



HAL
open science

Histoire de la compréhension et de la prise en charge de l'éclampsie et de la pré-éclampsie

Mélanie Hermant

► **To cite this version:**

Mélanie Hermant. Histoire de la compréhension et de la prise en charge de l'éclampsie et de la pré-éclampsie. Gynécologie et obstétrique. 2018. dumas-02284381

HAL Id: dumas-02284381

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02284381>

Submitted on 11 Sep 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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ECOLE DE SAGES-FEMMES D'AMIENS
ANNEE 2018

Mélanie HERMANT

Histoire de la compréhension et de la prise en charge de l'éclampsie

MEMOIRE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE SAGE-FEMME

Remerciements

Aux sages-femmes enseignantes et à Isabelle Masson, pour leur accompagnement, tout au long de ces années, vers le métier de sage-femme.

A Marie-Agnès Poulain, directrice de l'école de sages-femmes d'Amiens, pour son dévouement envers ses élèves.

Au Dr Janick Ricard, directeur de ce mémoire.

A ma famille, mon conjoint, pour leur soutien indéfectible.

Introduction.....	3
1. L'ECLAMPSIE ET LA PRE-ECLAMPSIE AUJOURD'HUI	4
1.1. Description.....	4
1.2. Facteurs de risque.....	5
1.3. Complications.....	5
1.4. Causes	6
1.5. Prise en charge	7
1.5.1. En prénatal.....	7
1.5.2. Critères d'extractions.....	8
1.5.3. Traitements	9
1.5.4. En post-partum.....	9
2. TEMPS HISTORIQUES DE L'ANTIQUITE AU MOYEN AGE LA MEDECINE ANTIQUE.....	10
2.1. La médecine antique.....	10
2.2. Les affections féminines.....	11
2.3. Le Moyen-Age	12
3. RENAISSANCE : PREMIERE DESCRIPTION PAR MAURICEAU.....	12
3.1. Conception de la maladie	12
3.2. Traitements.....	14
4. XVIII^e SIECLE : NAISSANCE DU MOT ECLAMPSIE.....	16
4.1. Le siècle de la classification.....	16
4.2. Les spasmes toniques, cloniques, partiels et/ou généraux.....	16
4.3. Les convulsions.....	16
4.4. L'éclampsie.....	17
4.5. L'épilepsie.....	18
5. XIX^e SIECLE : ALBUMINURIE ET HYPERTENSION ARTERIELLE	19
5.1. Evolutions de la conception.....	19
5.2. Traitements.....	26
5.2.1. Traitements préventifs	26
5.2.2. Traitement curatif	28
6. ANNEES 1900-1920 : BAR ET COMMANDEUR	30
6.1. Différentes théories des années 1900 -1920.....	30
6.1.1. Rôle de l'hypertension artérielle.....	30
6.1.2. Névrose	31
6.1.3. Origine microbienne :	31
6.1.4. Toxémie : auto intoxication	31
6.1.5. La théorie rénale	34
6.2. Les traitements proposés.....	35
6.2.1. Traitement prophylactique.....	36
6.2.2. Traitement médical	36
6.2.3. Traitement obstétrical	39
6.2.4. Conduites à tenir :	40

7. DES ANNEES 1930 A LA FIN DU XXE SIECLE	40
7.1. Les découvertes médicales affinent les théories	40
7.1.1. Pré-éclampsie ou hypertension artérielle préexistante ?.....	40
7.1.2. Œdèmes : perte ou excès de sel ?.....	41
7.1.3. Anatomico-pathologie et hématologie.....	42
7.1.4. Immunologie et prostaglandines.....	43
7.2. Evolutions des traitements	43
7.2.1. Traitements préventifs	43
7.2.2. Traitements curatifs	44
8. XXI^e SIECLE ET RECHERCHES A VENIR	45
8.1. Evolution de la compréhension.....	45
8.2. Traitements.....	47
Conclusion	49
Références Bibliographiques.....	50
Annexes	57
Glossaire.....	58

INTRODUCTION

Le mot éclampsie provient du grec *eklampein* qui signifie « faire explosion ».

L'éclampsie est une affection grave survenant généralement en fin de grossesse, caractérisée par des convulsions associées à une hypertension artérielle [1]. Cette affection débute par une hypertension artérielle, une protéinurie et des œdèmes qui constituent la pré-éclampsie souvent annoncée par l'aggravation de ces signes ainsi que par l'apparition de signes fonctionnels caractéristiques : les céphalées, les acouphènes, les phosphènes, les douleurs épigastriques en barre et l'oligurie.

Une étude de l'INSERM [2], l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, rapporte que la pré-éclampsie est responsable d'un tiers des naissances de grands prématurés en France, elle constitue la deuxième cause de mortalité maternelle et la principale cause de retard de croissance intra utérin. D'où l'importance des enjeux des recherches dont les objectifs tendent à améliorer les techniques de dépistage et la prise en charge. En effet, c'est grâce à l'avancée de la biologie puis à la découverte de la pression artérielle que l'albuminurie et l'hypertension artérielle ont été associées à l'éclampsie et ont permis de dépister la maladie au stade de pré-éclampsie, avant la survenue de complications potentiellement fatales. Les travaux sur la pharmacologie des antihypertenseurs ont permis de mettre au point des thérapeutiques limitant les complications dues à l'élévation de la pression artérielle mais aucun traitement ne permet, à l'heure actuelle, la guérison de l'éclampsie et la pré-éclampsie.

Seul l'accouchement permet de mettre un terme à la maladie et constitue tout l'enjeu de la prise en charge : la surveillance rapprochée de la pression artérielle, de l'albuminurie, de la biologie et des signes fonctionnels nous permet d'apprécier le risque de survenue de complications et nous autorise à différer l'accouchement pour limiter la prématurité d'un enfant déjà fragilisé par un retard de croissance intra utérin.

Par l'étude des ouvrages scientifiques que l'Histoire nous a laissé, nous verrons que l'éclampsie est étudiée depuis presque quatre siècles, le développement de la science et de la médecine a permis de mieux comprendre la maladie, de la dépister au stade précoce de pré-éclampsie, de surveiller son évolution et de faire naître l'enfant dans des conditions plus sûres. Au fil du temps, de nombreuses théories furent envisagées, de nombreuses thérapeutiques expérimentées afin de parvenir à la conception contemporaine que nous avons actuellement de la maladie et à sa prise en charge. Toutefois des recherches sont poursuivies laissant espérer de nouvelles avancées.

La complexité de la médecine actuelle, la facilité du recours à la biologie et aux examens paracliniques peuvent nous faire oublier la pratique de la clinique pure. De plus, les recommandations des autorités médicales et les protocoles ont tendance à nous habituer à un exercice professionnel uniforme et automatique en risquant d'effacer la réflexion sur la raison de nos gestes. Il est alors essentiel de se pencher sur l'Histoire pour tenter de mieux comprendre le cheminement qui nous amène à notre conception actuelle d'une maladie complexe et toujours partiellement inconnue que sont la pré-éclampsie et l'éclampsie et replacer la clinique au centre de notre profession.

