). Le Tableau 6 montre les circonstances pour lesquelles l'accouchement est nécessaire (40).

Tableau 6 : Indications d'arrêt de grossesse en cas de prééclampsie sévère entre 24 et 34 SA (40).

Indications maternelles	
<p><i>Arrêt de grossesse immédiat</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypertension artérielle sévère non contrôlée - Eclampsie - Œdème aigu du poumon - Hématome rétroplacentaire - Thrombopénie < 50 000/mm³ - Hématome sous capsulaire du foie 	<p><i>Arrêt de grossesse après corticothérapie pour maturation fœtale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Oligurie (< 100 ml/4 heures) persistante malgré un remplissage vasculaire - Créatininémie > 120 µmol/l, de novo - Signes d'imminence d'une éclampsie (céphalées ou troubles visuels persistants) - Douleur épigastrique persistante - HELLP syndrome évolutif
Indications fœtales	
<ul style="list-style-type: none"> - Décélération prolongées du rythme cardiaque fœtal - Variabilité à court terme < 3 ms, contrôlée - Score de Manning ≤ 4 à deux reprises - Oligoamnios sévère - Estimation du poids fœtal < 5^e percentile, au-delà de 32 SA - Diastole ombilicale artérielle inversée, au delà de trente 32 SA 	

SA : semaine d'aménorrhée

Après un terme de 34 SA, comme les séquelles post-natales et le décès du nouveau-né restent rares, la grossesse est arrêtée. La naissance est systématiquement provoquée.

Quelque soit le terme de la grossesse, un accouchement par voies naturelles peut être envisagé selon les cas. S'il n'est pas possible une césarienne est alors pratiquée (40)(45)(69).

Si l'accouchement doit être fait avant 34 SA, une corticothérapie anténatale est indiquée.

2) Place de la corticothérapie en cas de prééclampsie

Au cours d'une « grossesse normale » et en cas de MAP entre 24 SA et 34 SA, il est recommandé d'avoir recours à une corticothérapie anténatale. Son but est de diminuer la mortalité et la morbidité du nouveau-né. Son rôle principal est de permettre une maturation pulmonaire fœtale, mais pas seulement. Elle agit également sur la maturation d'autres organes : le foie, les intestins, la peau, les reins, le cerveau et le système cardiovasculaire. Les deux molécules corticoïdes ayant une efficacité dans ces indications sont la dexaméthasone et la bétaméthasone (91). Cependant, la bétaméthasone sous la spécialité CELESTENE CHRONODOSE® est préférée en raison de risques neurologiques fœtaux avec la dexaméthasone. Le protocole est le suivant : deux injections de 12 mg en intramusculaire à vingt quatre heures d'intervalle. L'efficacité est constatée après quarante huit heures et avant sept jours suivant les deux injections. Mais, les effets de cette corticothérapie anténatale sont provisoires. Si l'accouchement n'a pas eu lieu et si les risques d'accouchement prématuré persistent, il est possible de devoir répéter une seconde cure de corticoïdes sept jours après la première cure. Contrairement à une unique cure sans effets indésirables, la répétition de plusieurs cures n'est pas sans risques pour la mère (infections, diabète) et pour le fœtus (anomalie de croissance, développement neurologique altéré ultérieurement, syndrome de Cushing, cardiomyopathie). Cette éventualité est donc discutée avec l'équipe médicale selon les cas (91).

En cas de grossesse compliquée, comme la PE, il n'y a pas de risques maternelles supplémentaires à l'utilisation de la corticothérapie anténatale (91).

Les recommandations sont alors les mêmes. Entre 24 SA et 34 SA, en cas de PE, la corticothérapie est systématique sauf en cas de troubles de la coagulation et suit le même protocole : une injection intramusculaire de bétaméthasone (CELESTENE CHRONODOSE®) de 12 mg répétée vingt quatre heures plus tard. Cette spécialité ne peut être administrée uniquement par voie intramusculaire. En cas de thrombopénie ou de trouble de la coagulation, une injection intramusculaire est déconseillée. Elle peut provoquer des hématomes. De ce fait, c'est le CELESTENE® classique, à la même posologie qui est administré par voie intraveineuse. En cas de nécessité, une seconde cure peut être envisagée si la naissance n'a pas eu lieu dans les quinze jours suivant la première cure (45).

IV. Traitement des complications

1) HELLP syndrome

Une patiente atteinte d'HELLP syndrome doit systématiquement être prise en charge dans un centre hospitalier disposant d'un service de réanimation maternelle et néonatale, soit une maternité de niveau 3 (92).

Comme pour la PE, le traitement curatif du HELLP syndrome est la naissance du nouveau-né. L'accouchement est systématiquement déclenché dès 34 SA. Avant ce terme, l'extraction fœtale est systématique dans certaines circonstances : anomalie du rythme cardiaque fœtal, HRP, thrombopénie sévère $< 50\ 000/\text{mm}^3$, signes de CIVD, HTA non contrôlée, hématome sous-capsulaire du foie ou infarctus du foie.

Sinon, l'attitude expectative est envisagée avec la mise en place d'un traitement antihypertenseur quand la PAS est supérieure à 150 mmHg et/ou la PAD est supérieure à 105 mmHg. Les molécules employées sont les mêmes que pour la PE, la nicardipine (LOXEN®) et le labétalol (TRANDATE®) (93).

La corticothérapie anténatale est également pratiquée en cas d'HELLP syndrome (72)(94). De plus, des études menées mais controversées ont démontré une amélioration sur la numération plaquettaire par l'utilisation des corticoïdes. Leur administration permettrait d'augmenter le taux de plaquettes (40).

En cas de chute sévère du taux de plaquettes (inférieure à $50\ 000/\text{mm}^3$) avec saignement actif ou risque hémorragique, une transfusion de plaquettes est indiquée. Dans le cas contraire, elle est discutable. En cas de forte anémie ou mal tolérée, c'est une transfusion de culots globulaires qui est nécessaire. Les troubles de la coagulation doivent être corrigés par apport de facteurs de coagulation via du fibrinogène ou du plasma frais congelé (72).

Comme pour la PE, selon les cas, un accouchement par voies naturelles est envisageable en cas d'HELLP syndrome. Autrement, l'équipe médicale réalise une césarienne (72).

2) Hématome rétroplacentaire

L'HRP est une complication grave de la PE. C'est une urgence médicale. Le risque de décès fœtal est important comme les complications maternelles. La seule et unique prise en charge est l'accouchement qui doit être fait sans tarder. La voie d'accouchement à pratiquer dépend de la vitalité fœtale. Si l'état de santé du fœtus le permet et s'il n'est pas en souffrance, c'est un accouchement par voie basse. Dans le cas contraire, c'est une césarienne. La Figure 22 reprend la démarche à suivre (75).

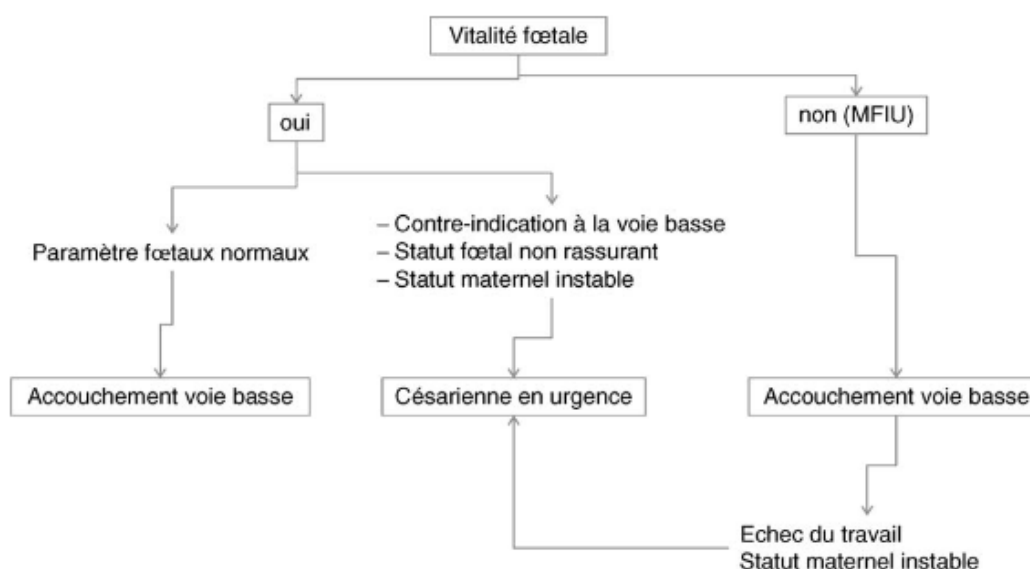


Figure 22 : Prise en charge d'un hématome rétroplacentaire (75).

3) Eclampsie

L'éclampsie est une crise convulsive tonico-clonique. Du fait d'une prise en charge de plus en plus précoce et efficace de la PE et de l'existence d'une prévention de l'éclampsie, la survenue de ce type de crise reste relativement rare. Mais, l'éclampsie est une urgence vitale. La prise en charge doit être assurée dans une maternité de niveau 2 ou 3 selon l'âge

gestationnel. Si une crise se manifeste, l'équipe médicale doit être préparée et connaître la démarche à suivre (38)(40) :

- Libération des voies aériennes supérieures (intubation éventuelle).
- Eviter les morsures de langue.
- Position latérale de sécurité à gauche (pour améliorer la perfusion placentaire et fœtale).
- Oxygénothérapie pour assurer une bonne oxygénation des tissus et une bonne oxygénation fœtale.
- Contrôle de la crise convulsive par injection d'une dose unique de benzodiazépine (diazépam (VALIUM®) ou clonazépam (RIVOTRIL®)).
- Surveillance renforcée de la mère et du fœtus.

Si la crise persiste avec des troubles de la conscience ou une détresse respiratoire, une anesthésie avec intubation est nécessaire. La perfusion d'anticonvulsivant est continuée si la dose initiale n'a pas été efficace. Le sulfate de magnésium lui est associé en raison de son bénéfice dans la prévention de la récurrence des crises (40)(74). Il peut même être utilisé seul en première intention en raison de sa meilleure efficacité vis-à-vis des autres anticonvulsivants (95). Il bénéficie également d'une activité dans la prévention primaire de l'éclampsie (40)(74). En cas d'éclampsie du post-partum, le choix de molécules anticonvulsivantes est plus large, il n'y a plus de risque de tératogénicité pour le fœtus.

Dès la fin de la crise, en raison de la souffrance fœtale et si l'état de santé maternel le permet, une césarienne en urgence est indiquée en théorie. Parfois, l'extraction fœtale peut attendre quarante huit heures sans avoir d'effets néfastes pour la maman afin de permettre les effets de la corticothérapie anténatale (74). L'extraction fœtale est la seule alternative pour guérir cette pathologie.

Quelque soit la complication survenue, selon l'issue de la grossesse (séquelles néonatales, décès de l'enfant, séquelles maternelles), un suivi psychologique peut être mis en place pour la maman mais aussi pour la famille.

V. Place du sulfate de magnésium dans la prééclampsie

Employé auparavant en tant que tocolytique, le sulfate de magnésium ($MgSO_4$) était et est encore aujourd'hui fréquemment utilisé dans les pays anglo-saxons (96). Cependant, cette propriété étant moins bénéfique que d'autres traitements et à risque de mortalité néonatale importante (79), le $MgSO_4$ est employé pour traiter la crise d'éclampsie et ce depuis le siècle dernier. De cette utilisation, d'autres propriétés en ont découlé (95). Depuis plusieurs années, de nombreuses études sont réalisées sur son utilisation. C'est pourquoi, actuellement, le sulfate de magnésium possède différentes indications en obstétrique. Elles peuvent être à visée maternelle, fœtale ou alors néonatale. Ces études ont permis de prouver sa réelle efficacité. C'est une molécule neuro-protectrice (45). Au préalable peu utilisé en France, il l'est de plus en plus de nos jours.

1) Mécanisme d'action du sulfate de magnésium

Le $MgSO_4$ possède différentes propriétés (96) :

- Inhibition des contractions utérines en diminuant la fréquence et l'intensité de la contraction des cellules musculaires lisses.
- Diminution de l'importance des phénomènes thrombotiques intra-placentaire.
- Effet anticoagulant.
- Effet protecteur sur les cellules endothéliales.
- Diminution de l'activation leucocytaire.
- Effet hypotenseur.

Toutes ces caractéristiques sont bénéfiques pour la PE.

Son mécanisme d'action n'est à l'heure actuelle pas totalement élucidé. Le $MgSO_4$ empêcherait l'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires et provoquerait une vasodilatation. Cela limiterait l'ischémie tissulaire et les dommages

cérébraux secondaires à celle-ci. Il agirait également sur les récepteurs cérébraux du N-méthyl-D-aspartate, activés en situation d'hypoxie, en les bloquant. Cette action aurait pour conséquence d'éviter l'entrée de calcium dans les neurones et ainsi empêcherait des lésions cellulaires. Le $MgSO_4$ stimulerait la production de prostacycline. Il est donc neuro-protecteur, anticonvulsivant et antalgique (40)(79)(96).

La physiopathologie de la PE montre qu'il y a une libération de cytokines inflammatoires dans la circulation maternelle comme des interleukines, du $TNF-\alpha$... Des études menées chez l'animal ont prouvé que le $MgSO_4$ aurait une action anti-inflammatoire. Il diminuerait la sécrétion des cytokines au niveau cérébral (97)(98). D'autres études et notamment chez les femmes enceintes prééclampsiques sont nécessaires pour prouver cette efficacité.

2) Indications du sulfate de magnésium

a) Prévention secondaire et primaire de l'éclampsie

L'une des principales indications du $MgSO_4$ est la prévention de la crise d'éclampsie. Cette prévention est de deux types : secondaire ou primaire.

Même si de nos jours la survenue d'une crise d'éclampsie est rare, elle reste possible. Si elle ne peut être évitée, l'administration de $MgSO_4$ est un moyen thérapeutique pour prévenir la récurrence de la première crise. Il est d'une meilleure efficacité vis-à-vis d'autres traitements anticonvulsivants comme la phénytoïne, le diazépam ou le clonazépam (40)(88)(90)(95)(96)(99).

En prophylaxie, le $MgSO_4$ est indiqué en cas de PE modérée ou sévère, pour prévenir la crise d'éclampsie. Cependant, en France, il n'est utilisé qu'en cas de PE sévère avec apparition de signes neurologiques persistants : céphalées rebelles, troubles visuels et ROT polycinétiques, prodromes de la crise d'éclampsie (40)(45)(90)(95)(96)(99)(100)(101).

Il peut également être employé en cas de suspicion d'une éventuelle crise d'éclampsie en cas de HELLP syndrome (101).

Que ce soit en terme de prévention primaire ou de prévention secondaire, le $MgSO_4$ permet de diminuer significativement la mortalité maternelle (90)(95)(96).

Dans les deux cas, il peut être utilisé chez la femme enceinte avant l'accouchement ou dans le post-partum (95)(96).

Cependant, le $MgSO_4$ n'est pas uniquement bénéfique pour la maman. Depuis plusieurs années, des études ont été menées pour prouver son efficacité dans la neuro-protection du fœtus.

b) Effet neuro-protecteur chez le fœtus

En plus de son action sur la prévention secondaire et primaire de la crise d'éclampsie, le $MgSO_4$ a une action sur le fœtus. Il est également neuro-protecteur pour ce dernier. En effet, l'accouchement prématuré est délétère pour l'enfant, notamment au niveau cérébral. La prématurité est l'une des premières causes de mortalité infantile. Les nouveau-nés de mamans prééclampsiques naissent souvent prématurément. C'est pourquoi, de nombreuses études ont été nécessaires afin de trouver une molécule pharmacologique pour limiter les conséquences cérébrales néfastes de cette prématurité. Grâce à différentes études, il a été montré que le $MgSO_4$ est le seul traitement utilisé bénéfique pour le développement cérébral précoce et la prévention de la paralysie cérébrale. Il permet de diminuer les troubles de développement moteur (98)(102). En effet, S. Marret et al. ont fait la synthèse de différentes études menées (essais randomisés et non randomisés, études de cohorte, études cas témoins) ces dernières années, à l'aide d'une recherche bibliographique. Il a permis de tirer ces conclusions (98).

Aujourd'hui, les dernières recommandations des sociétés savantes internationales sont en faveur d'une utilisation systématique du $MgSO_4$ en cas de MAP ou d'accouchement imminent avant 32 SA, même s'il ne peut protéger l'enfant sur l'ensemble de son développement (98).

3) Mode d'utilisation

Quelque soit l'indication de l'emploi du $MgSO_4$: prévention de la crise d'éclampsie ou neuro-protection fœtale, le protocole d'utilisation reste le même.

Le début du traitement est dépendant de l'indication : prodromes de la crise d'éclampsie dans le cadre de sa prévention et début du travail en cas d'accouchement prématuré (95).

Il s'agit d'administrer par voie intraveineuse, un bolus de 4 grammes de $MgSO_4$ sur une durée de vingt minutes. Puis, après cette injection initiale, le protocole consiste en l'administration d'une dose d'entretien soit une perfusion continue de 1 gramme par heure. En cas d'urgences, le $MgSO_4$ peut être administré par voie intramusculaire (38). En règle générale, le $MgSO_4$ est administré jusque l'accouchement. Il peut même parfois être continué après la naissance pour prévenir la crise d'éclampsie. Cependant, si l'accouchement n'a pas lieu, la durée maximale du traitement est de vingt quatre heures (40)(45)(95). Mais, les équipes médicales essayent de limiter cette administration à moins de vingt quatre heures, en raison de son éventuelle toxicité en cas de surdosage.

4) Effets indésirables et toxicité du sulfate de magnésium

Comme toute molécule pharmacologique, le $MgSO_4$ n'est pas dépourvu d'effets indésirables. Il peut vite devenir toxique et provoquer chez la maman de graves complications, d'où la nécessité d'une étroite surveillance clinique lors du traitement par $MgSO_4$.

Parmi les effets indésirables, sont recensés : des céphalées, des flushs et bouffées de chaleur, une sécheresse buccale, des nausées-vomissements (96), des hypotensions artérielles, des hypotonies musculaires, des troubles de l'élocution et des somnolences (95)(101). Ils sont ressentis dans 24% des cas (95).

Aux doses utilisées, il n'y a pas d'effets délétères importants pour la maman, outre ces quelques effets indésirables. En effet, ils sont dose-dépendantes. Mais, si ces doses sont dépassées et le protocole non respecté, le $MgSO_4$ peut vite devenir très néfaste pour la femme enceinte et provoquer de graves problèmes, signes de surdosage : une perte des ROT, une dépression respiratoire, un arrêt cardiaque. L'élimination du $MgSO_4$ est rénale. En cas de dysfonction de la fonction rénale, il est moins bien éliminé et peut être à l'origine d'un surdosage et d'une toxicité, même aux doses thérapeutiques. Pour éviter toute toxicité, une surveillance clinique étroite est requise. La surveillance biologique, le dosage de la magnésémie, n'est pas systématique puisque la toxicité est dose-dépendante. L'équipe médicale surveille les ROT, la fréquence respiratoire, la diurèse, le niveau de conscience (40)(79)(95)(101). En cas de signes de surdosage, la perfusion est tout de suite arrêtée, la magnésémie est dosée. Il existe un antidote au $MgSO_4$. Il s'agit du gluconate de calcium qui est injecté devant toute toxicité, sans attendre le résultat biologique (40)(45)(79)(95)(101).

En cas de PE sévère, afin de réduire l'HTA, des traitements antihypertenseurs sont employés et notamment un inhibiteur calcique. Suite aux risques hypotensifs, d'hypotonie musculaire et de blocage neuromusculaire, l'association $MgSO_4$ et inhibiteur calcique a longtemps été contre-indiquée. De nos jours, de récents travaux ont démenti cette contre-indication et la rendent possible sous étroite surveillance (79)(101).

En respectant le protocole du $MgSO_4$, il n'y pas d'effets délétères sévères qui peuvent être constatés chez le nouveau-né (98).

Le $MgSO_4$ est un traitement peu onéreux possédant de nombreux bénéfices maternels, fœtaux et néonataux. Il fait partie intégrante de la prise en charge actuelle de la PE sévère. Néanmoins, il existe aujourd'hui de nouvelles perspectives de traitement permettant d'agir de manière plus précoce sur la PE et son évolution. Elles agissent sur les nouvelles découvertes en terme de physiopathologie de la pathologie.

VI. Perspectives de traitement de la prééclampsie

De nos jours, de nouvelles études sont menées afin de trouver de nouvelles perspectives de traitement à la PE.

1) Inhibiteur de la pompe à protons (IPP)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont traditionnellement utilisés dans le traitement du reflux gastro-œsophagien et de l'ulcère duodénal ou gastrique. Ils diminuent l'acidité gastrique en bloquant la pompe ATPase à protons H⁺ de la cellule pariétale gastrique. Elle excrète ainsi l'acidité hors de la cellule (84).

L'ésoméprazole peut être employé sans risques au cours de la grossesse et ce quelque soit le terme (83).

Depuis 2015, Cluver et al. mènent une étude sur l'utilisation de l'ésoméprazole dans le traitement de la PE (103). Elle durerait environ quatre ans, jusqu'en 2018. Cette étude est une étude sud-africaine de phase II, randomisée, en double aveugle (ésoméprazole versus placebo). Elle aurait pour objectif d'inclure 120 femmes enceintes prééclamptiques (terme entre 26 SA et 31 SA + 6 jours). Son but est de montrer que l'ingestion de 40 mg d'ésoméprazole par jour dès l'apparition de la PE jouerait sur différents points de la physiopathologie de la maladie :

- Diminution de la sécrétion de sFlt-1 et de sEng par les cellules endothéliales maternelles et les cellules du placenta,
- Atténuation du dysfonctionnement endothélial et du SO.

Son utilisation permettrait de prolonger le terme de la grossesse de plusieurs jours et d'éviter certaines complications maternelles et fœtales (103).

Si cet essai semble positif et les résultats concluants, d'autres travaux seront nécessaires pour évaluer l'efficacité de l'ésoméprazole dans la prise en charge de la PE et permettre son utilisation, notamment une étude clinique multicentrique de phase III, basée sur ces résultats.

2) Metformine

La metformine est un biguanide traditionnellement utilisé dans le traitement du diabète non-insulinodépendant et du diabète insulinodépendant en complément de l'insulinothérapie (84). Elle permet la diminution de la glycémie en augmentant l'utilisation périphérique de glucose et en diminuant la production hépatique de glucose. Elle diminue la concentration plasmatique du Low Density Lipoprotein (LDL) et du Very Low Density Lipoprotein (VLDL) cholestérol et diminue l'appétit (104).

La metformine passe la barrière placentaire, semble ne pas avoir d'effets sur le fœtus. Elle peut être employée chez la femme enceinte (83). Mais, pour le traitement du diabète, les insulines sont à privilégier (105).

Récemment, une étude a été menée par Brownfoot et al. sur l'utilisation de la metformine dans le traitement et la prévention de la PE. Cette étude n'a pas été réalisée sur une population de femmes enceintes prééclamptiques. Elle a été effectuée sur des tissus du placenta et des cellules de l'endothélium vasculaire de la veine ombilicale, après l'accouchement. Elle a pour objectif d'évaluer les effets de la metformine sur les différents mécanismes physiopathologiques de la PE (106).

La metformine agirait sur les facteurs impliqués dans la physiopathologie de la PE. En effet, elle inhiberait l'HIF- α , responsable de l'hypoxie, et empêcherait son activité. Elle diminuerait également la sécrétion de sFlt-1 et de sEng des cellules placentaires et endothéliales maternelles qui empêchent l'angiogénèse. Cette diminution serait dose-dépendante. La metformine aurait des propriétés vasoprotectrices. Elle réduirait la sécrétion de TNF- α ce qui permettrait d'atténuer le dysfonctionnement endothélial. Ceci améliorerait la vasodilatation et l'angiogénèse (106).

Ces résultats sont les premiers sur les effets de la metformine dans le traitement de la PE.

Actuellement, d'autres investigations doivent être entreprises pour continuer d'évaluer l'impact de la metformine dans les mécanismes physiopathologiques de la PE. Des études cliniques, notamment sur l'ingestion de metformine chez la femme enceinte prééclamptique, doivent voir le jour pour envisager l'emploi de la metformine dans le traitement de cette pathologie.

3) Statines

Les statines sont traditionnellement utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Elles inhibent l'Hydroxy-Méthyl-Glutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) réductase et empêchent la synthèse du cholestérol (84). Même s'il est préféré d'interrompre un traitement hypocholestérolémiant au cours de la grossesse, les données sont rassurantes sur leur utilisation pendant la grossesse (83).

Comme pour l'ésoméprazole et la metformine, une étude a été menée sur l'utilisation des statines dans le traitement de la PE. Trois d'entre elles ont été étudiées : la simvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine. De même que pour la metformine, cette étude n'a pas été réalisée chez la femme enceinte prééclampsique mais sur l'analyse des cellules du trophoblaste placentaire et sur les cellules de l'endothélium vasculaire de la veine ombilicale (107). Cet essai s'intéresse aux effets des statines sur la sécrétion de sFlt-1 et sEng dans les cellules endothéliales maternelles et les cellules placentaires. Ces récepteurs sont impliqués dans la physiopathologie de la PE. Ces trois statines diminueraient le taux de sFlt-1 mais la simvastatine semblerait avoir le meilleur effet. Concernant le sEng, elles n'auraient aucun effet sur les cellules placentaires mais augmenteraient sa sécrétion dans les cellules endothéliales maternelles (107).

D'autres travaux cliniques sont nécessaires, notamment chez la femme enceinte prééclampsique, pour continuer à étudier les effets bénéfiques des statines sur la PE et envisager son emploi dans le traitement de cette pathologie.

4) Particules d'hémoglobine

Une étude a été menée par Li et al. pour le traitement de la PE sur le modèle du rat prééclampsique (108). Les scientifiques ont injecté aux rattes gestantes un inhibiteur de la NO-synthetase pour induire la vasoconstriction des artères spiralées utérines et ainsi l'hypoxie placentaire, responsable de la PE. Puis, en utilisant ces rattes, ils ont testé un nouveau traitement éventuel pour la PE : une perfusion de particules d'hémoglobine (HbV). De cette étude, plusieurs données intéressantes sont ressorties pour prendre en charge la PE. L'HbV diminuerait le taux de sFlt-1 dans la circulation maternelle mais n'aurait aucun effet sur celui de sEng. Elles diminueraient l'expression de l'HIF- α . Ces diminutions auraient pour

conséquences une amélioration des conditions d'hypoxie placentaire et d'hypoxie au niveau du cerveau du fœtus, une protection des lésions apoptotiques liées à l'hypoxie du cerveau fœtal, et une amélioration de la croissance fœtale. Par l'intermédiaire de l'HbV, ces rattes seraient supplémentées en oxygène (108). L'HbV serait une perspective de traitement pour la PE. Mais avant que cette thérapeutique ne voit le jour en centre hospitalier, d'autres études cliniques sur l'animal mais également sur des femmes sont nécessaires et indispensables.

CHAPITRE 4 : Etude de cas cliniques : Prééclampsie et HELLP syndrome

Afin d'illustrer les propos tenus dans cette thèse, deux cas cliniques sont présentés.

I. Cas clinique n°1 : Madame V.

1) Présentation de la patiente

Madame (Mme) V., née le 12 décembre 1990, est âgée de 25 ans lors de sa première grossesse. Elle présente une obésité modérée avec un IMC de 32,5. Elle est sans profession. Mme V. est fumeuse : 30 cigarettes par jour avant sa grossesse réduit à 10 à 15 cigarettes par jour pendant la grossesse. Elle ne présente aucun antécédent médical.

Sa grossesse a débuté le 11 janvier 2016 et a été suivie à la maternité de BETHUNE dans le Nord-Pas-de-Calais. Il s'agit d'une maternité de niveau 2. Le terme était prévu pour le 11 octobre 2016.

2) Histoire de la maladie

Lors de son échographie du deuxième trimestre de la grossesse, un RCIU < 3^{ème} percentile est diagnostiqué. Devant des dopplers utérins pathologiques et le tabagisme maternel, une origine vasculaire est suspectée. Ce RCIU étant précoce, le dossier de la patiente est présenté au Centre Pluri Disciplinaire de Diagnostic Pré Natal (CPDPN) de Lens Artois. Le CPDPN recommande la réalisation d'une amniocentèse afin d'étudier le caryotype fœtal et de réaliser un bilan infectieux.

C'est pourquoi, Mme V. est hospitalisée le 02 août 2016 à 31 SA pour la pratique de l'amniocentèse, après la réalisation d'une cure de corticothérapie (CELESTENE®) pour maturation pulmonaire fœtale.

A son entrée, la patiente présente une pression artérielle (PA) de 146/91 mmHg. En raison du risque cardiovasculaire, un traitement antihypertenseur par LOXEN® 20 mg, à la posologie de trois comprimés par jour est prescrit.

Devant une protéinurie positive sur la bandelette urinaire, une protéinurie des 24h est demandée pour le lendemain. Le fœtus est suivi plusieurs fois par jour par monitoring.

Le 04 août 2016, un bilan vasculo-rénal (BVR) est prélevé. La PA est normale sous LOXEN®. Néanmoins, le résultat de la protéinurie des 24h est pathologique (2,27 g/24h), signe de PE débutante (> 0,3 g/24h). Une échographie de contrôle est réalisée confirmant le RCIU sévère avec des dopplers fœtaux pathologiques. Le transfert de Mme. V. vers le CH d'ARRAS, maternité de niveau 3, est alors organisé à 31 SA + 3 jours. Il est assuré par le SMUR.

A son arrivée à ARRAS, la PA est normale (130/80 mmHg). Mme. V. ne présente pas de signes d'aggravation (pas de signes neuro-sensoriels (SNS), pas de céphalées, ni d'OMI). Le LOXEN® 20 mg est arrêté. La diurèse et les apports hydriques sont contrôlés quotidiennement. Un nouveau BVR et une nouvelle protéinurie des 24h sont demandés pour le lendemain. Un BVR est alors réalisé quotidiennement. Le fœtus doit être surveillé par monitoring plusieurs fois par jour et ce quotidiennement. En fin de journée, la PA est remontée, approchant les 140 mmHg / 90 mmHg.

Le 05 août 2016, Mme V. va bien. Il n'y a pas de signes de complications de la PE. Le résultat du BVR est normal. Le prélèvement de la protéinurie des 24h est débuté. Sur la journée, la PA oscille entre 123/82 mmHg et 146/66 mmHg. La surveillance fœtale est poursuivie. La patiente est pesée quotidiennement pour surveiller l'apparition d'œdèmes.

Le 06 août 2016, la patiente va toujours bien, sans signes d'aggravations mises à part quelques OMI. Elle a pris 500 g. La protéinurie des 24h a augmenté, elle passe de 2,27 g/24h à 2,79 g/24h. Le reste du BVR est normal. La PA oscille entre 123/82 mmHg et 148/96 mmHg. Une échographie fœtale est réalisée. Lors de la visite du soir, la prise de LOXEN® LP 50 mg, à la posologie de deux comprimés par jour, est prescrite et doit être administrée en cas de mesure de deux PA supérieures à 140/90 mmHg. Mme V. n'aura pas de LOXEN le soir même.

Le 07 août 2016, il n'y a toujours pas de signes d'aggravation de la PE. Mme V. a pris de nouveau 500 g. La PA du matin est de 140/90 mmHg et ne nécessite pas la prise de LOXEN® LP 50 mg. Cependant, la PA a augmenté pendant la journée impliquant la prise d'un

comprimé de LOXEN® le soir. Un nouveau BVR est prévu 48h plus tard. Les dopplers fœtaux sont contrôlés le lendemain. La protéinurie a diminué à 1,32 g/24h.