1. L'ECLAMPSIE ET LA PRE-ECLAMPSIE AUJOURD'HUI

1.1. Description

L'éclampsie est une maladie de la grossesse, compliquant une pré-éclampsie, se caractérisant par des convulsions généralisées intermittentes espacées parfois par des périodes de coma et pouvant aboutir au décès. Elle intervient dans un contexte d'hypertension artérielle, d'œdèmes et d'albuminurie constituant la pré-éclampsie [2]. Les crises convulsives se déclenchent brutalement et se déroulent en quatre phases :

- La phase d'invasion, tout d'abord, avec des contractions de la face et des membres supérieurs ;
- La phase tonique qui consiste en une contracture généralisée avec une apnée ;
- La phase clonique, où interviennent les convulsions généralisées, souvent responsables d'une morsure de la langue ;
- Et enfin, la phase stertoreuse, caractérisée par un trouble de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma. La patiente ne réagit à aucun stimulus. [3]

On parle de pré-éclampsie devant l'association d'une protéinurie supérieure à 300mg/24h, ainsi que d'une hypertension artérielle, c'est-à-dire d'une pression artérielle systolique au-delà de 140 mm Hg et d'une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mm Hg. Cette élévation des chiffres tensionnels doit être apparue récemment après 20 semaines d'aménorrhée afin d'éliminer une hypertension artérielle préexistante chez la patiente. [2, 3, 4]

La pré-éclampsie est considérée comme sévère lorsque l'hypertension artérielle est sévère (pression artérielle systolique supérieure à 160mmHg et pression artérielle diastolique supérieure à 110mmHg) et/ou lorsqu'apparaît l'un des signes de gravité suivant, que l'on peut classer en trois catégories :

- Les signes neurosensoriels : les céphalées persistantes, les phosphènes, les réflexes ostéo-tendineux polycinétiques.
- Les signes de défaillance viscérale : un œdème aigu du poumon, une douleur épigastrique en barre, une oligurie inférieure à 500ml/24h, une créatinine sérique supérieure à 100µmol/l.
- Les signes fœtaux : un retard de croissance intra utérin sévère, un oligoamnios. [5, 6]

1.2. Facteurs de risque

Le principal facteur de risque identifié est la primiparité, présente dans 70 à 75% des cas. En effet, il est établi depuis longtemps que la pré-éclampsie/éclampsie est une maladie de la première grossesse. Les recherches expliquent cela par un défaut d'adaptation immunologique de l'organisme de la mère aux antigènes du père, c'est ainsi que lorsque cette maladie se déclenche chez une multipare, on retrouve dans la plupart des cas un changement de partenaire. De plus, de par ses symptômes et les risques de troubles de la coagulation, les patientes atteintes de maladies sous-jacentes telles qu'une hypertension artérielle chronique, une pathologie rénale ou une maladie auto-immune sont plus à risque de déclencher une pré-éclampsie/éclampsie. De même en cas de diabète et d'obésité.

La notion d'antécédents est également importante, on retrouve cette complication en cas d'antécédents familiaux et personnels de pré-éclampsie/éclampsie.

D'autres facteurs de risque ont été mis en évidence :

- Une grossesse multiple,
- L'âge (inférieur à 18 ans ou supérieur à 40 ans),
- Un syndrome des ovaires polykystiques [2].

1.3. Complications

Outre l'éclampsie, la pré-éclampsie peut se compliquer, dans 10% des cas, d'une hémorragie cérébrale, d'une insuffisance rénale, d'un décollement placentaire ou d'un syndrome HELLP (Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count) [2].

Le décollement placentaire entraîne une hémorragie maternelle et, à défaut d'un accouchement immédiat, le décès du fœtus.

Le HELLP syndrome est caractérisé par l'association d'une hémolyse, d'une cytolyse hépatique et d'une thrombopénie. Il peut lui-même se compliquer d'altérations hépatiques notamment la rupture hépatique et l'hématome hépatique sous capsulaire. De plus, le risque hémorragique est augmenté à cause de la thrombopénie. La physiopathologie exacte est encore mal connue et

sujette à controverses. Le tableau clinique est incomplet dans de nombreux cas et ce syndrome peut également survenir de novo, en dehors de tout contexte de pré-éclampsie [7].

En ce qui concerne le fœtus, la pré-éclampsie peut être responsable d'un retard de croissance intra utérin de sévérité variable pouvant aboutir à la mort fœtale intra utérine. [6] En effet, la dégradation des échanges foeto-maternels, mise en évidence par une augmentation des résistances lors de la surveillance des dopplers ombilicaux (flux nul ou *reverse flow*) entraînent une hypoxie et également une diminution ou un arrêt de production de liquide amniotique (oligoamnios ou anamnios) qui à terme, mettent en jeu la vie de l'enfant.

1.4. Causes

De nombreuses avancées nous ont permis de mieux connaître cette maladie d'origine multifactorielle, notamment depuis les années 2000 mais la physiopathologie de la pré-éclampsie et de l'éclampsie est encore mal connue. En effet, nous savons qu'il s'agit d'un dysfonctionnement du placenta ne permettant pas un flux sanguin suffisant pour le développement optimal de l'enfant et libérant des débris dans le sang maternel.

Lors du développement normal du placenta, les artères utérines spiralées de l'endomètre sont envahies et transformées par le trophoblaste, elles perdent ensuite leur capacité de vasoconstriction ce qui est nécessaire pour des échanges foeto-maternels de bonne qualité [8].

Ce processus d'implantation est perturbé dans la pré-éclampsie, l'interaction entre le trophoblaste et les artères spiralées devient insuffisante et l'insertion placentaire est alors trop superficielle. De plus, il existe un défaut de transformation des artères, les artères spiralées gardent leur capacité de vasoconstriction, les thromboses sont fréquentes et des lésions d'athérose apparaissent : la paroi des vaisseaux se nécrose, avec apparition d'œdème, avec diminution du diamètre de la lumière puis des macrophages puis des lymphocytes T infiltrent la paroi [9]. Cet ensemble d'évènements entraîne un défaut de perfusion des chambres intervillieuses entraînant lui-même une hypoxie chronique des tissus placentaires mais également une mauvaise perfusion fœtale [8]. De cette hypoxie placentaire va résulter la libération de substances toxiques responsables de l'hypertension artérielle et d'une défaillance multiviscérale. Ce défaut de perfusion auquel s'ajoute un état d'hyperinflammation retrouvé dans la plupart des cas d'éclampsie participe à la formation des lésions histologiques placentaires telles que des lésions d'infarctus, d'hypoxie/ischémie villositaire mais également parfois villite chronique [10]. De plus, les lésions placentaires libèrent dans le sang maternel, des débris et des cellules fœtales, ce phénomène s'accroît au fil de la grossesse et provoquerait

les troubles de la coagulation ainsi que la libération de substances pro inflammatoires retrouvées chez la mère [2].

D'autres facteurs peuvent être impliqués dans le processus d'implantation défectueux de la pré-éclampsie, notamment le colmatage vasculaire, la réparation tissulaire maternelle ou les cellules tueuses naturelles de l'utérus (NT). L'exactitude du processus, ses différentes étapes ainsi que le rôle propre de chacun des facteurs est encore sujet à controverse [9].

Touchant majoritairement les primipares (dans 70 à 75% des cas), il a été mis en évidence qu'elle survenait chez les multipares principalement lors d'un changement de partenaire. Cela a permis de découvrir l'aspect immunologique de la maladie déclenchée notamment par l'absence d'adaptation immunitaire de la mère aux antigènes du père qui expliquerait le défaut de placentation [2].

De plus, un gène de prédisposition a été décelé, participant à 50% à l'apparition de la maladie. Il s'agit du gène STOX 1, codant pour un facteur de transcription permettant la régulation de l'expression des gènes au niveau de l'utérus et du placenta. Il semble cependant que beaucoup d'autres gènes sont également impliqués [2]. D'autres pistes restent à étudier comme le rôle de certaines anomalies du chromosome 13, ou encore la peroxydation lipidique des membranes cellulaires induite par des radicaux libres [6].

1.5. Prise en charge

1.5.1. En prénatal

Il faut dépister le plus tôt possible pour assurer une prise en charge précoce et prévenir les complications. Le dépistage passe par la prise régulière de la pression artérielle chez toutes les femmes enceintes (à chaque consultation) et par la recherche de protéinurie tous les mois. C'est à la survenue d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie que le diagnostic de pré-éclampsie est évoqué. Une albuminurie isolée et l'hypertension artérielle préexistante ou gravidique sans albuminurie isolée nécessitent une prise en charge différente. Le dépistage passe également par la recherche des signes précurseurs de pré-éclampsie : les œdèmes importants, notamment de la face, surtout s'ils sont sévères et rapides, les signes neuro-sensoriels tels que les phosphènes, les acouphènes et les céphalées persistantes.

L'administration d'aspirine à faible dose (inférieure à 100mg) chez les femmes à haut risque de pré-éclampsie a prouvé son efficacité [11,12]. Ses effets anti-plaquettaire et anti-inflammatoire permettent de limiter les conséquences du défaut de placentation notamment les thromboses, de plus l'aspirine demeure sans danger à cette dose pendant la grossesse.

En cas de pré-éclampsie avérée, la patiente doit être hospitalisée et transférée dans un établissement de niveau correspondant au terme de l'enfant afin d'établir une surveillance adaptée. Lorsque la pression artérielle systolique dépasse 160 mmHg et/ou la pression artérielle diastolique dépasse 110 mmHg, un traitement antihypertenseur doit être mis en place (la Nicardipine, parfois associée au Labétol, si besoin) [5]. La surveillance clinique et la recherche de complication s'intensifient. Le régime alimentaire n'est pas modifié, il n'y a pas d'indication au régime pauvre en sel [4].

En cas de troubles visuels persistants, il est recommandé d'effectuer un fond d'œil et une IRM, ou à défaut une TDM [5].

L'attitude expectative est acceptable tant que le terme est inférieur à 37 semaines d'aménorrhée, avec une pression artérielle maîtrisée et en l'absence de signes d'hypoxie fœtale et de dysfonction viscérale maternelle [4].

1.5.2. Critères d'extractions

L'accouchement reste, encore aujourd'hui, le seul moyen d'arrêter la pré-éclampsie, et d'éviter ses complications. Les traitements associés à la surveillance attentive permettent de prolonger la grossesse pour que l'enfant naisse à un stade de maturité meilleur pour son développement tout en intervenant avant la survenue de complications graves pour l'enfant et la mère. C'est ainsi qu'après 37 semaines d'aménorrhée, l'enfant n'est plus prématuré et la poursuite de la grossesse n'est plus souhaitée. En deçà de ce terme, l'accouchement peut être indiqué pour sauvegarde fœtale et/ou maternelle.

C'est ainsi qu'en cas de pré-éclampsie sévère, d'hypertension artérielle incontrôlable malgré les traitements, d'hématome sous capsulaire du foie, d'œdème aigu du poumon, de thrombopénie (plaquettes inférieures $150\ 000/\text{mm}^3$) ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), l'extraction doit être immédiate pour la sauvegarde maternelle. L'accouchement peut parfois être différé de 48 heures afin de permettre l'administration d'une corticothérapie permettant l'accélération de la maturation pulmonaire fœtale et ainsi améliorer le pronostic fœtal. L'évaluation se fait évidemment au cas par cas selon la rapidité d'évolution de la maladie et des conditions maternelles et fœtales. C'est le cas lors de l'apparition d'une insuffisance rénale, d'une oligurie (inférieure à 100 ml/4h), de signes d'éclampsie imminente comme les céphalées persistantes et les phosphènes, d'une douleur épigastrique en barre ou d'un HELLP syndrome [5].

L'extraction pour sauvegarde fœtale est indiquée en cas d'arrêt de croissance, d'oligo-anamnios, d'un score de Manning inférieur à 5 ou d'anomalies des dopplers (flux nul ou reverse

flow au niveau des dopplers ombilicaux ; diminution des résistances au niveau des dopplers cérébraux avec inversion des index de résistance). Dans ces cas, en fonction de son terme et de son estimation de poids, on considère que l'arrêt de la grossesse sera plus bénéfique pour l'enfant que sa prolongation. L'extraction pour sauvegarde fœtale doit se faire de façon urgente en cas d'anomalie du rythme cardiaque fœtale ou d'hématome rétro-placentaire.

1.5.3. Traitements

L'aspirine à faible dose est conseillée pour les patientes à haut risque de pré-éclampsie. Elle est efficace lorsqu'elle est prise avant 16 semaines d'aménorrhées.

Les traitements antihypertenseurs sont administrés pour maîtriser la pression artérielle et prolonger la grossesse. Il s'agit de la Nicardipine en première intention, qui peut être associée au Labétolol si elle ne permet d'abaisser la pression artérielle seule. Les diurétiques sont déconseillés.

Le sulfate de magnésium est un traitement préventif de l'éclampsie permettant de lutter contre le vasospasme cérébral. Il s'agit d'un neuroprotecteur, anticonvulsivant de choix [13]. Il est conseillé de l'administrer lorsqu'apparaissent les signes neurologiques tels que les céphalées persistantes, les réflexes ostéo-tendineux polycinétiques, les troubles de la vue ou une crise convulsive. Les contre-indications (insuffisance rénale, maladie neuromusculaire) sont bien entendu à respecter [4,5].

L'anesthésie générale et même parfois l'intubation peuvent être nécessaires en cas de convulsions subintrantes et/ou de troubles de la conscience pour arrêter les convulsions et permettre une ventilation efficace.

1.5.4. En post-partum

Une surveillance clinique rapprochée doit être mise en place pendant au minimum 48 heures. Les apports hydriques, le poids et la diurèse sont relevés quotidiennement. Le traitement antihypertenseur doit être poursuivi et arrêté progressivement selon l'évolution de la pression artérielle. Des examens complémentaires peuvent être nécessaires afin d'évaluer l'impact de la maladie sur les différents organes : échographie rénale, fond d'œil et parfois scanner.

Le retour à la normale de la pression artérielle et de la protéinurie doit être vérifié lors de la consultation post natale. De plus, il est conseillé d'effectuer un bilan néphrologique à la recherche d'une néphropathie préexistante ou secondaire à la pré-éclampsie [5].

Un bilan étiologique peut être effectué, recherchant une néphropathie, une thrombophilie congénitale ou une maladie auto-immune.

Pour les grossesses ultérieures, un suivi spécialisé précoce, avant 14 semaines d'aménorrhée, est indiqué. En ce qui concerne le suivi à long terme, la surveillance des facteurs de risque cardio-vasculaires, rénaux et métaboliques est recommandée [5]. En effet les femmes ayant présenté une pré-éclampsie s'exposent à un risque cardio-vasculaire accru, en particulier le risque d'hypertension, de cardiopathie ischémique, d'accidents vasculaires cérébraux et de thrombo-embolies veineuses [14]. Au niveau rénal, on retrouve un risque augmenté de macro-albuminurie [15].

En prenant comme bases les connaissances que nous avons actuellement sur la maladie, nous allons aborder les différentes étapes de sa découverte.

2. TEMPS HISTORIQUES DE L'ANTIQUITE AU MOYEN AGE : LA MEDECINE ANTIQUE

2.1. La médecine antique

La médecine antique repose essentiellement sur le Corpus Hippocratique (V^e siècle avant J.-C.), basés sur la théorie des humeurs. Selon cette théorie, le corps humain est composé de quatre humeurs : le sang, le phlegme, la bile jaune et la bile noire. Elle se rapproche de la théorie des quatre éléments fondamentaux (la terre, le feu, l'air et l'eau), formulée par Platon, contemporain d'Hippocrate, puis reprise par Aristote qui attribue à chaque élément une qualité physique : le chaud, le froid, le sec et l'humide. Le feu est alors chaud et sec, l'air chaud et humide, l'eau froide et humide et la terre froide et sèche. C'est bien plus tard, au II^e siècle que Galien complète la théorie des quatre humeurs en leur associant également ces quatre qualités physiques : le sang est alors chaud et humide, la bile jaune est chaude et sèche, la bile noire froide et sèche et le phlegme froid et humide (Figure 1). La santé réside alors dans l'équilibre de ces humeurs et de ces qualités physiques [16]. En cas de maladie, le rétablissement de la santé passe par l'évacuation des humeurs excédentaires : saignées, purges. Les humeurs manquantes, quant à elles, ne sont pas directement apportées. C'est par l'alimentation, par l'ingestion d'aliments comportant les mêmes qualités physiques que l'humeur manquante, que celle-ci est compensée [17].