Le 08 août 2016, la PA est toujours élevée le matin sous LOXEN® per os. A la visite, la patiente ne présente pas de SNS, ni de céphalées, ni d'OMI. Les ROT sont normaux. Lors de la surveillance fœtale, le monitoring fœtal est perturbé. La poursuite de la surveillance par monitoring est décidée. En cas d'anomalies du rythme cardiaque fœtal, une césarienne doit être réalisée après injection du MgSO₄, neuro-protecteur. La PA redescend au cours de la journée. La Figure 23 représente l'évolution de la PA moyenne de Mme V. depuis son hospitalisation au CH de BETHUNE.

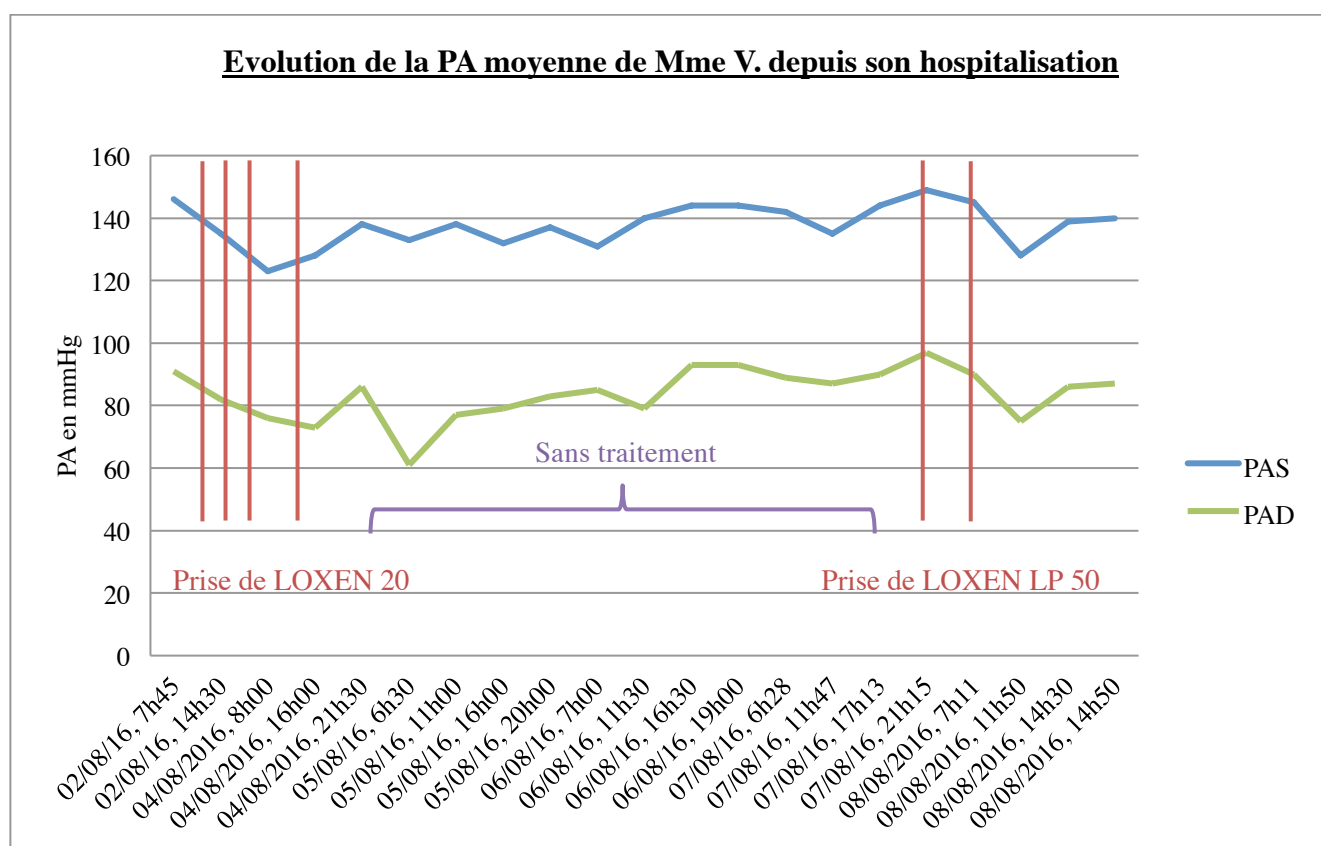


Figure 23 : Evolution de la pression artérielle moyenne de Mme V. depuis son hospitalisation.

Dans l'après-midi, la situation se complique. Mme V. présente plusieurs signes de complications :

- Deux épisodes de vomissements.
- Des céphalées.
- PA environ à 140/80 mmHg.

Les ROT sont normaux. Elle ne présente pas d'acouphènes, ni de barre épigastrique.

Un BVR est demandé en urgence ainsi qu'un nouveau monitoring. Une heure plus tard, les céphalées sont persistantes, un nouvel épisode de vomissements a été constaté. La patiente se sent nauséuse. Les ROT sont vifs et diffusés. Les médecins décident de l'administration du bolus de MgSO₄. Au vu des résultats du bilan biologique et des signes cliniques d'aggravation, une césarienne en urgence doit être pratiquée à 32 SA pour PE avec complication (présence de SNS).

Le 08 août 2016, à 18h43, Mme V. donne naissance à une petite Louane pesant 1020 g. En raison de sa prématurité, elle est transférée en réanimation néonatale.

Les suites de couche sont marquées par une forte augmentation de la PA nécessitant une perfusion de LOXEN® relayée par une prise orale (LOXEN® LP 50, deux comprimés par jour). La Figure 24 montre la variation de la PA de Mme V. de son accouchement jusque sa sortie d'hospitalisation.

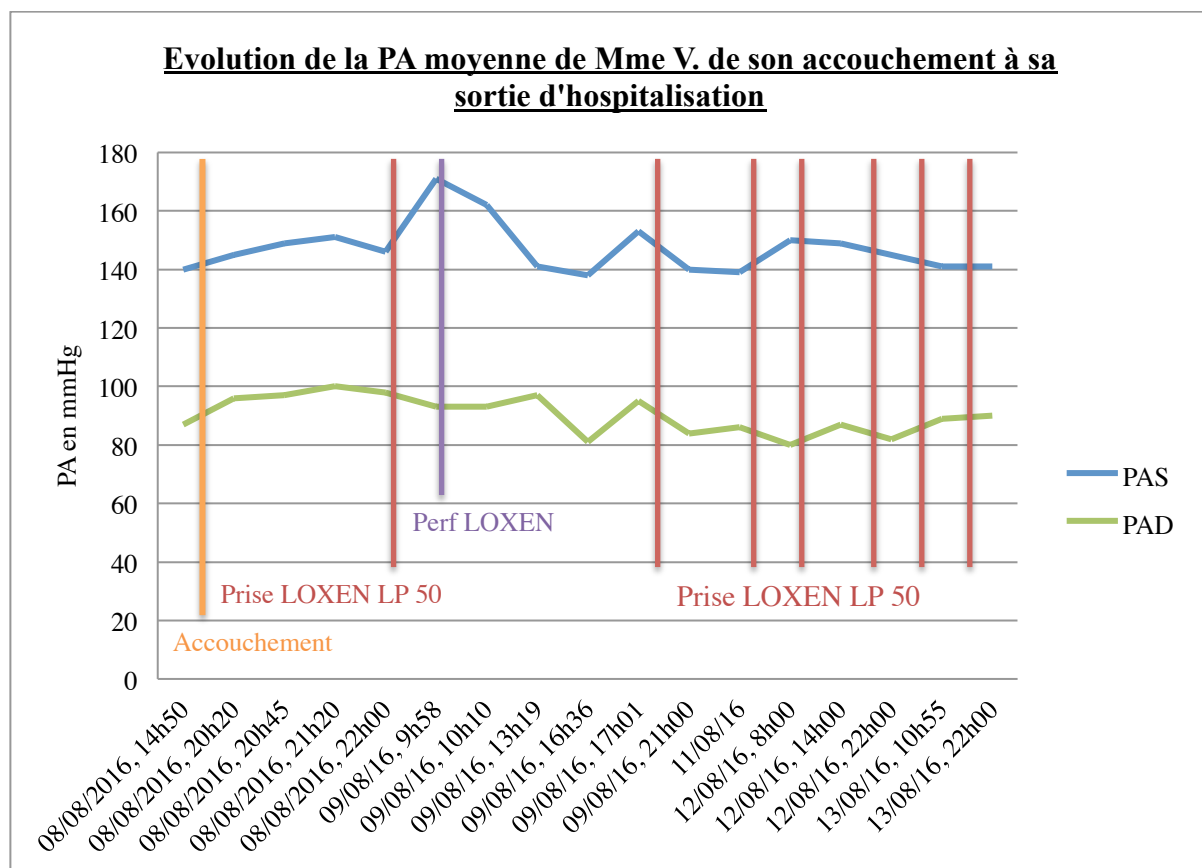


Figure 24 : Evolution de la pression artérielle moyenne de Mme V. de son accouchement jusque sa sortie d'hospitalisation.

Les paramètres biologiques se sont améliorés. La patiente va bien sans signes cliniques : pas de SNS, pas d'OMI, pas de céphalées. En raison du risque de thrombose à la suite d'une PE, une anticoagulation par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) à dose préventive a été mise en place au lendemain de l'accouchement. Au cours de l'hospitalisation, l'hémoglobine a chuté nécessitant une supplémentation martiale poursuivie après la sortie pendant 3 mois. L'examen du placenta a montré des lésions vasculaires marquées et notamment des thromboses.

A sa sortie (14 août 2016), Mme V. poursuit le LOXEN® LP 50 mg (à la posologie de deux comprimés par jour) pour contrôler sa PA. Une réévaluation du traitement avec un éventuel arrêt sera effectuée par le médecin traitant. L'anticoagulation préventive est poursuivie pendant cinq semaines (une injection par jour d'INNOHEP® 3500 UI). Un BVR et une protéinurie devront être faits un mois plus tard. Un bilan de thrombophilie et un bilan auto-immun seront réalisés avant une consultation avec un néphrologue. Cette consultation aura pour but de définir le diagnostic exact, faire le point sur l'HTA et la protéinurie (leur absence sans traitement) et déterminer une éventuelle cause sous-jacente à la PE.

II. Cas clinique n°2 : Madame D.

1) Présentation de la patiente

Mme D. est née le 20 décembre 1981. Elle a pour antécédents médicaux uniquement une fibromyalgie. Il s'agit de sa deuxième grossesse. La première s'est déroulée normalement, sans souci particulier. Sa grossesse actuelle a débuté le 05 janvier 2016 et est suivie correctement. Elle est alors âgée de 34 ans. Le terme est prévu pour le 05 octobre 2016.

2) Histoire de la maladie

Le 02 août 2016, à 31 SA + 1 jour, Mme D. est adressée par son médecin traitant à la clinique St Amé de LAMBRES-LEZ-DOUAI, centre de niveau 1. Il demande sa prise en charge pour apparition récente d'œdèmes. La patiente a pris 8 kg en 15 jours et présente une protéinurie. La PA est limite, à 140/80 mmHg. Le recueil d'une protéinurie des 24h est débuté. Le lendemain, le résultat est connu : 0,56 g/24h. Le diagnostic de PE est posé. Les plaquettes sont basses : 120 000/mm³. Le bilan hépatique est normal. La patiente est hospitalisée et surveillée pendant cinq jours. La PA est stable sous comprimés de TRANDATE®, à la posologie de trois par jour. La diurèse et les apports hydriques sont contrôlés quotidiennement. La cure de CELESTENE® est réalisée. Le fœtus est suivi régulièrement.

Néanmoins, le 06 août 2016, Mme D. présente plusieurs signes d'aggravations :

- Une barre épigastrique.
- Des vomissements.
- Une forte augmentation de la PA, atteignant les 185/96 mmHg.
- Une augmentation de la protéinurie des 24h : 0,72 g/24h.
- Plaquettes : 124 000/mm³.

Elle ne présente aucun SNS. Le bilan hépatique, l'acide urique et la créatinine sont normaux.

Un traitement antihypertenseur injectable est alors instauré : une perfusion de TRANDATE® par seringue auto-pulsée (SAP) délivrant 5 ml/h. Trente minutes plus tard, la PA ne redescendant pas, le médecin prescrit l'ajout d'une perfusion de LOXEN® : un bolus de 3 mg puis une SAP de 3 mg/h. Une perfusion d'INIPOMP®, anti-acide inhibiteur de la pompe à protons, est posé pour soulager les douleurs épigastriques. Une échographie fœtale est réalisée et retrouve un RCIU < 3^{ème} percentile. Les chiffres tensionnels se stabilisent.

Devant la persistance de la barre épigastrique et la présence d'un RCIU, les médecins suspectent un HELLP syndrome. Un transfert vers le CH d'ARRAS est alors organisé en SMUR.

La PA a remonté lors du transfert, malgré les perfusions de TRANDATE® et de LOXEN®. La Figure 25 montre l'évolution de la PA de Mme D. depuis son hospitalisation jusqu'à son transfert.

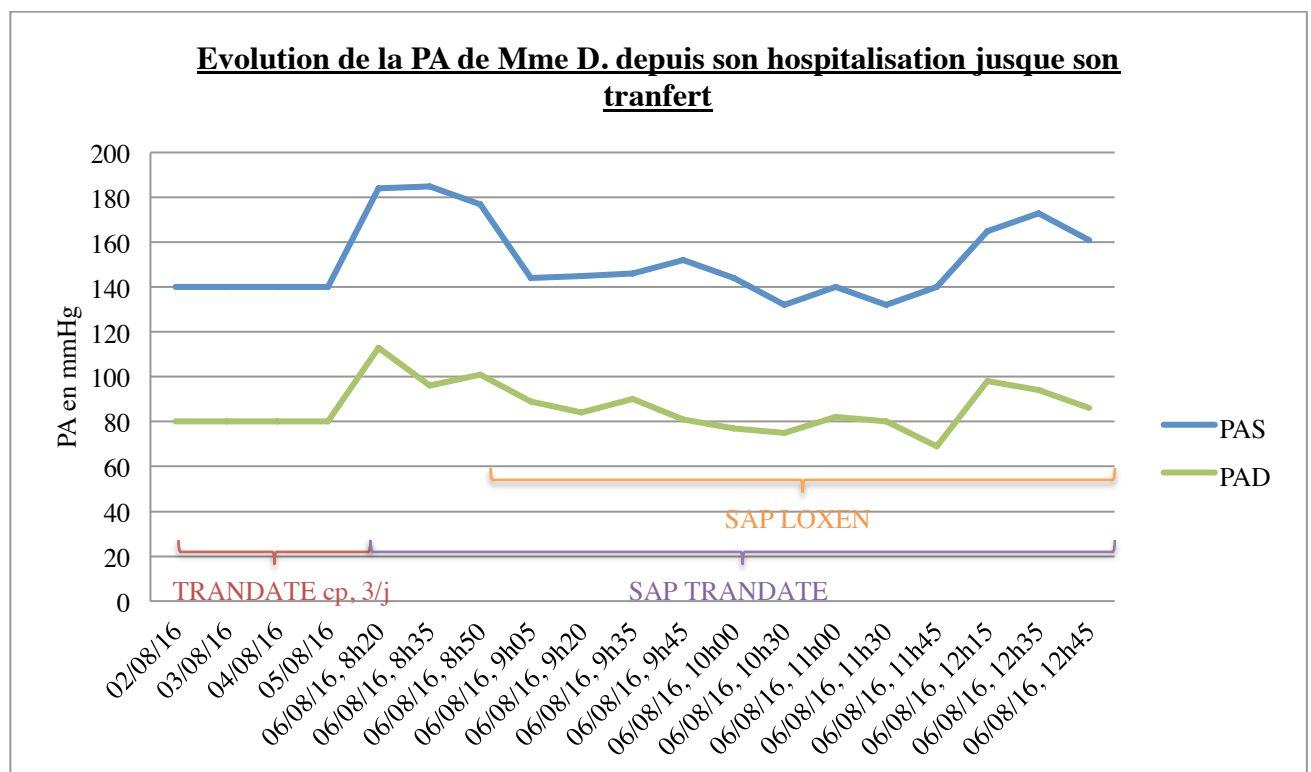


Figure 25 : Evolution de la pression artérielle de Mme D. depuis son hospitalisation jusque son transfert vers le centre hospitalier d'ARRAS.