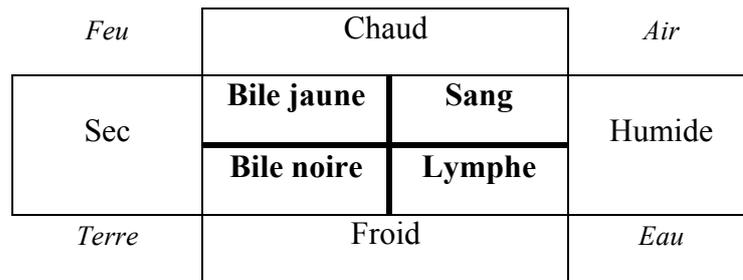


Figure 1 : Schéma de la théorie des quatre humeurs associées aux quatre éléments physiques et liés aux quatre éléments.

2.2. Les affections féminines

La plupart des affections féminines sont attribuées à l'utérus et notamment à ses mouvements. En effet, il est considéré comme mobile et se déplace à l'intérieur du corps à la recherche d'humidité, de satisfaction sexuelle ou même d'enfant. La « folie féminine » ou encore hystérie, exemple d'affection exclusivement féminine particulièrement représentative, est causée par l'utérus, empoisonné par un manque d'orgasme, de lien au masculin ou de grossesse entraînant ainsi ses mouvements [18,19]. Ses mouvements déclenchent différentes affections selon l'endroit vers lequel il se dirige allant de la paresse, des sautes d'humeur à la mort soudaine en passant par les excès de sensibilité ou encore la mélancolie. De cette idée naissent des techniques destinées à garder l'utérus à sa place : il est conseillé de respirer des odeurs nauséabondes et d'appliquer des parfums à l'entrée du vagin car l'utérus est attiré par les odeurs agréables. Certains conseillent également aux femmes d'être enceintes le plus souvent possible afin d'« occuper l'utérus » et le garder à sa place. Un peu plus tard Galien expose une autre théorie expliquant les pathologies féminines mais surtout celles de la grossesse : l'accumulation du sang menstruel dont se nourrit l'enfant en devenir, entraînant une « suffocation » de l'utérus et dégageant des vapeurs délétères pour les organes. Les traitements, consistant toujours en un retour à l'équilibre, sont basés essentiellement sur la saignée à laquelle s'ajoutent le régime alimentaire et la purge.

En ce qui concerne l'éclampsie, ce n'est pas encore une maladie identifiée, les convulsions ne sont pas différenciées lors de leur survenue pendant la grossesse et aucune distinction n'est faite entre éclampsie et épilepsie. L'aspect spectaculaire et soudain des convulsions en font une maladie plus spirituelle que physique, d'ailleurs surnommée « maladie sacrée ». Les traitements sont par conséquent souvent d'ordre spirituel [20]. Dans son ouvrage intitulé « maladie sacrée », Hippocrate attribue l'épilepsie à un dérèglement cérébral et indique que la maladie devient

incurable si les convulsions deviennent chroniques. Il note tout de même que les convulsions durant la grossesse sont de mauvais pronostic. Galien indique également que les convulsions chez une femme enceinte sont particulièrement fatales [21].

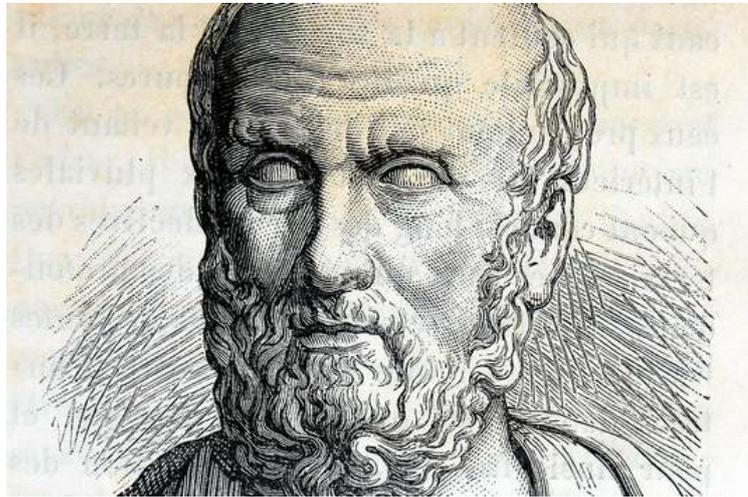


Figure 2 : Hippocrate (460-377 av. J.-C.) médecin et philosophe grec, gravure de Louis Figuier, XIX^e siècle.

2.3. Le Moyen-Age

Le Moyen-Age ne présente pas d'avancées particulières concernant l'éclampsie ou même l'épilepsie car la pratique médicale s'inspire des textes d'Hippocrate, Aristote et Galien. La forte influence de l'Eglise renforce la connotation religieuse, l'inscrivant dans un contexte de possession démoniaque. S'ajoutent aux traitements les pèlerinages religieux notamment en Italie, lieu de vie de Saint Valentin, Saint patron des épileptiques [20].

3. RENAISSANCE : PREMIERE DESCRIPTION PAR MAURICEAU

3.1. Conception de la maladie

A la fin de la Renaissance a lieu l'expansion des connaissances sur l'anatomie humaine par le biais des dissections. C'est à cette époque qu'apparaît la première description de l'éclampsie : le terme d'éclampsie n'est pas encore utilisé mais le Docteur François Mauriceau explique les causes spécifiques des convulsions qui se produisent lors d'une grossesse et les différencie alors de l'épilepsie. Ce médecin accoucheur de l'hôtel Dieu, est donc le premier à faire de l'éclampsie une maladie à part entière. Il classe les convulsions en quatre types : les épilepsies de tête,

d'estomac, des extrémités sacrées ou d'utérus. Dans son ouvrage « Traité des maladies des femmes grosses et de celles ayant accouché » en 1681, il traite aussi bien de fertilité, des troubles de la grossesse, des différentes conduites à tenir en cas d'accouchement difficile mais également des pathologies des suites de couche et des jeunes enfants. Dans le chapitre XXVIII intitulé « de l'accouchement qui est accompagné de grandes pertes de sang ou de convulsions », il attribue les convulsions à une anomalie de flux ou au décès du fœtus. En effet, selon lui, c'est un excès de sang dans les vaisseaux, transporté en trop grande abondance à la tête, qui, échauffé par les douleurs du travail déclenche les convulsions. La croyance de l'époque est que le sperme ou semence masculine se nourrit du sang menstruel non évacué pendant la grossesse permettant ainsi son développement jusqu'à la formation d'un enfant. Le flux « lochial » ainsi supprimé entraîne cette abondance de sang ainsi qu'une inflammation, des céphalées et des convulsions allant souvent jusqu'à la mort. De même, en cas de décès du fœtus, les « humeurs cadavéreuses » se diffusent et prédisposent aux convulsions. Le facteur déclenchant de celles-ci réside ensuite soit en une trop grande abondance du sang échauffé par l'agitation du travail, soit en une perte de sang trop importante ou alors en une douleur trop importante associée à l'utérus excité par la distension faite par l'enfant. C'est ainsi qu'il remarque et explique la prévalence importante de la maladie chez les primipares : la grossesse étire l'utérus pour la première fois et cette forte distension le rend « nerveux ». Ce processus auquel s'ajoutent ensuite les douleurs du travail échauffe le sang qui monte au cerveau et déclenche alors les convulsions.



Figure 3 : François Mauriceau (1637-1709)

Chirurgien et obstétricien français.

3.2. Traitements

Pour réduire cette excitation, outre la saignée qui permet de diminuer l'abondance du sang, le médecin s'attaque à la cause même du problème : la grossesse. A ses yeux, le meilleur remède est l'accouchement. Il se fait naturellement si l'état de la patiente est correct ou de manière accélérée si celui-ci est menaçant. Il indique en effet que le risque de décès est important autant pour la mère que pour l'enfant notamment lorsque la patiente ne reprend pas conscience entre les crises. Si au contraire, la patiente reprend conscience entre les accès de convulsions et que les douleurs du travail et la dilatation du col sont suffisants pour espérer un accouchement rapide, Mauriceau indique qu'il est préférable d'attendre que l'accouchement se fasse naturellement. L'absence d'intervention obstétricale n'empêche pas l'administration des traitements complémentaires que nous verrons ensuite. Afin d'accélérer l'accouchement et d'améliorer le pronostic, Mauriceau recommande la rupture des membranes dès que possible et la version podalique afin de sortir l'enfant rapidement en tirant sur ses jambes. Si celui-ci est mort et trop engagé pour cette manœuvre, on peut l'extraire à l'aide d'un crochet. Il indique que le placenta doit être retiré avec soin, la délivrance doit être complète pour que les convulsions se stoppent. En attendant que l'accouchement soit possible, il propose divers moyens complémentaires. Tout d'abord la saignée qui ne doit être effectuée que si la patiente ne perd pas déjà une grande quantité de sang. Elle peut être faite au bras ou au pied mais est plus efficace au niveau du bras de par la proximité du cerveau. Il préconise également l'administration de clystères ou lavements forts afin de dégager le cerveau du sang échauffé et provoquer des épreintes ou coliques aidant le col à se dilater. Toujours afin d'aider le col à se dilater, il recommande d'appliquer des onctions d'huiles et des fomentations émollientes directement dessus. En revanche, Mauriceau se positionne contre l'administration de vins émétiques préconisée par certains médecins de l'époque. En effet, il indique que les vomissements causés agitent encore plus la patiente et augmentent ainsi les convulsions au lieu de les réduire. De plus les efforts violents provoqués par les vomissements risquent de décoller le placenta et même de provoquer une rupture utérine.

Afin de prévenir les convulsions, Mauriceau conseille d'effectuer deux ou trois saignées au cours de la grossesse et surtout une en début de travail car la douleur des contractions augmente le risque [22].

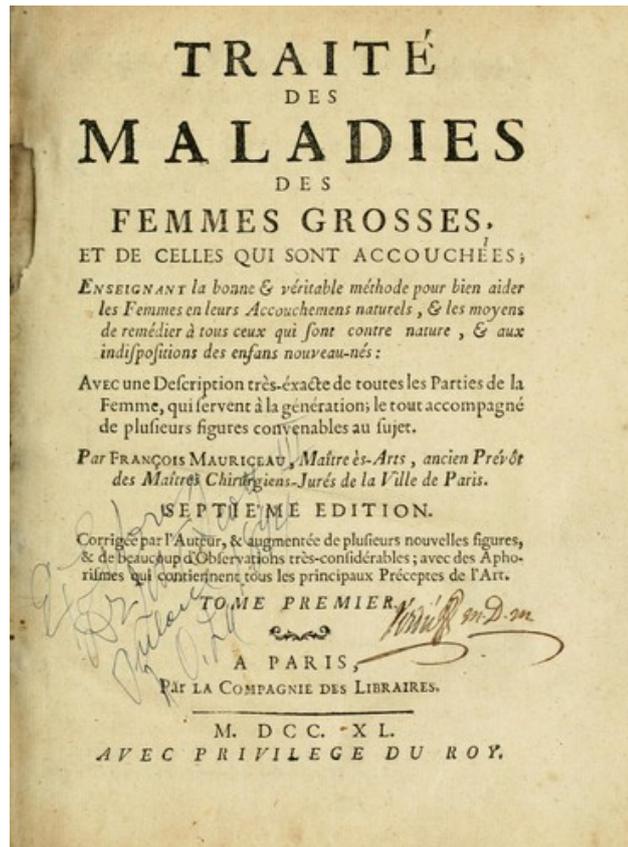


Figure 4 : Première page de « Traité des maladies des femmes grosses et de celles qui sont accouchées » par F. Mauriceau

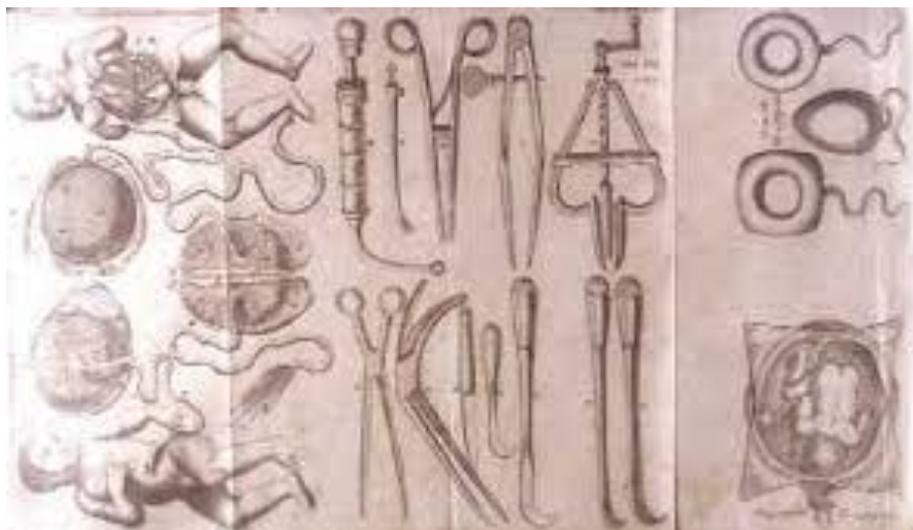


Figure 5 : Instruments de Mauriceau

4. XVIII^e SIECLE : NAISSANCE DU MOT ECLAMPSIE

4.1. Le siècle de la classification

Au XVIII^e siècle, la science est marquée par un désir de classification de la nature. Carl Von Linné, médecin-botaniste suédois, est le premier à établir un système organisé répertoriant les êtres vivants. Dans son ouvrage « Systema naturae », en 1735, il répertorie aussi bien les animaux que les végétaux, avec une hiérarchie que l'on utilise toujours aujourd'hui, le système de nomenclature divisant règnes, embranchements, classes, ordres, familles, genres et espèces. Pour cela, il s'appuie sur la description précise afin que son système soit universel et rationnel [23].

C'est en s'appuyant sur cette méthode descriptive que le docteur Boissier de Sauvages (1706-1767) établit la première classification des maladies en l'intégrant au raisonnement médical. Sa description précise des maladies donne naissance à la notion de tableau clinique telle qu'on la connaît aujourd'hui. Evidemment, l'établissement de cette classification est limité par les connaissances scientifiques de l'époque qui ne permettent plus de l'utiliser aujourd'hui [24].

De Sauvages est le premier à utiliser le mot « éclampsie », qu'il différencie des convulsions et de l'épilepsie.

4.2. Les spasmes toniques, cloniques, partiels et/ou généraux.

Dans « Nosologie méthodique ou distribution des maladies en classes, en genres et en espèces », publié en 1772, il hiérarchise la classe des spasmes, qu'il définit comme des « contractions involontaires continues ou interrompues des muscles, qui ne servent ni à la respiration ni à la circulation, mais au mouvement local » en spasmes toniques partiels, toniques généraux, cloniques partiels et cloniques généraux. Les spasmes toniques regroupent les différents engourdissements et paralysies. Les spasmes cloniques sont d'après lui une : « Agitation forcée de presque tout le corps, souvent accompagnée de privation de sens » qui peut être partielle (limitée à un organe ou un membre) ou générale [25].

4.3. Les convulsions

Dans les spasmes cloniques partiels, on retrouve les convulsions décrites comme une : « agitation involontaire d'un membre, dans laquelle l'âme conserve sa liberté et le malade la connoissance », de Sauvages les différencie de l'épilepsie et de l'éclampsie par le fait qu'elles ne suspendent pas l'exercice des sens. Ces convulsions sont ensuite classées en 17 catégories selon les causes déclenchantes. On distingue alors les *Convulsio gravidarum*, ou convulsions des femmes enceintes qui cessent dès l'entrée en travail [25].



Figure 6 : François Boissier de Sauvages de Lacroix (1706-1767)
Médecin et botaniste français.

4.4. L'éclampsie

Dans les spasmes cloniques universels, on retrouve la description de l'éclampsie selon de Sauvages :

« *L'éclampsie, vulgairement appelée épilepsie des enfants, diffère de l'épilepsie ordinaire en ce qu'elle est aiguë, quelques fois rémittente ou entièrement continue [...] On peut la définir une maladie convulsive, clonique & aiguë, dont le paroxysme suspend toutes les fonctions des sens* ».