A son arrivée à ARRAS à 12h50, les ROT sont vifs. Un BVR est piqué, présentant une chute du taux des plaquettes à 111 000/mm³, une cytolysé hépatique, une hémolyse débutante, des

D-Dimères augmentés. Le diagnostic d'HELLP est établi. A 14h00, le bolus de sulfate de magnésium est posé. A 14h30, la pratique d'une césarienne en urgence est décidée.

Mme D. donne naissance à 15h14 à un petit garçon, Charly, le 06 août 2016 à 32 SA + 5 jours. Il pèse 1570 g. Il est transféré en réanimation néonatale pour détresse respiratoire.

Les suites de couche sont marquées par une importante élévation de la PA. Elle atteint 171/90 mmHg. Une SAP de LOXEN® libérant 2 ml/h est posé. Un BVR de contrôle est demandé en urgence. La PA augmentant toujours et ne répondant pas au traitement, le débit de la SAP de LOXEN® est élevé à 3 ml/h puis 4 ml/h. Une SAP de TRANDATE® est prescrite si besoin, si la PA ne redescend pas. La PA finit par se stabiliser (Figure 26), sans TRANDATE®. La SAP de LOXEN® est diminué à 2 ml/h.

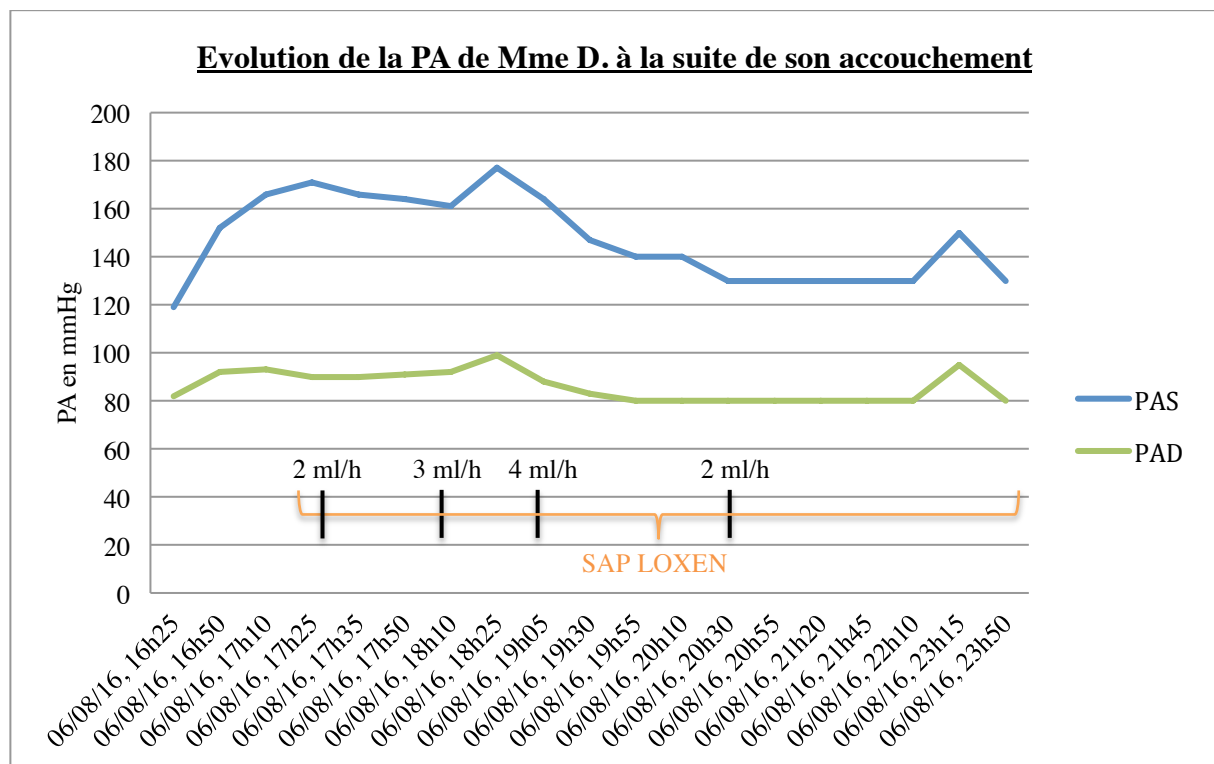


Figure 26 : Evolution de la pression artérielle de Mme D. à la suite de son accouchement.

Le taux de plaquettes continue de chuter, atteignant $74\ 000/\text{mm}^3$. L'anticoagulation préventive ne sera débutée qu'après augmentation du taux de plaquettes à $100\ 000/\text{mm}^3$. Les ASAT et ALAT continuent d'augmenter. La patiente ne présente aucun SNS. Une surveillance accrue est requise.

Le 07 et 08 août 2016, la PA continue d'osciller nécessitant le maintien de la SAP de LOXEN® avec variation du débit en fonction des résultats. Les plaquettes chutent toujours, ne permettant toujours pas le début de l'anticoagulation préventive. Les enzymes hépatiques commencent à diminuer.

Le 09 août 2016, la PA se normalise. La SAP de LOXEN® est arrêtée dans la journée. Elle est relayée par une prise de LOXEN® LP 50 mg par voie orale (deux comprimés par jour). Un demi comprimé de TRANDATE® 200 mg est également prescrit si nécessaire.

Pendant les trois jours suivants, la PA est normalement haute sous LOXEN® LP 50 mg. La Figure 27 montre son évolution depuis le lendemain de l'accouchement de Mme D.

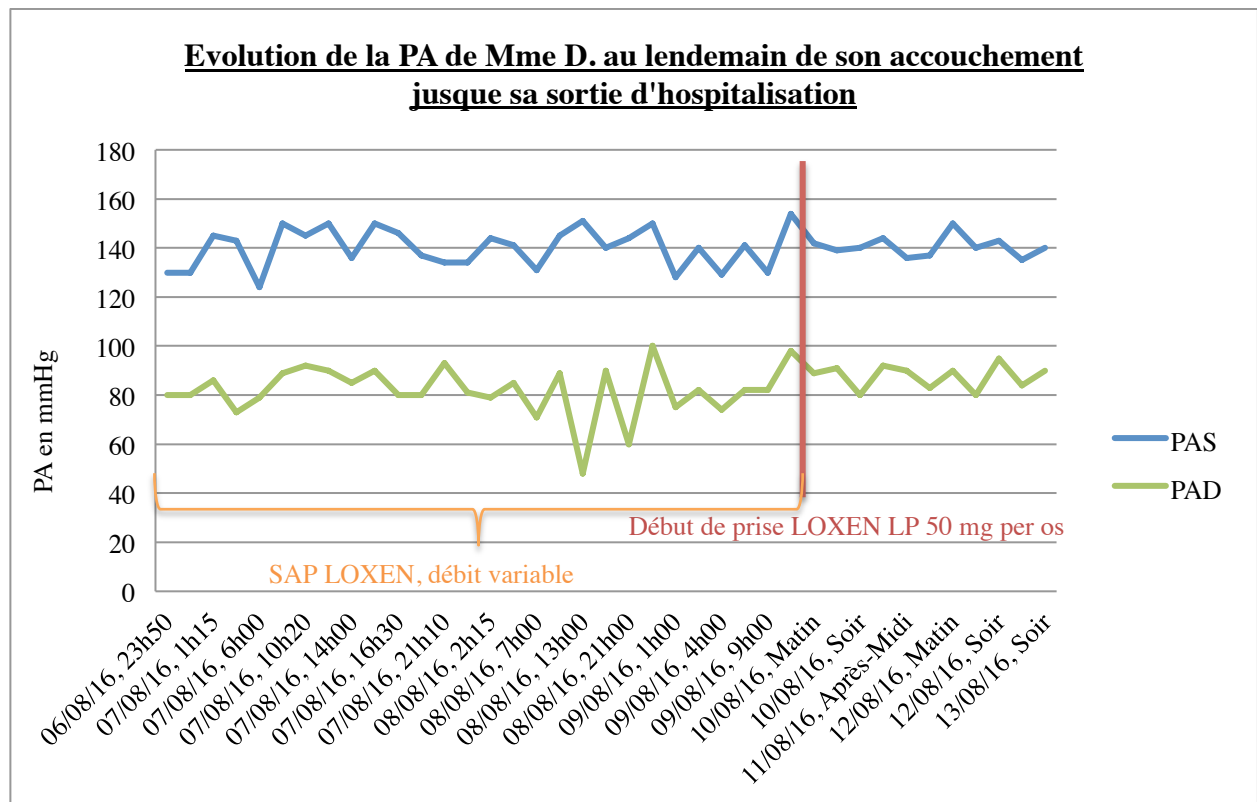


Figure 27 : Evolution de la pression artérielle de Mme D. au lendemain de son accouchement jusque sa sortie d'hospitalisation.

Les plaquettes sont remontées et redevenues normales (Figure 28). L'anticoagulation préventive par LOVENOX® peut commencer (une injection par jour) le 11 août 2016. La cytolyse hépatique a disparu, comme le montre la Figure 29. L'hémolyse est en régression.

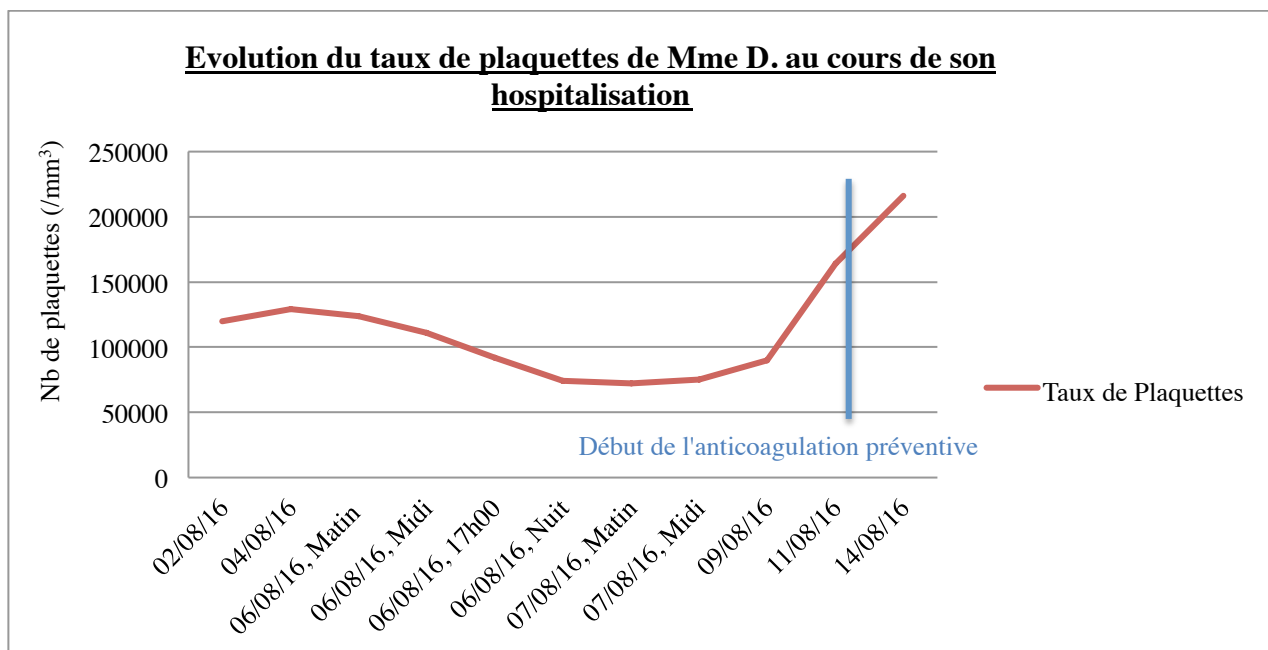


Figure 28 : Evolution du taux de plaquettes de Mme D. au cours de son hospitalisation.

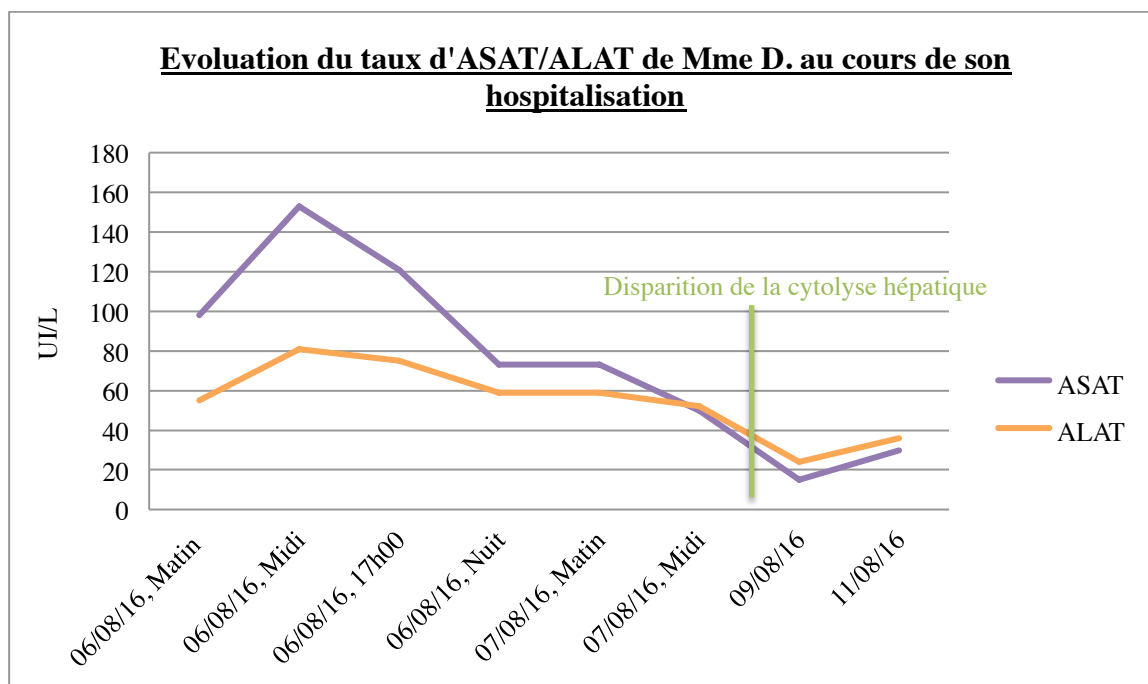


Figure 29 : Evolution du taux d'ASAT/ALAT de Mme D. au cours de son hospitalisation.

L'examen du placenta a montré des lésions témoignant d'infarctus placentaires et de la diminution du débit de la circulation maternelle, d'où l'hypoxie responsable de la PE initiale.

Le 14 août 2016, Mme D. sort d'hospitalisation. Le LOXEN® LP 50 mg est maintenu à la même posologie afin de maîtriser la PA. Le traitement sera réévalué par son médecin traitant. Il pourra décider d'un éventuel arrêt. L'anticoagulation préventive est poursuivie par INNOHEP® 3500 UI (une injection par jour) pendant un mois. La patiente devra effectuer un BVR et un contrôle de la protéinurie un mois plus tard. Dans les deux mois qui suivent, elle devra réaliser un bilan auto-immun et un bilan de thrombophilie. Une consultation par un néphrologue devra être organisée. Comme pour Mme V., elle aura pour objectif de définir le diagnostic exact, faire le point sur l'HTA et la protéinurie (leur absence sans traitement) et déterminer une éventuelle cause sous-jacente au HELLP syndrome.

III. Discussion des cas cliniques

La PE est une pathologie grave qui n'est pas dépourvue de lourdes conséquences maternelles et fœtales. Elle nécessite un diagnostic et une prise en charge rapides. La surveillance doit être optimale.