De Sauvages distingue différentes formes d'éclampsie : la *typhode* ou convulsion de Suède, la *verminosa* touchant les enfants, la *doloribus* déclenchée par des douleurs dans les voies urinaires, la *pléthorica* qui se guérit par la saignée, l'*ab initione* due à l'inanition, la *traumatica* causée par un traumatisme crânien, l'*exanthématica* secondaire à des maladies telles que la rubéole ou la variole, l'*ab atropâ* survenant suite à la consommation de belladone, l'*à dentitione* suite à la formation des dents, l'*ab hydrocephala* due à une hydrocéphalie, l'*ab oenanthe*, l'*à coriarâ* et l'*à phellandio* déclenchées par l'ingestion de racines ou de baies toxique mais aussi la *ischuriâ* et l'*eclampsia parturientium*.

L'*eclampsia ischuriâ* est caractérisée par une anurie, de la fièvre, des soubresauts dans les tendons suivis de délire puis d'un assoupissement. On retrouve certaines similitudes avec l'éclampsie qu'on connaît aujourd'hui notamment l'anurie et les soubresauts des tendons, assimilables aux reflexes ostéo-tendineux vifs.

L'*eclampsia parturientium* est décrite par l'auteur comme des convulsions pouvant entraîner la mort de la mère, de l'enfant ou des deux. Il explique ainsi sa cause : [25]

« Il survient par intervalles des mouvements convulsifs qui sont occasionnés ou par les derniers efforts que fait la nature pour éloigner le péril dont elle est menacée, comme, par exemple, lorsqu'il survient des hémorragies abondantes, ou par un transfert de sang au cerveau, à cause de l'agitation où le jettent les efforts que la femme fait pour accoucher, ou par pléthore, ou enfin par la douleur aiguë qu'occasionne la dilatation de l'utérus ».

S'appuyant sur les travaux de Nicolas Puzos [26], il indique que ces convulsions ont lieu pendant le travail et qu'elles sont précédées de signes avant-coureurs que sont la suffusion (épanchement d'un liquide hors des vaisseaux qui le contiennent), une berlue étincelante, une grande douleur du front et de l'occiput ainsi qu'une amaurose subite. On peut associer ces signes à l'œdème, les phosphènes, et les céphalées retrouvés dans la pré-éclampsie/éclampsie aujourd'hui. Il cite également les travaux de Mauriceau en reprenant ses recommandations. Il indique alors que l'accouchement doit se faire au plus vite, l'extraction par version podalique effectuée si la dilation du col le permet ou la saignée ainsi que l'onction du col à l'aide d'huiles si celle-ci est insuffisante. Afin de maintenir les contractions utérines et ainsi « aider la nature », il ajoute un lavement de décoction de féné avec cathalicon et, si la patiente s'assoupit, un lavement lénitif avec diaphenicum dans une infusion de feuilles de mahicaire et d'armoise accompagnant l'extraction [25].

4.5. L'épilepsie

Toujours dans cette classe des spasmes cloniques universels, de Sauvages définit l'épilepsie :

« Maladie spasmodique clonique et chronique intermittente, dont l'accès prive tout sens interne & externe, & est accompagnée de mouvements convulsifs dans les différents muscles & de dyspnée. »

Les spasmes sont périodiques, suspendent l'usage des sens et le sujet n'en garde pas de souvenirs. Il différencie l'épilepsie de l'éclampsie par sa durée. En ce qui concerne sa cause, de Sauvage l'explique ainsi :

« Effort violent de la nature de chasser ou corriger la matière morbifique qui se fixe pour l'ordinaire dans le cerveau ou les parties nerveuses. »

Cette « matière morbifique » peut provenir de glandes, d'un engorgement, d'une pléthore, de calculs mais aussi de l'âcreté du sang ou de la lymphe et touche principalement les sujets sensibles [25].

C'est ainsi que le terme éclampsie voit le jour. Même si on retrouve certains éléments nous rappelant la maladie telle qu'on la connaît désormais, l'éclampsie n'est pas encore définie comme une maladie spécifique de la grossesse et regroupe encore beaucoup d'autres pathologies différentes. Bien que l'auteur tente de la différencier de l'épilepsie, les limites de l'éclampsie ne sont pas encore nettes.

Dans les traités d'obstétrique du XVIII^e siècle, on retrouve globalement les mêmes explications et les mêmes prises en charge que celles exposées par Mauriceau en 1681. Les convulsions de la grossesse sont perçues désormais en majorité comme la conséquence d'un excès de sang dans les vaisseaux. Le traitement principal est la saignée, l'accouchement reste le meilleur remède et doit avoir lieu dans les meilleurs délais. Levet en 1766 ajoute une nouvelle cause de convulsions pendant la grossesse : celles-ci peuvent être dues soit à une réplétion soit à une inanition. S'il s'agit d'une inanition, épuisement par défaut de nourriture, rétablir les forces de la patiente permet l'arrêt des convulsions. Quant à la réplétion, elle peut être, selon lui, de deux sortes : la réplétion sanguine, pour laquelle le traitement reste la saignée, et la réplétion humorale pour laquelle les évacuants et les eaux thermales sont plus efficaces [27].

5. XIX^e SIECLE : ALBUMINURIE ET HYPERTENSION ARTERIELLE

5.1. Evolutions de la conception

En 1818, Chaussier établit deux signes précurseurs de l'éclampsie. Il remarque que les crises convulsives de la grossesse sont systématiquement précédées de céphalée ainsi que d'une douleur épigastrique [28].

Denman, en 1821, appuie la théorie de l'afflux de sang au cerveau en expliquant que le poids de l'utérus augmentant, la pression qu'il exerce sur les vaisseaux augmente également. Le réseau veineux est alors bloqué créant cet afflux de sang au niveau du cerveau qui déclenche les convulsions [29].

Velpeau, en 1834 relève que les convulsions sont rares avant le 6^e mois de grossesse, leur fréquence augmente avec le terme de la grossesse et il les observe peu souvent après la délivrance. S'opposant à ses confrères qui considèrent l'éclampsie comme une maladie à part entière, son ouvrage porte sur les convulsions de la grossesse qu'il divise en différentes variétés : les convulsions peuvent être hystériques, tétaniques, épileptiques, apoplectiques, cataleptiques, choréiques ou éclamptiques, cette dernière variété étant la plus fréquente. Les convulsions hystériques ont lieu plutôt dans les quatre premiers mois de la grossesse, et sont marquées par des sanglots et des plaintes. Les convulsions tétaniques sont généralement

partielles et accompagnées d'une raideur des membres, sans perte de connaissance. Les convulsions épileptiques sont les plus semblables aux éclamptiques mais sont plus éloignées les unes des autres et ne se suivent pas de coma.