L'étude de ces deux cas cliniques permet d'illustrer différents points élaborés dans cette thèse.

Initialement, chacune des patientes étudiées a été prise en charge respectivement dans un centre de niveau 2 et 1. En raison des signes d'aggravation rencontrés et conformément au protocole, elles ont été transférées au CH d'ARRAS, centre de niveau 3. Cet hôpital dispose de tous les services nécessaires à la prise en charge maternelle et néonatale : service de gynécologie et d'obstétrique, réanimation adulte et néonatale.

Dans les deux cas, le transfert a été effectué par une équipe du SMUR, comme il l'est préconisé.

Dans le cas clinique n°1, la patiente présente différents facteurs de risque rencontrés en cas de PE :

- La nulliparité.
- L'obésité avec un IMC avoisinant les 35, elle peut être la conséquence d'une mauvaise alimentation (autre facteur de risque).
- Le bas niveau socioéconomique, la patiente étant sans profession.
- Le tabac, il peut être responsable, en partie, du RCIU diagnostiqué chez Mme V.. Ce RCIU était-il un signe avant coureur de la PE ?

Selon ses chiffres tensionnels, une PE modérée a été révélée initialement. Ordinairement, ce type de pathologie ne nécessite pas de traitement antihypertenseur. Mais Mme V. montrant des risques cardiovasculaires, un traitement a tout de même été instauré dans le premier CH où elle a été prise en charge. Cependant, il a été stoppé à son arrivée à ARRAS. Ceci prouve que les pratiques médicales peuvent différer selon le CH et selon les équipes médicales.

Mme V. et Mme D. ont toutes les deux présentées des aggravations de manière très rapide. Cela a nécessité une prise de décision précipitée des équipes médicales sur la conduite à tenir. Ceci témoigne de l'intérêt d'une surveillance accrue des patientes prééclamptiques. Il faut que les équipes soient prêtes à intervenir le plus rapidement possible pour le bien de la maman et du bébé.

Les recommandations sur l'utilisation du traitement antihypertenseur, en cas de PE, ont été suivies correctement dans les deux cas.

Cependant, il a été constaté que l'arsenal thérapeutique pour traiter les HTA chez la femme enceinte est limité. En effet, le risque tératogène de certaines molécules antihypertenseur au sein d'une même classe thérapeutique est un frein à leur utilisation. Certaines classes médicamenteuses toutes entières sont même contre-indiquées chez la femme enceinte (IEC, SARTAN...). Cela laisse peu de marges de manœuvre aux équipes médicales pour faire diminuer la PA des femmes présentant une PE.

Un autre point peut être souligné. Comme le montre le cas de Mme D., parfois, la réponse souhaitée au traitement antihypertenseur n'est pas celle attendue. Elle est susceptible d'être limitée. La patiente peut ne pas être sensible à son utilisation : la PA ne diminue pas. Le traitement peut ne pas être suffisant pour la faire descendre. Le choix du traitement étant restreint, la seule solution demeure l'augmentation de posologie, sauf en cas d'effets indésirables rencontrés. Un autre facteur de la non-réponse au traitement peut être rapporté : le stress. En effet, la crainte de la maman pour sa santé mais surtout pour celle de son bébé, la peur de le perdre, peut être un frein au bon déroulement du traitement.

Du fait du risque d'accouchement prématuré, les deux mamans ont bénéficié d'une corticothérapie anténatale, comme elle est indiquée.

Dans ces deux cas cliniques, les mamans ont toutes les deux présentées des SNS à titre de céphalées et de ROT vifs et diffusés. Elles ont vomi. Devant ces prodromes de crise d'éclampsie, elles ont reçu l'injection du bolus de $MgSO_4$, neuroprotecteur maternel et fœtal. Les équipes médicales ont suivi les recommandations attribuées à l'utilisation de cette molécule, en cas de PE ou de HELLP syndrome.

La PE de Mme V. et Mme D. se sont toutes deux compliquées. De plus, celle de Mme D. s'est transformée en HELLP syndrome qui est l'un des principaux risques d'aggravation de la PE. La présence d'un service de réanimation adulte est indispensable pour une meilleure prise en charge des cas compliqués à la suite d'une PE, quand le service de gynécologie-obstétrique ne peut l'assurer.

Les deux patientes ont accouché prématurément. Chacun de leur bébé a eu recours à une prise en charge dans le service de réanimation néonatale. La naissance prématurée d'un enfant engendre, la plupart du temps, de lourdes conséquences. C'est le cas pour le bébé de Mme D.. Son enfant présentait une détresse respiratoire. Ceci dévoile une nouvelle fois l'importance de

la présence d'un service de réanimation néonatale sur les lieux d'accouchement d'une maman prééclamptique. La prise en charge du bébé doit être rapide et efficace pour limiter les complications qui peuvent être graves voire fatales.

A la suite de leur accouchement, les valeurs de leur PA ne se sont pas améliorées immédiatement. Elles se sont parfois même aggravées. Pourtant, le seul traitement curatif de la PE est l'ablation du placenta. Elle est pratiquée pendant l'accouchement, juste après la naissance du nouveau-né. Dans les deux cas présentés, les symptômes persistent et s'aggravent. La PE serait-elle révélatrice d'un risque cardiovasculaire chez la maman ? Un suivi post-partum est primordial. Quel est-il ?

De plus, malgré l'inquiétude rencontrée par les mamans en cas de PE, le désir d'une éventuelle autre grossesse est possible. Cependant, cette nouvelle grossesse est-elle envisageable ? Est-elle risquée ? Quelles sont les mesures de prévention à prendre ?

CHAPITRE 5 : Post-partum : Prise en charge et suivi d'une femme prééclamptique

Lors d'une grossesse normale, en post-partum, la PA de la maman augmente. En effet, comme décrit précédemment, l'organisme maternel se modifie et se prépare à l'accouchement : hypervolémie, augmentation du débit cardiaque et diminution des résistances vasculaires périphériques. Ces modifications permettent de limiter les pertes sanguines lors de la mise au monde. Une surcharge hydrosodée du compartiment interstitiel est constatée. Après l'accouchement, l'eau et le sodium réintègrent le compartiment vasculaire. Puis, cette surcharge est éliminée par diurèse. Il s'agit de la crise polyurique. Mais, malgré cette élimination, les chiffres tensionnels augmentent. Ce mécanisme est accentué chez une femme prééclamptique (109). Après l'accouchement, la diurèse doit reprendre rapidement. Le bilan hydrique doit être négatif grâce à la crise polyurique et au contrôle des apports liquidiens (40)(90).

I. Suivi maternel à court terme

1) Post-partum immédiat

a) Risque de complications

Le seul traitement curatif de la PE demeure l'accouchement et la délivrance placentaire. Cependant, il est fréquent de constater que la pathologie ne régresse pas immédiatement après la naissance de l'enfant. Le retour à la normale peut prendre du temps (HTA et dysfonctions viscérales). Néanmoins, les valeurs de la PA de la patiente peuvent augmenter. Il n'est pas rare de remarquer une normalisation des chiffres tensionnels juste après l'accouchement et une réaugmentation quelques heures voire quelques jours plus tard (40)(109). L'étude des deux cas cliniques en fait la preuve.

En post-partum, la PE peut parfois même s'aggraver (90). Ce risque de complications est possible dans les sept jours du post-partum. Les complications rencontrées sont les mêmes que celles possibles en ante-partum (40)(109) :

- HELLP syndrome.
- Eclampsie.
- Insuffisance rénale aiguë.
- OAP.
- Risque thromboembolique.

Le risque de mortalité maternelle demeure relativement rare. En effet, pour éviter toutes ces complications, une étroite surveillance clinique (PA, diurèse, apports hydriques, poids, SNS) et biologique sont également requises. Cette vigilance permet de pallier à tout risque d'aggravation dès les premiers signes (40)(109). Selon la complication rencontrée, la maman peut encore être transférée en réanimation ou en soins intensifs pour une meilleure prise en charge et un meilleur pronostic (110).

b) Traitement du post-partum

Si la PA de la patiente demeure trop élevée, la poursuite d'un traitement antihypertenseur peut être nécessaire. En post-partum, ce traitement, son protocole et son objectif sont identiques à ceux instaurés en ante-partum. Effectivement, les mêmes molécules peuvent être employées (nicardipine, labétalol, méthyldopa, clonidine, urapidil). Un traitement par voie intraveineuse est généralement initié en cas d'HTA sévère. Puis, cette thérapeutique est relayée par voie orale (40)(109).

Si l'HTA est rebelle au traitement, il est envisageable d'avoir recours à d'autres classes thérapeutiques, contre-indiquées lors de la grossesse. Par exemple, un IEC peut être employé (40)(109).

Pour corriger une éventuelle hypovolémie à l'origine d'une oligurie, un remplissage vasculaire peut être nécessaire (109). En cas d'oligurie persistante ou d'OAP, l'équipe médicale peut décider l'instauration d'un traitement diurétique pour faciliter la diurèse. Il s'agit d'un diurétique de l'anse de Henlé, déconseillé en cas de grossesse, le furosémide (LASILIX®). En plus de son action diurétique, il est doté d'un effet antihypertenseur. L'emploi de ce type de médicament permet également de faire diminuer plus précocement la PA (40)(90)(109).

Lorsque des prodromes de crise d'éclampsie sont ressentis par la maman, le sulfate de magnésium est également administré pour l'empêcher. Il possède les mêmes vertus neuro-protectrices lors du post-partum (40)(95)(96)(109).

c) Anticoagulation préventive

Physiologiquement, la grossesse est un état d'hypercoagulabilité. Au cours du post-partum, le risque thromboembolique est augmenté et persiste pendant six semaines. A la suite d'une PE, il est également avéré. La physiopathologie de la maladie peut l'expliquer.

Pour pallier au risque de maladie thromboembolique, il existe différentes méthodes de prévention :

- Le port de bas de contention.
- L'utilisation des HBPM ou des Héparines Non Fractionnées (HNF) : elles agissent sur l'hémostase en inhibant la cascade de la coagulation. Elles se fixent sur l'antithrombine III et limitent l'activation de facteurs de coagulation (X et II). Les HNF ont une activité à la fois anti-Xa et anti II-a. Les HBPM sont uniquement anti-Xa (111).
- L'emploi des Anti-Vitamines K (AVK) : ils diminuent la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendante (II, VII, IX, X) et de ses inhibiteurs (protéine C et S) (111).
- Le recours aux nouveaux anticoagulants oraux (NACO) : ils sont de deux types, inhibiteurs directs de la thrombine et inhibiteurs directs du facteur Xa (111).

Après une PE, en post-partum, une anticoagulation préventive peut être instaurée. Cependant, elle n'est pas obligatoire.

Le port de la contention anti-thrombose est systématique. C'est la seule méthode de thromboprophylaxie à assurer quand la patiente ne présente aucun facteur de risque associé. En effet, selon les dernières recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, l'anticoagulation par héparine n'est plus automatique (112). Elle

dépend du mode d'accouchement (voie basse ou césarienne) et de l'association de facteurs de risque supplémentaires de thrombose. Le Tableau 7 reprend l'ensemble de ces facteurs (112).

Une anticoagulation est mise en place pour tout risque thromboembolique supérieur à 3%. Le risque basal thromboembolique lors d'une césarienne électorive est de l'ordre de 3/1000. Un traitement anticoagulant doit donc être instauré si l'Odds Ratio (OR) combiné des facteurs de risque est supérieur à 10. En cas d'association de plusieurs facteurs de risque surajoutés, les OR sont multiplicatifs (112).

En cas de thrombophilie (OR > 20), elle est systématique. Sinon, elle est mise en place en fonction du nombre et du type de facteurs de risque. Par exemple, si la patiente a bénéficié d'une césarienne, qu'elle a plus de 35 ans (OR = 1,4), qu'elle fume plus de 10 cigarettes par jour (OR = 3) et a un IMC supérieur à 30 (OR = 4), alors l'OR combiné est supérieur à 10 et une anticoagulation préventive est indiquée (112).

Lorsqu'une anticoagulation préventive doit être instaurée, les recommandations privilégient une anticoagulation prophylactique par HBPM à dose préventive. Le port de la contention lui est associé.

Parmi les molécules employées, sont retrouvées :

- L'énoxaparine (LOVENOX®) : 2000 à 4000 UI par jour,
- La daltéparine (FRAGMINE®) : 2500 à 5000 UI par jour,
- La tinzaparine (INNOHEP®) : 2500 à 4500 UI par jour.

La posologie varie en fonction de la sévérité du risque. La durée de l'anticoagulation par HBPM est d'environ sept à quatorze jours mais peut aller jusque six semaines. Elle peut être plus ou moins longue selon le contexte et la présence de facteurs de risque associés (40)(112)(113)(114).

Tableau 7 : Facteurs de risque de thrombose (112).

Facteurs de risque
Facteurs de risque majeurs (OR > 10)
Antécédent de thromboembolique avec ou sans thrombophilie sous-jacente : OR > 20
Thrombophilie asymptomatique à haut risque* : OR > 20
Syndrome des antiphospholipides symptomatique : OR > 20
Immobilité prolongée et complète : OR = 11
Hémorragie du post-partum nécessitant un acte chirurgical : OR = 12
Facteurs de risque mineurs (OR < 10)
Age > 35 ans : OR = 1,4
Obésité (IMC > 30) ou poids > 120 kg : OR = 4
Parité > 3 : OR = 2
Tabagisme (> 10 cigarettes/jour avant la grossesse ou tabagisme persistant pendant la grossesse) : OR = 3
Varices importantes : OR = 2
Drépanocytose : OR = 4
Cardiopathie majeure : OR = 7
Lupus érythémateux disséminé : OR = 8
Maladie inflammatoire de l'intestin : OR = 4
Thrombophilie asymptomatique à bas risque** : OR = 3
Anémie ou hémorragie pendant la grossesse : OR = 3
Grossesse obtenue par PMA : OR = 4
Prééclampsie : OR = 3
Prééclampsie grave ou avec RCIU : OR = 4
Grossesse multiple : OR = 4
Accouchement prématuré < 37 SA : OR = 3
Césarienne urgente : OR = 3
Hémorragie grave du post-partum (saignement > 1 litre et/ou transfusion) : OR = 3
Infection du post-partum : OR = 4

* : déficit en antithrombine, mutation du facteur V Leiden homozygote, mutation de la prothrombine G20210A homozygote déficit combiné.

** : mutation du facteur V Leiden hétérozygote, mutation de la prothrombine G20210A hétérozygote, déficit en protéine C, déficit en protéine S.

IMC : indice de masse corporelle ; OR = Odds Ratio ; PMA : procréation médicale assistée ;
RCIU : retard de croissance intra-utérin ; SA : semaine aménorrhée

d) Allaitement

A la suite d'une PE, il est tout à fait possible pour la maman d'allaiter son enfant. De ce fait, si un traitement est indispensable, les molécules choisies doivent être compatibles avec l'allaitement. Il est impératif qu'elles soient inoffensives pour le bébé. Le passage dans le lait maternel doit être faible voire nul. Selon la classe thérapeutique utilisée, les antihypertenseurs privilégiés sont les suivants (40)(45)(83)(115) :

- Inhibiteurs calciques : nicardipine, nifédipine.
- β -bloquants : labétolol, propranolol.
- Antihypertenseurs d'action centrale : méthyl dopa.
- IEC : bénazépril, captopril, énalapril, quinalapril (sauf en cas de prématurité du nouveau-né ou s'il est insuffisant rénal).

L'utilisation des SARTAN n'est pas recommandée. Peu d'études ont été effectuées. Quant aux diurétiques, malgré leur passage dans le lait très faible, ils ne sont pas utilisés en priorité. Ils peuvent engendrer des désordres hydro-électrolytiques chez l'enfant (45)(115).

L'arsenal thérapeutique diffère peu de celui disponible au cours de la grossesse. Des similitudes sont retrouvées, permettant d'appliquer le même protocole.

e) Contraception

A la suite d'une grossesse normale, toutes les méthodes de contraception ne peuvent pas être utilisées. Il en est de même après une PE. Les recommandations sont plus strictes. En effet, d'une part, en raison du risque thromboembolique augmenté, la contraception œstro-progestative est contre-indiquée pendant au minimum six semaines. Les œstrogènes activent les facteurs de coagulation et entraînent une résistance à la protéine C. D'autre part, ils augmentent la PA en agissant sur le SRA. Ils ne doivent pas être utilisés lors de l'allaitement. La contraception microprogestative, débutée trois semaines après l'accouchement, est la seule méthode hormonale recommandée. Cependant, les moyens mécaniques (préservatifs, spermicides, dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre) sont à privilégier. La pilule œstro-progestative est de nouveau possible si l'HTA et la protéinurie ont disparu et si le bilan réalisé est normal. Cette éventualité sera discutée lors d'une consultation du post-partum. Une anomalie thromboembolique la contre-indique définitivement (116). La pose d'un DIU hormonal est également une méthode contraceptive envisageable. Elle doit être effectuée à partir de quatre semaines après l'accouchement. Cette technique diminuerait légèrement le risque de PE (45)(115).

2) Sortie d'hospitalisation

Une fois les paramètres biologiques et les désordres hémodynamiques revenus à la normale, une sortie d'hospitalisation est possible. Il est très rare qu'elle soit avant le quatrième jour du post-partum. En effet, la durée d'hospitalisation post-partum est plus ou moins longue en fonction du déroulement des suites de couches (retour à la normale, aggravations, complications) (109).

Dans certaines situations, le maintien d'un traitement antihypertenseur est nécessaire pour équilibrer la PA de la patiente. Le médecin traitant assurera son suivi et son contrôle. Il réévaluera éventuellement la thérapeutique et décidera de son possible arrêt (109).

La durée d'hospitalisation générale (ante- et post-partum) est dépendante du moment du diagnostic, de la sévérité de la pathologie, de la prise en charge décidée et des suites de couches. La durée d'hospitalisation varie d'une patiente à une autre.

3) Consultation du post-partum

A la suite d'une PE, il est important qu'une consultation spécialisée du post-partum ait lieu pour la maman.

Dès la sortie d'hospitalisation, cette consultation est programmée dans les deux ou trois prochains mois après l'accouchement. Elle est réalisée par un interniste ou par tout autre médecin expérimenté dans le domaine (116).

Le principal objectif de cette consultation est de constater la disparition de l'HTA et/ou de la protéinurie significative, en d'autre terme la guérison (40)(116)(117). Le médecin doit prendre en compte la prise d'un traitement antihypertenseur lors de cette entrevue. La PA doit être revenue à la normale sans traitement et le rester à distance de son arrêt (116). S'il est toujours pris par la patiente, son interruption doit être envisagée par l'interniste pour contrôler la disparition de l'HTA (117).

Le praticien recherche également les éventuels antécédents personnels et familiaux de pathologies cardiovasculaires, rénales, métaboliques, thromboemboliques et auto-immunes de la patiente (116)(117).

En cas de persistance des symptômes, il est indispensable de rechercher une éventuelle pathologie sous-jacente vasculo-rénale (HTA chronique, néphropathies), en partie responsable de la survenue de la PE (40)(117). La PE est alors « surajoutée » et non « pure ». D'autres affections sous-jacentes peuvent être responsables de PE et à risque de récurrences, comme une thrombophilie ou une pathologie auto-immune (117).

Pour cela, outre le bilan clinique, selon la sévérité et l'apparition de la pathologie, la patiente doit réaliser un bilan biologique spécifique et des examens complémentaires. Le Tableau 8 reprend l'ensemble de ce bilan (40). Ce bilan peut être demandé avant la consultation du post-partum pour pouvoir être analysé par l'interniste lors de l'entretien. En fonction des résultats, il pourra prendre différentes mesures nécessaires, comme une consultation chez un néphrologue. Mais, tous les examens cités dans ce tableau ne sont pas à réaliser systématiquement. Le bilan de thrombophilie et le bilan auto-immun sont à effectuer uniquement dans certaines conditions (115)(117)(118) :

- Antécédents personnels ou familiaux de maladie veineuse thromboembolique.

- PE sévère.
- PE précoce (avant 32 SA).
- RCIU ou MFIU.
- HRP.

Tableau 8 : Bilan de première intention après une prééclampsie (à adapter en fonction de la sévérité de la PE) (40).

Bilan clinique	Pression artérielle, bandelette urinaire (protéinurie, hématurie)
Examens complémentaires	<p>Bilan rénal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ionogramme sanguin, urée, créatinine, protidémie, protéinurie des 24 heures - Echographie rénale (si hypertension artérielle, protéinurie ou point d'appel) <p>Bilan hématologique et hépatique : numération formule sanguine – plaquettes, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, gamma glutamyl transférase, phosphatases alcalines</p> <p>Bilan de thrombophilie* :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosage de l'antithrombine - Dosage des protéines C et S - Recherche d'une résistance à la protéine C activée - Recherche des mutations du facteur V Leiden et du gène de la prothrombine - Recherche d'un anticoagulant circulant - Dosage de l'homocystéine <p>Bilan immunologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosage des anticorps anticardiolipines et anti-β2-GP1

* Si PE précoce, ou associée à un RCIU sévère, un HRP, une MFIU, ou associée à des antécédents personnels ou familiaux de maladie veineuse thromboembolique.

anti-β2-GP1 : anti-β2-glycoprotéine de type 1

Lors de cette consultation, le praticien explique à la patiente la pathologie. Il peut répondre à toutes les questions qu'elle peut avoir au sujet de la PE (117).

Il fait également un point sur sa contraception (116)(117). Selon les résultats du bilan (diagnostic de thrombophilie, HTA persistante), la pilule œstro-progestative est alors contre-indiquée. La bonne contraception sera alors choisie et adaptée.

Il recherche les facteurs de risque de PE de la patiente et l'en informe. Il est important de pouvoir prendre en charge certains d'entre eux s'ils sont présents (obésité, tabac...).

Le praticien la prévient de l'importance d'une consultation pré-conceptionnelle en cas de désir d'une autre grossesse. La PE est à risque de récurrences, certaines modalités thérapeutiques sont indispensables lors d'une prochaine gestation (117). Elle doit être bien préparée (119).

Il l'informe également sur l'importance d'un bon suivi (PA) au long cours, même si les chiffres tensionnels sont redevenus normaux après l'accouchement. Il insiste aussi sur l'intérêt d'une bonne hygiène de vie et sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires et rénaux (45)(119). En effet, la PE est un risque cardiovasculaire et rénal à long terme (117), d'où l'importance d'un suivi prolongé et multidisciplinaire (45)(119).

II. Risques à long terme de la PE : cardiovasculaires et rénaux

La PE présente différents facteurs de risque communs aux pathologies cardiovasculaires et rénales : diabète, HTA, obésité... De ce fait, elle serait un signe avant-coureur de ces complications que pourrait développer la femme, plusieurs années après sa grossesse prééclampsique. Mais, ces facteurs ne sont pas la seule explication à la survenue de ces maladies. La PE endommagerait l'endothélium vasculaire et rénal, responsable du développement de ces pathologies dans les années à venir.

En raison de ces risques, la PE ne reste pas uniquement une pathologie gravidique.

Le risque d'apparition de maladies cardiovasculaires et rénales est d'autant plus élevé que la pathologie a été sévère et d'apparition précoce (40)(116)(120)(121).

Plusieurs années après une grossesse prééclampsique, différentes pathologies cardiovasculaires peuvent être retrouvées chez une femme. Le risque d'HTA chronique à moyen et long terme est beaucoup plus élevé chez une femme souffrant de PE au cours d'une de ses grossesses par rapport à une femme normotendue en étant enceinte (40)(116)(117)(120)(122).

Un syndrome métabolique peut aussi être retrouvé, avec obésité, dyslipidémie, insulino-résistance, hyperinsulinisme avec élévation de la glycémie (122).

D'autres maladies peuvent également être contractées des années après une PE, notamment des pathologies cardiaques (40)(119)(120)(121)(122) : une cardiopathie ischémique, une coronaropathie, un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque congestive.

Ce risque de pathologies cardiaques est doublé par rapport à une femme avec pour antécédent une grossesse normale. Le risque de pathologies cérébro-vasculaires comme un AVC est également augmenté (40)(116)(117)(119)(120).

Sur le plan rénal, une femme avec antécédent de PE est aussi à risque de complications : néphropathies, microalbuminurie, IR chronique (40)(117)(119)(120)(121)(122).

Outre les risques cardiovasculaires et rénaux à long terme, un autre demeure, celui de récurrence en cas de désir d'une nouvelle grossesse.

III. Désir d'une autre grossesse

1) Risque de récurrence

Une femme ayant développé une PE au cours d'une grossesse est à risque de récurrence lors d'une prochaine gestation. Cette éventualité est présente même si la majorité des PE est contractée chez une femme nullipare. Ce risque est estimé à 20 – 25 % (45).

En effet, l'étude de Sibai et al. a comparé 406 femmes avec un antécédent de PE lors de leur première grossesse à 409 femmes normotendues. Lors de leur seconde grossesse, 46,8 % des femmes prééclampsiques ont récidivé et 7,6% des femmes normotendues ont développé une PE (120).

Plus la PE est apparue précocement au cours de la grossesse antérieure, plus le risque de récurrence est important.

Il est aussi dépendant de la sévérité de la pathologie : plus la PE a été sévère, plus ce risque est élevé. Le risque est également présent en cas de PE compliquée d'HELLP syndrome lors de la précédente grossesse (40)(117)(120).

De plus, en cas de diagnostic de pathologies sous-jacentes en post-partum, ce risque est d'autant plus grand que si la PE était « pure ».

Même si cela reste rare, en plus de ce risque de récurrence, il est possible que des pathologies vasculaires placentaires plus graves se développent lors d'une prochaine grossesse (HELLP syndrome, RCIU, MFIU...).

Un autre paramètre intervient également, le délai entre les deux grossesses. Plus cet intervalle est long, plus le risque est grand (123). Si le délai est supérieur à cinq ans, le risque est majoré de 60 à 80 % (115). De plus, plus la femme attend, plus elle est âgée et les facteurs de risque de PE cardiovasculaires sont plus fréquents (124).

Cependant, une grossesse prééclampsique peut être anxiogène en fonction de son déroulement. Ceci peut expliquer pourquoi le délai entre deux grossesses peut être long. C'est pourquoi, en raison de ce risque de récurrence, il est important d'organiser une consultation pré-conceptionnelle pour préparer une nouvelle grossesse (124).

2) Consultation pré-conceptionnelle

En raison du risque de récurrence, il est important, pour une femme avec antécédent de PE lors de sa première grossesse, de consulter avant de concevoir un autre enfant. Il s'agit de la consultation pré-conceptionnelle. Le médecin ou le gynécologue rappellent à la patiente ce risque éventuel. Cette consultation est d'autant plus recommandée si la pathologie était d'apparition précoce et si l'HTA a persisté plus de cinq semaines après l'accouchement. Le risque de récurrence est alors augmenté. Lors de cette entrevue, les facteurs de risque de PE sont recherchés afin de pouvoir les contrôler au mieux (45)(115). Le praticien rappelle que l'intervalle entre la précédente grossesse et la nouvelle doit être limité pour réduire le risque de récurrence (115).

Cette consultation permet d'organiser un suivi obstétrical précoce et adapté. S'il est nécessaire, selon les craintes du couple, un soutien psychologique peut leur être proposé (124).

En cas de récurrence, ce suivi rapproché peut permettre un diagnostic anticipé et une prise en charge rapide et adaptée.

Grâce à cette consultation, la patiente est aussi informée de la nécessité d'un traitement préventif par un antiagrégant plaquettaire pour diminuer la probabilité d'apparition de la PE et réduire sa sévérité en cas de survenue (40)(45). Quel est ce traitement ?

3) Traitement préventif

a) Antiagrégant plaquettaire

En effet, pour prévenir la récurrence de PE lors d'une autre grossesse, il est recommandé qu'un traitement par acide acétylsalicylique à faible dose soit prescrit (45)(125)(126). Il est préconisé chez toutes les femmes avec un antécédent de PE lors d'une grossesse ultérieure (69)(45).

A faible dose, il n'est pas tératogène et ne présente aucun risque pour le fœtus. Il peut être utilisé tout au long de la grossesse (83).

L'aspirine à faible dose est un antiagrégant plaquettaire, inhibiteur de la COX. Il diminue alors la synthèse du TXA₂ (40)(111)(125)(126). La balance TXA₂/PGI₂ est inversée : l'action vasoconstrictrice et pro-coagulante du TXA₂ est inhibée au profit de celle de la PGI₂, vasodilatatrice et anticoagulante. Par conséquent, dans la PE, cela permettrait d'améliorer l'invasion trophoblastique des artères spiralées utérines. D'autre part, l'aspirine améliorerait le profil inflammatoire, diminuerait l'apoptose des cellules du trophoblaste et augmenterait le PIGF (40)(126). Elle jouerait sur de nombreux mécanismes de la physiopathologie de la PE et aurait une action préventive sur la survenue de cette pathologie. Le risque de développement de la PE est diminué de manière significative (45). La réduction de survenue serait même plus importante chez les patientes à haut risque par rapport aux femmes à risque modéré (126). D'après l'étude d'Henderson et al., une méta-analyse de 2014 sur 12 184 patientes, le risque de récurrence de PE diminuerait de 24% avec le traitement par aspirine (126).

Différentes études ont été menées au sujet de la dose à administrer, le début et la durée du traitement au cours de la grossesse.

La faible dose d'acide acétylsalicylique varie entre 75 et 160 mg. En effet, la prévention serait meilleure pour une dose d'aspirine supérieure à 75 mg par jour (40)(45)(126). En France, la dose recommandée est de 100 mg par jour (126). La prise doit se faire de préférence le soir pour être de meilleure efficacité sur la prévention de la PE (45)(69)(126).

L'âge gestationnel pour débuter ce traitement préventif a également une importance. Plus l'aspirine est administrée précocement, plus son efficacité est grande. Il doit être introduit idéalement avant la fin du premier trimestre, avant 16 SA. La méta-analyse de Bujold et al. de 2009, sur 1317 patientes a déterminé cet âge gestationnel (126). En d'autres termes, il peut être instauré dès que le diagnostic de grossesse intra-utérine est posé (126).

Il est suggéré que le traitement préventif par aspirine soit poursuivi au moins jusque la 35^{ème} SA (45)(69), puis arrêté (40).

Cependant, l'aspirine n'aurait pas d'efficacité chez les patientes nullipares à risque de PE (126). D'autres études sont nécessaires pour déterminer les bénéfices d'un traitement par aspirine chez une patiente primigeste à haut risque de PE.

Il n'aurait aucun bénéfice chez les patientes avec pour facteurs de risque : HTA chronique, obésité, maladie rénale, diabète pré-gestationnel (69)(126).

Le traitement par aspirine aurait d'autres avantages. Il réduirait le risque d'accouchement prématuré et le risque de complications (décès maternel, RCIU, MFIU) (40).

b) HBPM

Des études ont été réalisées sur l'utilisation des HBPM dans le cadre de la prévention de la PE (125).

Leur utilisation diminuerait le risque de survenue de la pathologie. Cette réduction du risque serait plus significative pour la PE sévère. Elle serait recommandée uniquement dans la prévention du risque de la maladie pour les femmes avec un antécédent de PE sévère et non pour les autres. Même si le risque est diminué, en France, les HBPM ne sont pas recommandées dans la prévention de la PE. Seul le traitement par aspirine l'est (40). D'autres études sont menées sur l'emploi des HBPM dans cette indication (125)(126). En cas de thrombophilie, leur utilisation peut être envisagée (40).

De plus, actuellement, une étude est en cours pour évaluer le bénéfice de l'association aspirine – HBPM dans la prévention de la PE (126).