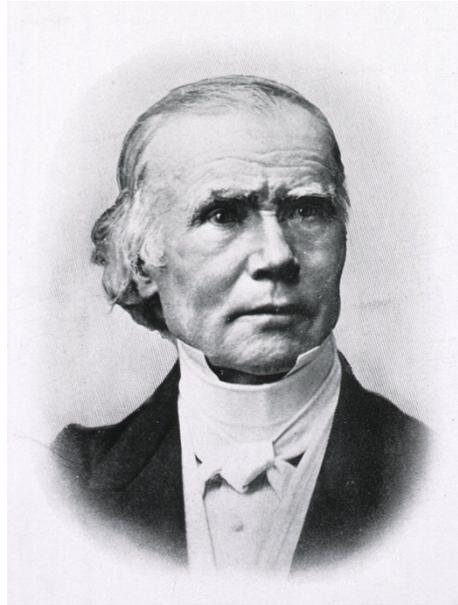


Figure 7 : Alfred Velpeau (1795-1867)
Anatomiste et chirurgien français

Il observe quelques signes avant-coureurs qu'il n'attribue à aucune variété de convulsion en particulier : des bouffées de chaleur, un étourdissement, un trouble dans les idées, des hallucinations, une gêne dans les mouvements, un air hébété, le regard effrayé, une rougeur de la conjonctive, un gonflement du cou et du visage, des céphalalgies (céphalées), des vertiges, un embarras dans la parole, un éclat vif des yeux, une irrégularité du pouls, de légers mouvements convulsifs des muscles de la figure et des soubresauts dans les tendons des membres. Il indique que ces signes sont inconstants et n'en associe aucun de manière formelle aux convulsions. Toujours sans décrire spécifiquement l'éclampsie, il note que les convulsions sont suivies d'un état de torpeur, d'une perte de connaissance, d'une période de coma et parfois de la mort et que dans certains cas, après disparition des convulsions, il reste des séquelles comme des troubles de la vue, de l'audition, de l'olfaction, une diminution des capacités intellectuelles ou même des déchirures internes. Les convulsions peuvent se terminer de trois manières : soit elles se stoppent tout simplement et la patiente se rétablit normalement, soit elles conduisent au décès de la patiente, soit elles entraînent une nouvelle maladie qui peut être : un endommagement des fonctions sensorielles, une paralysie, un ramollissement du cerveau, des

manies, une folie, une perte de la mémoire, des céphalées persistantes, une hémorragie cérébrale ou une péritonite ou autres inflammations causées par les traitements agressifs. Le décès de la patiente est fréquent d'autant plus si les convulsions s'intensifient, se rapprochent et sont espacées de périodes de coma. La déplétion de l'utérus étant souvent le seul moyen d'arrêter les convulsions, le pronostic s'améliore avec l'augmentation du terme de la grossesse au premier accès et l'imminence de l'accouchement. L'enfant meurt le plus souvent, d'autant plus lorsque les convulsions sont nombreuses et intenses. Après le décès, Velpeau ne retrouve aucune lésion particulière [30].

Selon Velpeau, certains éléments prédisposent aux convulsions, les personnes jeunes, enceintes pour la première fois, fortes, pléthoriques, à fibres sèches, dont la face est très animée, le cou court, dont les règles sont fréquentes et abondantes, de constitution nerveuse, délicates et irritables, sujettes aux maux de nerf sont plus à risque. On retrouve la plupart de ces éléments chez Becquerel en 1857 [31]. L'état de l'estomac et des intestins ainsi que l'infiltration des membres pelvien jouent également un rôle. A cela s'ajoutent des éléments spécifiques à la grossesse : l'absence de règle, les modifications de l'utérus et son augmentation de volume irritent et surchargent l'organisme. Cette surcharge comprime les gros vaisseaux et entraîne une excitation cérébrale pathologique déclenchant les convulsions, reprenant ainsi la théorie de Denman [29]. D'autres éléments peuvent s'ajouter lors du travail, ce qui explique la fréquence plus importante des convulsions à cette période. L'utérus atteint un degré de distension extrême et une rigidité spasmodique auxquels s'ajoute une grande douleur qui augmente l'excitation et l'irritation du système nerveux. La surabondance des eaux, la gémellité, les problèmes mécaniques et, plus généralement, tout ce qui cause un travail long, participent à augmenter l'irritation cérébrale et donc les convulsions. Après l'accouchement, de nombreuses modifications, susceptibles d'irriter les centres nerveux, s'opèrent : la déplétion brusque de l'abdomen change le rapport entre les organes et trouble la fonction encéphalo-rachidienne par arrêt du refoulement des fluides. D'autres éléments relevant de la météorologie, des émotions de la femme ou de ses habitudes de vie peuvent participer à cette irritation sans être suffisant pour pouvoir la déclencher (variations atmosphériques, air impur chargé d'odeurs, chaleur, émotion vive, chagrin, fréquentation des bals, travail de nuit, abus de bains, boissons excitantes, liqueurs, épices, coït, vêtements serrés, oisiveté, etc.).



Figure 8 : « Le médecin aux urines » par E.-C. Wattier.

Estampe, Paris, musée Carnavalet.

Les travaux de Rayer sur les maladies rénales en 1840 [32] et notamment sur la maladie de Bright ont permis de mettre en lumière l'implication de la protéinurie. Le mal de Bright rassemble les néphrites aiguës et chroniques. La néphrite est causée par une inflammation des structures internes du rein qui entraîne des œdèmes, une oligurie avec protéinurie et une hypertension artérielle. Même si l'hypertension artérielle n'est pas encore connue, les autres symptômes suffisent à créer un amalgame avec l'éclampsie.

Lever, en 1843, observe l'urine des femmes enceintes et remarque une protéinurie importante chez les patientes atteintes d'éclampsie, protéinurie disparaissant après l'accouchement et la cessation des crises [33, 34]. La protéinurie est diagnostiquée par chauffage de l'urine à laquelle on ajoute de l'acide acétique. Un précipité blanc se forme en présence d'albumine et ne se dissout pas lors d'ajout d'acide azotique.

Outre-Manche, Tyler Smith en 1848 reste large en indiquant que les convulsions de la grossesse sont dues à des stimulus mécaniques ou émotionnels qui entraînent une effusion de sang irritant les centres nerveux. Ces stimulus sont aussi variés qu'une variation du vent, de la température, un changement atmosphérique, une irritation de l'utérus, des voies génitales, des intestins ou de l'estomac mais également l'arrivée d'un élément toxique. On retrouve alors pour la première

fois, la notion de toxémie. Cette toxémie résulte d'une mauvaise élimination des déchets materno-fœtaux qui irritent les centres nerveux [35].

Après la mise en évidence de la protéinurie presque constante chez les éclamptiques, de nouvelles théories s'établissent.

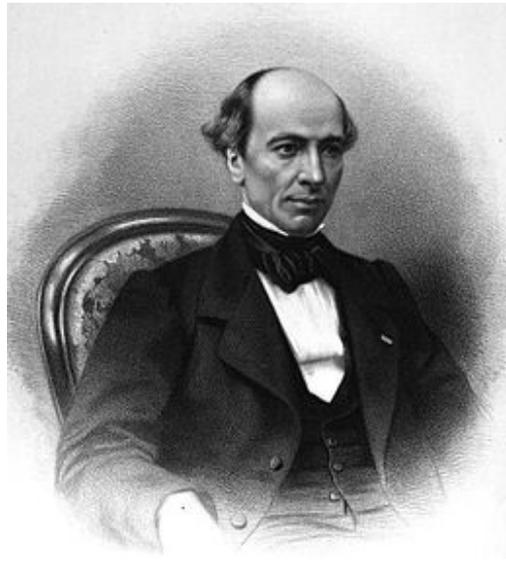


Figure 9 : Louis Alfred Becquerel (1814-1862)
Médecin chercheur et physicien français

En 1857, Becquerel propose trois explications : tout d'abord la concomitance de l'albuminurie et de l'éclampsie serait le fruit du hasard, même s'il reconnaît cette théorie comme peu probable ; d'autre part une altération du sang entrainerait une pléthore et un phénomène de compression qui serait à l'origine d'une congestion cérébrale déclenchant, par un mécanisme inconnu, une albuminurie ; enfin, ce serait les œdèmes qui entraineraient l'albuminurie et un phénomène de congestion responsable d'un épanchement ventriculaire à l'origine des convulsions [31, 36, 37].

Becquerel remarque dans l'éclampsie deux éléments : un trouble de l'émission des urines et des troubles circulatoires regroupant un phénomène de pléthore et une hydropisie (œdèmes). La pléthore et l'hydropisie sont habituelles pendant la grossesse mais peuvent être dangereuses et prédisposer à l'éclampsie si elles sont trop importantes. Il décrit la pléthore comme un « défaut de rapport entre la capacité des vaisseaux et la quantité de liquide sanguin, une trop grande proportion de la masse sanguine », celle-ci est naturelle pendant la grossesse du fait du développement de l'utérus qui crée une gêne mécanique, mais peut devenir pathologique si

s'ajoutent également des facteurs favorisants : un tempérament sanguin (car le système sanguin est alors déjà trop développé), un excès de santé (car l'appétit important augmente la pléthore) ou un défaut d'exercice. Cette pléthore se manifeste par un pouls plein et dur, des céphalées qui peuvent aboutir à des troubles de la vue, des vertiges, un éblouissement, des bourdonnements d'oreille. La saignée régulière combat la pléthore qui prédispose à l'éclampsie. L'hydropisie mécanique naît de la compression des veines iliaques primitives et de la veine cave par l'utérus et entraîne des œdèmes des membres inférieurs, fréquents en fin de grossesse. Lorsqu'elle s'aggrave et se généralise, elle prédispose à l'éclampsie [31].