IV. Prévention de la PE : autres traitements et nouvelles avancées

1) Vitamine D

Comme décrit précédemment, la vitamine D est impliquée dans les mécanismes physiopathologiques de la PE. Elle joue un rôle dans l'implantation et l'invasion placentaire (126). Le taux de vitamine D chez une femme enceinte prééclampsique est inférieur à celui d'une femme avec une grossesse normale. Elle serait impliquée dans le risque de survenue de la pathologie. Plus son taux est bas, plus le risque de PE est élevé (55)(60).

De ce fait, plusieurs travaux ont étudié la supplémentation en vitamine D en tant que traitement préventif de la PE. Elle diminuerait le risque de survenue de la pathologie (60)(126).

Actuellement, l'administration d'une ampoule de vitamine D dosée à 100 000 UI (UVEDOSE®) est recommandée au sixième mois de grossesse. Suite aux études réalisées sur cette supplémentation chez la femme enceinte, la prise d'une ampoule d'UVEDOSE® par mois dès la fin du premier trimestre serait préconisée, et ce jusque la fin de la grossesse pour les patientes à risque de PE (60)(126).

En effet, une méta-analyse de 2013 réalisée par Hyppönen et al. montre la diminution du risque de PE en cas de supplémentation en vitamine D (126).

Mais, ces études restent insuffisantes pour établir une recommandation systématique dans la prévention de la PE. D'autres travaux sont nécessaires pour renforcer cette hypothèse et instaurer ce traitement préventif (60)(126).

2) Calcium

Le calcium pourrait faire partie des traitements préventifs de la PE. Effectivement, les femmes prééclampsiques ont un taux de calcium plus bas par rapport aux autres femmes enceintes. Chez certaines populations d'Amérique du Sud et d'Afrique, où l'apport nutritionnel en calcium est important, l'incidence de PE est moins élevée (125)(126).

C'est pourquoi, une calcémie faible pourrait être un facteur de risque de PE. Physiopathologiquement, ce manque de calcium stimule la sécrétion d'hormones

parathyroïdiennes et de rénine. Cela a pour conséquence une augmentation du calcium intracellulaire au niveau des cellules musculaires lisses, entraînant une vasoconstriction, notamment au niveau des artères utérines (125)(126).

De ce fait, des études ont été mises en place pour évaluer la supplémentation calcique dans la prévention de la PE. En effet, par exemple, en 2010, une étude sur 15 730 femmes a montré qu'une supplémentation calcique chez la femme enceinte diminuerait le risque de PE (126).

Chez les femmes à risque, avant 20 SA, une dose quotidienne de calcium diminuerait ce risque. Mais, en raison des différents effets indésirables, la quantité à administrer ne doit pas dépasser 1,5 g par jour. Pour limiter ces inconvénients, une étude a été dirigée pour savoir si une faible dose (< 1 g par jour) réduirait le risque de PE. Il s'agit d'une méta-analyse réalisée en 2014 sur 2234 patientes. Les résultats furent concluants mais pas suffisants pour établir une nouvelle recommandation (126). De nouveaux essais sont nécessaires pour confirmer ces dires.

3) Antioxydants

Comme décrit précédemment, le SO est impliqué dans les mécanismes physiopathologiques de la PE, à l'origine d'une production accrue de radicaux libres dans la circulation maternelle. Ces radicaux libres sont responsables des lésions endothéliales maternelles (40)(47)(48). Certaines molécules agissent sur ce SO en protégeant les cellules, les enzymes et les protéines de la destruction. Il s'agit de la vitamine C et de la vitamine E (125).

De plus, chez la femme prééclamptique, la concentration en antioxydants est diminuée par rapport à une femme avec une grossesse normale. C'est pourquoi, pendant plusieurs années, des études ont été menées sur leur utilisation dans la prévention de la PE. Auparavant, les résultats étaient concluant et montraient une diminution du risque de PE avec l'apport de molécules antioxydantes pendant la grossesse. Cependant, différents travaux récents dont une méta-analyse de 2012 menée par Rumbold et al. sur 6533 patientes à risque, ont contredit ces théories. L'apport de vitamine C et de vitamine E n'entraînerait aucune différence significative dans la prévention du risque de PE (126). Aujourd'hui, ce traitement préventif n'est alors plus recommandé (40)(125)(126).

4) Acide folique

A l'heure actuelle, chez la femme enceinte, l'acide folique est indiqué dans la prévention primaire des risques d'anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural. Il est recommandé chez toutes les femmes désireuses de grossesse. Il doit être débuté au moins quatre semaines avant la conception et être poursuivi dans les huit semaines suivantes (105).

Cependant, une récente étude a mis en évidence une nouvelle propriété de l'acide folique. Cette étude chinoise a été réalisée entre 2010 et 2012. Il s'agit d'une étude de cohorte sur 10041 femmes enceintes dont 365 prééclamptiques (57).

La supplémentation médicamenteuse en acide folique, chez la femme enceinte, diminuerait le risque de PE. En effet, l'acide folique interviendrait en réduisant la concentration d'homocystéine, impliquée dans la physiopathologie de la PE. Il agirait également directement sur la maladie en elle-même et permettrait de prévenir et d'« inverser » le dysfonctionnement endothélial. L'acide folique diminuerait également la sévérité de la pathologie. Un régime enrichi en folates serait également recommandé dans la prévention de la PE, en association avec la supplémentation médicamenteuse en acide folique (57).

Néanmoins, cette étude a vu le jour récemment et n'est pas suffisante pour affirmer cette hypothèse. D'autres travaux sont nécessaires pour confirmer ces dires. Ils permettraient aussi d'identifier les catégories de femmes où cette supplémentaire serait la plus bénéfique (57).

5) Autres moyens préventifs

Au vu de la physiopathologie de la PE, pendant plusieurs années, d'autres traitements et mesures préventifs ont également été étudiés :

- Le NO, en entraînant une vasodilatation et en empêchant l'agrégation plaquettaire. Il serait bénéfique sur la PA. Différentes études ont été conduites sur le NO et un de ses précurseurs la L-arginine (associée à un antioxydant). Ils ne permettraient pas de diminuer le risque de PE et serait même responsable d'effets indésirables. Il n'est aujourd'hui pas recommandé dans la prophylaxie de la PE. D'autres études doivent être conduites (125)(126).

- La progestérone, en favorisant la vasodilatation et limitant la vasoconstriction. Les résultats n'ont pas montré de résultats significatifs sur la survenue de la pathologie. Elle ne présente donc aucun intérêt et n'est pas recommandée (126).
- Les oligo-éléments comme le zinc et le magnésium. La supplémentation en ces substances n'ont montré aucun bénéfice dans la prévention de la PE (40)(125).
- L'activité physique. Elle permet de réduire les risques cardiovasculaires. Ainsi, l'activité physique modérée a été étudiée dans la prévention du risque de PE mais ne présente aucun intérêt (125)(126).
- Le repos. Une étude de mauvaise qualité a été menée sur le repos dans la réduction du risque de PE. Bien que les résultats soient significatifs, elle est insuffisante pour recommander le repos quotidien dans la prophylaxie de la maladie (125)(126), même s'il est important chez la femme enceinte.
- L'ail. En diminuant la PA, le SO et en inhibant l'agrégation plaquettaire, il permettrait de diminuer le risque de PE. Cependant, l'étude dirigée n'a montré aucune efficacité. Aucune recommandation n'a été établie à ce sujet (40)(125).

Le peu d'études menées sur ces différentes mesures préventives sont insuffisantes pour établir des recommandations sur la prophylaxie de la PE. D'autres investigations sont nécessaires pour envisager leur utilisation.

CONCLUSION

La prééclampsie demeure l'une des principales pathologies gravidiques responsable de mortalité et morbidité maternelles. Définie par une HTA et la présence de protéines dans les urines, elle est à l'origine de nombreuses complications viscérales maternelles. A risque également pour le fœtus, elle est responsable de nombreuses naissances prématurées. Malgré les importantes avancées en terme de physiopathologie, le seul traitement curatif reste l'arrêt de la grossesse avec l'accouchement et la délivrance placentaire. De nos jours, si une attitude expectative est envisageable pour le bien de la maman et/ou du fœtus, le contrôle de la pression artérielle, la surveillance des signes de complications maternelles et fœtales et un éventuel traitement symptomatique sont les seules prises en charge à suivre. Cependant, différentes études récentes, notamment sur le récepteur soluble sFlt-1, montrent la possibilité d'un éventuel dépistage et d'une prise en charge anticipée. Certaines molécules permettraient d'agir en amont, avant la déclaration de la pathologie. Elles limiteraient la sévérité de la prééclampsie. Néanmoins, d'autres travaux sont nécessaires pour établir de nouvelles recommandations à ce sujet. Le suivi en post-partum est primordial à cause du risque cardiovasculaire et rénal à long terme pour la mère. En raison du risque de récurrence, la prévention est un élément à prendre en compte dans le désir d'une autre grossesse.

Comme le montre l'étude de deux cas cliniques, la gravité de la prééclampsie et le risque d'une aggravation rapide soulignent l'importance d'une surveillance stricte de la grossesse. Le pharmacien a un rôle à jouer dans ce suivi. Il doit rappeler à la femme enceinte la nécessité des consultations gynécologiques mensuelles avec une prise de pression artérielle et une analyse d'urine systématique. En connaissant au mieux cette pathologie, il peut être vigilant à toutes demandes de la future maman pouvant être en rapport avec un signe de prééclampsie. Dans ce cas, il doit l'orienter le plus rapidement possible vers son médecin traitant ou son gynécologue pour une prise en charge rapide. En cas de désir d'une autre grossesse pour une patiente avec antécédent de prééclampsie, il peut insister sur la nécessité d'une consultation pré-conceptionnelle pour préparer au mieux cette nouvelle grossesse. Mais, aujourd'hui, comment le pharmacien peut-il améliorer son rôle dans la prise en charge de la prééclampsie ?

Bibliographie

1. Delaroche L, Patrat C. Fécondation dans l'espèce humaine. EMC - Obstétrique. juill 2012;7(3):1-9.
2. Fécondation [Internet]. [cité 17 avr 2016]. Disponible sur: www.embryology.ch
3. L'ovulation [Internet]. [cité 17 avr 2016]. Disponible sur: www.embryology.ch
4. La fécondation s'achève. La formation du zygote [Internet]. [cité 17 avr 2016]. Disponible sur: www.embryology.ch
5. Aménorrhée. In: Wikipédia [Internet]. 2016 [cité 18 mai 2016]. Disponible sur: www.wikipedia.org
6. Robin G, Catteau-Jonard S. Chapitre 6 - Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel. In: Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique. Paris: Elsevier Masson; 2012. p. 63-79.
7. La première semaine de développement [Internet]. [cité 17 avr 2016]. Disponible sur: www.poly-prepas.com
8. Les divisions de segmentation qui aboutissent à la morula [Internet]. [cité 17 avr 2016]. Disponible sur: www.embryology.ch
9. La formation du blastocyste [Internet]. [cité 22 mai 2016]. Disponible sur: www.embryology.ch
10. Encha-Razavi F, Escudier E. Embryologie. EMC - Obstétrique. janv 2010;5(3):1-30.
11. Chakroun N. Première et deuxième semaines du développement embryonnaire [Internet]. Disponible sur: www.dematice.org
12. La migration de l'embryon le long des trompes [Internet]. [cité 22 mai 2016]. Disponible sur: www.embryology.ch
13. L'éclosion du blastocyste (Hatching) [Internet]. [cité 22 mai 2016]. Disponible sur: www.embryology.ch
14. Première semaine du développement embryonnaire [Internet]. [cité 5 févr 2017]. Disponible sur: www.coursmedecine.com
15. Etapes de l'implantation [Internet]. [cité 17 avr 2016]. Disponible sur: www.embryology.ch
16. Embryologie Humaine [Internet]. [cité 17 avr 2016]. Disponible sur: www.cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr
17. Transmission de la vie, maîtrise de la reproduction [Internet]. [cité 5 févr 2017].

Disponible sur: www.bio-top.net

18. Embryologie humaine descriptive [Internet]. [cité 5 févr 2017]. Disponible sur: www.db-gersite.com
19. Quatrième semaine de développement [Internet]. 2014 [cité 26 mai 2016]. Disponible sur: www.campus.cerimes.fr
20. Période foetale [Internet]. [cité 26 mai 2016]. Disponible sur: www.embryology.ch
21. Berveiller P. Physiologie de la croissance fœtale. EMC - Gynécologie-Obstétrique. janv 2015;10(1).
22. Nizard J, Ville Y. Physiologie foetale. EMC - Obstétrique. 01/01;
23. Etape de la grossesse : la formation du bébé [Internet]. [cité 5 févr 2017]. Disponible sur: www.papealiounedia.com
24. L'Herminé-Coulomb A. Examen du placenta. EMC - Gynécologie-Obstétrique. août 2005;2(3):242-60.
25. Fournier T, Tsatsaris V. Développement du placenta humain et physiopathologie de la prééclampsie. Lett Gynécologue. nov 2008;(336).
26. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Gil S, Tsatsaris V. Le placenta humain. EMC - Obstétrique. 4 mars 2015;10(2):1-18.
27. Comité éditorial pédagogique de l'UVMaF. Le placenta : anatomie et physiologie [Internet]. 2010 2011 [cité 26 mai 2016]. Disponible sur: www.campus.cerimes.fr
28. Mise en place des villosités placentaires [Internet]. [cité 17 avr 2016]. Disponible sur: www.embryology.ch
29. Alsat E, Evain-Brion D. Le placenta humain : neuf mois d'une intense activité encore méconnue. Médecine Thérapeutique Pédiatrie. 21 janv 1999;1(6):509-16.
30. La circulation placentaire [Internet]. [cité 17 avr 2016]. Disponible sur: www.embryology.ch
31. La procréation [Internet]. [cité 5 févr 2017]. Disponible sur: www.svt.ghediri.com
32. Physiologie placentaire [Internet]. [cité 17 avr 2016]. Disponible sur: www.embryology.ch
33. Comité éditorial pédagogique de l'UVMaF. Modifications physiologiques de la grossesse [Internet]. 2011 janv 3 [cité 13 juill 2016]. Disponible sur: www.campus.cerimes.fr
34. Fournié A, Laffitte A, Parant O, Ko-Kivok-Yun P. Modifications de l'organisme maternel au cours de la grossesse. EMC - Gynécologie-Obstétrique. 1999;1-8.
35. Bruyère M. Chapitre 1 - Modifications physiologiques de la femme enceinte. In: Pathologies maternelles et grossesse. Elsevier Masson. Paris; 2014. p. 1-16.

36. Jallades L, Dupuis O, Magaud J-P. Hémogramme et grossesse. *Rev Francoph Lab.* 2010;2010(421):33-42.
37. Boyer-Neumann C. Hématologie physiologique de la grossesse. *Rev Francoph Lab.* février 2012;2012(439, Part 2):16-8.
38. Raphael V, Levasseur J. Éclampsie. *EMC - Médecine Urgence.* 18 mai 2007;
39. Pré-éclampsie [Internet]. [cité 13 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr>
40. Dubar G, Rackelboom T, Tsatsaris V, Mignon A. Prééclampsie. Éclampsie. *EMC - Anesth-Réanimation.* juill 2012;9(2):1-18.
41. Berkane N. Chapitre 1 - Définitions et conséquences des hypertensions artérielles de la grossesse. In: *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 1-10.
42. Berkane N. Définitions et conséquences des hypertensions artérielles de la grossesse. *Ann Fr Anesth Réanimation.* mars 2010;29(3):e1-6.
43. Fauvel J-P. Hypertensions et grossesse : aspects épidémiologiques, définition. *Presse Médicale.* juill 2016;
44. N. Sananes, A. Gaudineau, C.-Y. Akladios, L. Lecointre, B. Langer. Hypertension artérielle et grossesse. *EMC - Gynécologie-Obstétrique.* janv 2016;11(1):1-14.
45. Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin J-M, Denolle T, Fauvel J-P, Plu-Bureau G, et al. Hypertension artérielle et grossesse. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *Presse Médicale.* 2016;1-15.
46. Goffinet F. Chapitre 2 - Épidémiologie. In: *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 11-21.
47. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Physiopathologie de la pré-éclampsie. *Presse Médicale.* juillet 2016;45(7-8, Part 1):631-7.
48. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Chapitre 3 - Physiopathologie de la prééclampsie. In: *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 22-33.
49. Guerby P, Vidal F, Garoby-Salom S, Vayssiere C, Salvayre R, Parant O, et al. Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la pré-éclampsie : mise au point. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 17 nov 2015;43(11):751-6.
50. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium: The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease. *Circulation.* 21 juin 2011;123(24):2856-69.

51. Challier J-C, Uzan S. Le placenta humain et ses pathologies: l'oxygène en question. *MS Médecine Sci.* 2003;19(11):1111–1120.
52. Jauniaux E, Burton GJ. Le rôle du stress oxydant dans les pathologies placentaires de la grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.*
53. Lecarpentier E, Tsatsaris V. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia. *Ann Endocrinol.* juin 2016;77(2):97-100.
54. Gouny-Doridot L. Rôle du facteur de transcription STOX1 dans la physiopathologie de la prééclampsie: apport d'un modèle cellulaire et d'un modèle murin de transgénèse additive. Université René Descartes-Paris V; 2013.
55. Bakacak M, Serin S, Ercan O, Köstü B, Avci F, Kılınc M, et al. Comparison of Vitamin D levels in cases with preeclampsia, eclampsia and healthy pregnant women. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):16280-6.
56. Benachi A, Cordier A-G, Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Vitamine D et grossesse. *Presse Médicale.* oct 2013;42(10):1377-82.
57. Wang Y, Zhao N, Qiu J, He X, Zhou M, Cui H, et al. Folic acid supplementation and dietary folate intake, and risk of preeclampsia. *Eur J Clin Nutr.* oct 2015;69(10):1145-50.
58. Merviel P, Touzart L, Deslandes V, Delmas M, Coicaud M, Gondry J. Facteurs de risque de la prééclampsie en cas de grossesse unique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2008;37(5):477-82.
59. Brochot C. Fréquence de la thrombophilie chez les patientes prééclamptiques et particularités cliniques. Etude rétrospective sur une série continue de 397 patientes. Université du droit et de la santé Lille II; 2008.
60. Dinkel L. Carence en vitamine D et risque de prééclampsie : existe-t-il un lien ? *Vocat Sage-Femme.* nov 2015;14(117):37-40.
61. Skjaerven R. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ.* 15 oct 2005;331(7521):877-0.
62. Orphanet: Môle hydatiforme [Internet]. [cité 13 sept 2016]. Disponible sur: www.orpha.net
63. Gallot D, Sapin V. Marqueurs biologiques de la prééclampsie. *EMC - Biol Médicale.* sept 2012;7(3):1-7.
64. Bersinger NA, Baumann MU. Serum markers for pre-eclampsia: An update on the analytes to be determined in the first, second, and third trimester. *Immuno-Anal Biol Spéc.* avril 2009;24(2):58-68.

65. Bejjani L, Nedellec S, Taïeb J, Thervet E, Benachi A. Rapport protéinurie/créatininurie : quelle place dans le diagnostic de la pré-éclampsie ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* nov 2015;44(9):795-801.
66. Trably C, Rudigoz R-C, Dubernard G, Huissoud C. Les troubles biologiques au cours des états pré-éclamptiques: aspects physiopathologiques et cliniques. *Rev Francoph Lab.* 2010;2010(421):43–50.
67. Marcq G, Beaugrand Dubart L, Tournoy A, Subtil D, Deruelle P. Intérêt du dosage des d-dimères comme marqueurs de sévérité en cas de prééclampsie. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* juin 2014;42(6):393-8.
68. Geyl C, Clouqueur E, Lambert J, Subtil D, Debarge V, Deruelle P. Liens entre prééclampsie et retard de croissance intra-utérin. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avril 2014;42(4):229-33.
69. Lecarpentier E, Haddad B, Goffinet F, Tsatsaris V. Moyens thérapeutiques de la prise en charge de la pré-éclampsie. *Presse Médicale.* juillet 2016;45(7–8, Part 1):638-45.
70. Winer N, Branger B. Chapitre 8 - Prise en charge de la prééclampsie dans un réseau de périnatalité. In: *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 88-94.
71. Deloison B, Millischer A-E, Salomon L-J. IRM placentaire : physiologie et pathologie. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* juin 2013;41(6):394-403.
72. Collinet P, Jourdain M. Le HELLP syndrome. *Réanimation.* sept 2007;16(5):386-92.
73. Medhioub Kaaniche F, Chaari A, Turki O, Rgaieg K, Baccouch N, Zekri M, et al. Actualité sur le syndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets). *Rev Médecine Interne.* juin 2016;37(6):406-11.
74. Collange O, Launoy A, Kopf-Pottecher A, Dietemann J-L, Pottecher T. Chapitre 12 - Éclampsie. In: *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 141-55.
75. Bohec C, Collet M. Chapitre 16 - Hématome rétroplacentaire. In: *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 195-204.
76. Rolin A. L'hypertension artérielle chez la femme enceinte. Université de Lille II - Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques; 2011.
77. Ducloy-Bouthors A-S. Chapitre 17 - Hémostase et prééclampsie. In: *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 205-36.
78. Zupan-Simunek V. Chapitre 18 - Pronostic des nouveau-nés de mère prééclamptique. In: *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie.* Paris: Elsevier Masson; 2009. p.

237-46.

79. Diemunsch P, Langer B, Noll E. Chapitre 9 - Principes généraux de la prise en charge hospitalière de la prééclampsie. In: Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie. Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 95-111.
80. Pillon F, Michiels Y, Faure S. Prise en charge de l'hypertension artérielle. Actual Pharm. janv 2014;(532).
81. Serreau R. Chapitre 7 - Médicaments utilisés dans la prise en charge de la prééclampsie Pharmacologie et risques fœtaux. In: Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie. Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 67-87.
82. Chillon J-M. Hypertension artérielle. 2012.
83. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 6 nov 2016]. Disponible sur: lecrat.fr
84. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments. Paris: Maloine; 2014.
85. Pharmacomédicale.org [Internet]. [cité 9 nov 2016]. Disponible sur: www.pharmacomedicale.org
86. Carles G, Helou J, Dallah F, Ibrahim N, Alassas N, Youssef M. Utilisation de l'urapidil injectable dans l'hypertension gravidique et la prééclampsie. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 20 oct 2012;41(7):645-9.
87. Pharmacorama [Internet]. [cité 10 nov 2016]. Disponible sur: www.pharmacorama.com
88. Winer N, Tsasaris V. État des connaissances : prise en charge thérapeutique de la prééclampsie. Rev Sage-Femme. mars 2008;7(1):27-37.
89. Trabold F, Tazarourte K. Chapitre 11 - Prise en charge pré- et interhospitalière des formes graves de prééclampsie. In: Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie. Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 133-40.
90. Haddad B, Beaufile M, Bavoux F. Prise en charge de la prééclampsie. EMC - Obstétrique. janv 2006;1(3):1-14.
91. Saizou C, Sachs P, Benhayoun M, Beaufile F. Corticothérapie anténatale : bénéfices et risques. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. février 2005;34(1):111-7.
92. Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, Lucot J-P, Subtil D, Puech F. Le HELLP syndrome : diagnostic et prise en charge thérapeutique. Gynécologie Obstétrique Fertil. février 2006;34(2):94-100.
93. Beucher G, Simonet T, Dreyfus M. Prise en charge du HELLP syndrome.

Gynécologie Obstétrique Fertil. déc 2008;36(12):1175-90.

94. Ducarme G, Bernuau J, Luton D. Chapitre 15 - Foie et prééclampsie. In: Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie. Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 181-94.
95. Kayem G, Mandelbrot L, Haddad B. Utilisation du sulfate de magnésium en obstétrique. Gynécologie Obstétrique Fertil. oct 2012;40(10):605-13.
96. Azria E, Tsatsaris V, Goffinet F, Kayem G, Mignon A, Cabrol D. Le sulfate de magnésium en obstétrique : données actuelles. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 3 sept 2008;33(6-C1):510-7.
97. LaMarca B. IL-6-induced pathophysiology during pre-eclampsia: potential therapeutic role for magnesium sulfate? Int J Interferon Cytokine Mediat Res. juill 2011;59.
98. Marret S, Ancel P-Y. Protection cérébrale de l'enfant né prématuré par le sulfate de magnésium. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. décembre 2016;45(10):1418-33.
99. Bourret B, Compère V, Torre S, Azhougagh K, Provost D, Rachet B, et al. Évaluation de l'utilisation du sulfate de magnésium dans la prévention secondaire de l'éclampsie : étude rétrospective sur 39 cas. Ann Fr Anesth Réanimation. décembre 2012;31(12):933-6.
100. Naeimi A, Rieu M, Le Guen F, Marpeau L. Sulfate de magnésium en prévention de l'éclampsie. À propos de 105 cas. Gynécologie Obstétrique Fertil. mai 2014;42(5):322-4.
101. Beucher G, Dreyfus M. Pour l'utilisation du sulfate de magnésium dans la prévention de la crise d'éclampsie en cas de prééclampsie. Gynécologie Obstétrique Fertil. févr 2010;38(2):155-8.
102. Marret S. Le sulfate de magnésium : une avancée dans le domaine de la protection cérébrale de l'enfant né prématuré. Gynécologie Obstétrique Fertil. févr 2010;38(2):81-2.
103. Cluver CA, Walker SP, Mol BW, Theron GB, Hall DR, Hiscock R, et al. Double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of esomeprazole to treat early onset pre-eclampsia (PIE Trial): a study protocol. BMJ Open. 2015;5(10):e008211.
104. Chillon J-M. Diabète. 2013.
105. eVIDAL [Internet]. [cité 6 févr 2017]. Disponible sur: www.evidal.f
106. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Tuohey L, Parry LJ, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. Am J Obstet Gynecol. mars 2016;214(3):356.e1-356.e15.
107. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Hastie R, Cannon P, Kaitu'u-Lino TJ. Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary

trophoblast cells and placenta. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:117.

108. Li H, Ohta H, Tahara Y, Nakamura S, Taguchi K, Nakagawa M, et al. Artificial oxygen carriers rescue placental hypoxia and improve fetal development in the rat pre-eclampsia model. *Sci Rep*. 16 oct 2015;5:15271.

109. Beucher G, Simonet T, Dreyfus M. Chapitre 20 - Devenir à court terme des patientes ayant développé une prééclampsie sévère. In: *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie*. Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 259-69.

110. Sabbah-Briffaut E, Bourzoufi K, Fourrier F, Subtil D, Houfflin-Debargue V, Deruelle P. Morbidité et mortalité des patientes ayant eu une prééclampsie ou un hellp syndrome transférées en réanimation. *Presse Médicale*. juin 2009;38(6):872-80.

111. Liabeuf S. *Les médicaments de l'hémostase*. 2012.

112. CNGOF 2015 - Mises à jour en gynécologie et obstétrique - 2015 - RPC - Post-partum [Internet]. [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: www.cngof.fr

113. Prévention des accidents thrombo-emboliques en obstétrique. In: *Pratique de l'accouchement (5e édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2011. p. xxv-xxviii.

114. Chauleur C, Raia T, Gris J-C. Thromboprophylaxie pendant la grossesse et le post-partum. *Presse Médicale*. sept 2013;42(9, Part 1):1251-8.

115. Hugon-Rodin J, Plu-Bureau G. Hypertension et grossesse. Le post-partum. *Presse Médicale*. juillet 2016;45(7-8, Part 1):651-8.

116. Pourrat O, Pierre F. Chapitre 21 - Pronostic obstétrical, rénal et vasculaire à long terme dans les suites de la prééclampsie. In: *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie*. Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 270-80.

117. Pourrat O, Pierre F. La consultation médicale après une pré-éclampsie : pourquoi ? Pour qui ? Quand ? Comment ? Pour trouver quoi ? *Rev Médecine Interne*. nov 2010;31(11):766-71.

118. Doret M. Modalités de la consultation postnatale et spécificités en cas de pathologie de la grossesse : recommandations pour la pratique clinique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2015;44(10):1118-26.

119. Mounier-Vehier C, Madika A-L, Boudghène-Stambouli F, Ledieu G, Delsart P, Tsatsaris V. Hypertensions artérielles de la grossesse et devenir maternel. *Presse Médicale*. juill 2016;

120. Beaufils M. Pré-éclampsie et risque cardiovasculaire ultérieur. *Rev Médecine Interne*. juin 2011;32:S36-40.

121. Calicchio R, Buffat C, Vaiman D, Miralles F. Dysfonction endothéliale : rôle dans le

syndrome maternel de la prééclampsie et conséquences à long terme pour le système cardiovasculaire. *Ann Cardiol Angéiologie*. juin 2013;62(3):215-20.

122. Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi SA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 15 mars 2014;101(4):579-86.

123. Cormick G, Betrán AP, Ciapponi A, Hall DR, Hofmeyr GJ. Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Reprod Health*. 18 juill 2016;13.

124. Lemonnier M, Beucher G, Morello R, Herlicoviez M, Dreyfus M, Benoist G. Avenir obstétrical après une première grossesse compliquée d'une prééclampsie sévère avec accouchement avant 34 SA. *Rev Sage-Femme*. sept 2013;12(4):153-62.

125. Deruelle P, Girard J-M, Coutty N, Subtil D. Chapitre 6 - Prévention de la prééclampsie. In: *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie*. Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 57-66.

126. Ghesquière L, Clouqueur E, Garabedian C, Tsatsaris V, Houfflin-Debarge V. Peut-on prévenir la pré-éclampsie ? *Presse Médicale*. avr 2016;45(4):403-13.

Prise en charge et suivi de la prééclampsie

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2017

Mots clés :

Grossesse ; Prééclampsie ; Antihypertenseur ; Sulfate de magnésium ; Surveillance ; Suivi ;
Prévention

Résumé :

La prééclampsie est une pathologie gravidique d'origine placentaire. Elle touche moins de 5% des grossesses. Elle est définie par une HTA et la présence de protéines dans les urines, après vingt semaines d'aménorrhée. Le dysfonctionnement placentaire, entraîné par un défaut d'invasion trophoblastique des artères spiralées utérines, est responsable d'un relargage de substances dans la circulation maternelle qui endommagent l'endothélium vasculaire de la mère. Le seul traitement curatif est l'arrêt de la grossesse avec l'accouchement et la délivrance du placenta. Cependant, quand le maintien de la grossesse est possible, un traitement symptomatique par antihypertenseur est parfois nécessaire. En raison du risque rapide de graves complications maternelles (HELLP syndrome, éclampsie, hématome rétroplacentaire...) et fœtales (RCIU, prématurité, MFIU...), une étroite surveillance est impérative dans la prise en charge de la pathologie. Le sulfate de magnésium permet de prévenir la crise d'éclampsie. Responsable de complications cardiovasculaires et rénales maternelles à long terme, un suivi est indispensable en post-partum. A risque de récurrence, une nouvelle grossesse doit être préparée au mieux avec la mise en place de mesures préventives dont un traitement par aspirine. A l'heure actuelle, grâce aux nouvelles avancées dans la physiopathologie de la prééclampsie, des études sont menées pour trouver de nouvelles perspectives de traitement et de nouvelles mesures préventives. Le pharmacien en tant que professionnel de santé a un rôle à jouer dans la prévention de cette pathologie. Il doit s'assurer d'un bon suivi de la grossesse de ses patientes enceintes (consultations gynécologiques, prises de pression artérielle, analyses d'urine...). Il doit également être vigilant à toutes demandes de la future maman pouvant être en rapport avec un signe de prééclampsie et l'orienter le plus rapidement possible vers son médecin traitant ou son gynécologue. Il doit encourager ses patientes avec antécédent de prééclampsie à une bonne préparation de leur(s) grossesse(s) à venir.

Jury :

Président : Mme LIABEUF Sophie

Membres : Mlle DESPREZ Amandine & Mme VAN VYNCKT Edwige