Becquerel relie les troubles circulatoires aux troubles urinaires. Les troubles circulatoires entraînent une congestion rénale semblable à celle responsable de la maladie de Bright. C'est de cette congestion rénale que proviennent les lésions responsables de l'albuminurie. Il différencie cependant l'éclampsie de la maladie de Bright par le fait qu'après l'accouchement l'albuminurie disparaît, les lésions rénales seraient donc passagères. Il conclut ainsi que des troubles circulatoires trop importants pendant la grossesse entraînent une congestion rénale responsable de lésions entraînant une albuminurie. Ces lésions rénales entraînent un trouble de l'émission des urines et les convulsions seraient causées par une quantité trop importante d'urée ou de carbonate d'ammonium (produit de transformation de l'urée) non évacuée dans le corps. La congestion rénale et donc les troubles circulatoires trop importants prédisposent à l'éclampsie [31].

En 1867, Cazeaux différencie bien l'éclampsie des autres maladies qui ont comme symptôme commun les convulsions telles que le tétanos, l'hystérie ou l'épilepsie. Contrairement à ces maladies, l'éclampsie est une maladie qui arrive avec la grossesse et disparaît avec ou dans ses suites. Il la différencie également des autres types de convulsions (de l'estomac lors de vomissements, du vagin, etc.) qui sont partielles alors qu'elles concernent presque tous les muscles dans l'éclampsie [38]. Pour M.L. Coutal, sage-femme, c'est la primiparité qui permet de faire la distinction entre l'éclampsie et les autres maladies convulsives pouvant intervenir durant la grossesse (hystérie, névralgie) [39]. Cazeaux fait de l'albuminurie quasi constante une cause prédisposante à laquelle s'ajoutent la distension utérine, la compression et l'excitation du centre cérébro-spinal. L'éclampsie peut alors être causée soit par altération trop importante du sang (empoisonnement par l'urée), marquée par une anurie, soit par excitation d'un organe. Cazeaux retrouve des lésions rénales chez toutes les patientes décédées d'éclampsie, contredisant les détracteurs de la théorie de l'empoisonnement à l'urée qui affirmaient en retrouver très peu. Il s'appuie sur le fait que les lésions rénales débutantes ne peuvent être vues qu'au microscope. Dans l'empoisonnement par l'urée, la guérison ou non de l'éclampsie serait

dépendante du degré d'altération du sang. Une altération peu prononcée serait responsable d'une congestion simple des reins par gêne de la circulation créant ainsi une albuminurie mais pas de lésions définitives. Une altération très importante peut entraîner des lésions définitives responsables d'une maladie de Bright chronique à l'issue de la grossesse ou même un éclatement du rein et donc la mort de la patiente [38].

Il ajoute aux signes précurseurs de Chaussier les vertiges, un éblouissement, des tintements d'oreille et une dyspnée.

La pression artérielle est mesurée pour la première fois chez l'homme en 1828 par le Docteur Poiseuille mais il faut attendre les années 1890 pour que les appareils de mesure se développent et que la pression artérielle puisse être prise en dehors des laboratoires. Très vite le principe d'hypertension artérielle est découvert et associé à l'éclampsie [40]. En 1894, Tarnier donne une nouvelle explication de l'éclampsie. Une augmentation du volume sanguin crée une hypertension qui « force » l'albumine à travers les glomérules et détermine une insuffisance rénale. Cette insuffisance rénale perturbe l'élimination de l'eau et des toxines qui vont non seulement irriter le cerveau mais aussi déclencher les convulsions et entraîner les œdèmes [21].

C'est ainsi qu'à la fin du XIX^e siècle apparaît le concept de pré-éclampsie associant une hypertension artérielle, une albuminurie et des œdèmes et qui peut aboutir à des crises convulsives, l'éclampsie.

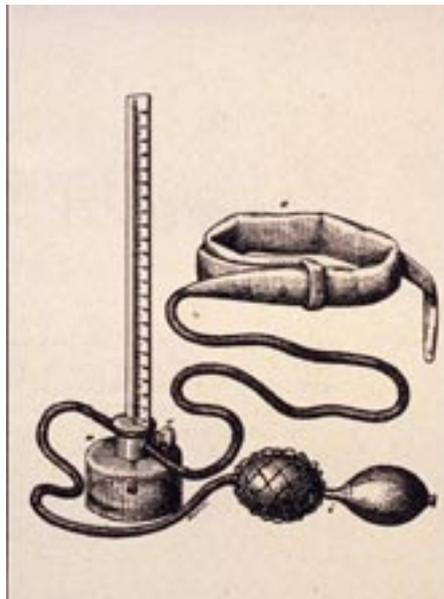


Figure 10 : Sphygmomanomètre, premier instrument de mesure de la pression artérielle (1896)

5.2. Traitements

5.2.1. Traitements préventifs

Afin d'éviter l'albuminurie et ainsi l'éclampsie, Becquerel conseille les laxatifs doux (rhubarbe, magnésie), les ventouses sèches lombaires, les frictions stimulantes notamment des membres inférieurs, les bains d'infusions aromatiques et les préparations toniques comme le vin de quinquina [31].

5.2.1.1. Saignée

La saignée reste la thérapeutique la plus courante au début du XIXe siècle, aussi préventive que curative, permettant de réduire le volume sanguin et diminuant ainsi l'afflux sanguin irritant les centres nerveux. Elle se fait majoritairement sur le haut du corps (bras, jugulaire, artère temporelle) afin de mieux libérer le cerveau. La quantité et la fréquence dépendent de la patiente et de l'intensité de ses symptômes [41].

Velpeau conseille de l'employer dès les premiers maux de tête pour éviter les convulsions mais aussi lors des crises afin de les stopper. Le lieu a peu d'importance selon lui mais la fréquence est plus efficace que la quantité de sang extraite [30]. Cazeaux indique que la saignée doit être suffisante pour diminuer la congestion sans trop affaiblir la patiente dont le sang est déjà pauvre [38]. En 1889, Pajot ne conseille la saignée que si la patiente est de constitution pléthorique [42]. La même année, Auvard ne la conseille que s'il s'agit d'un cas grave [43].

5.2.1.2. Méthodes complémentaires

A la saignée peuvent s'ajouter les sangsues, les ventouses, les sinapismes, vésicatoires, purgatifs et lavements. Les antispasmodiques comme l'éther, la liqueur d'Hoffmann, l'ammoniaque, l'assa foetida, l'huile de castor et le camphre peuvent être utilisés en complément. Becquerel y ajoute le musc. Les bains réfrigérants sont conseillés après la saignée ou lors des convulsions hystériques. Les narcotiques comme l'opium sont considérés comme dangereux par certains, et comme miraculeux pour d'autres, Velpeau ne se positionne pas sur le sujet mais admet qu'ils peuvent être utilisés pour détendre le col. La digitale peut être utilisée si le cœur est affecté, l'oxyde de bismuth en cas de crampes de l'estomac [30].

D'après Cazeaux, afin d'éviter l'éclampsie il faut corriger l'altération et prévenir la congestion rénale. Le régime alimentaire riche en viande et en fer permet de tonifier l'organisme et enrichir le sang. Il utilise majoritairement la saignée pour prévenir la congestion ainsi que des traitements complémentaires tels que l'eau froide, les décoctions aromatiques, et les mouchetures (petites entailles faites dans la peau avec une lancette afin de libérer du sang). Les diurétiques (la scille, la digitale, la reine-des-prés et le genièvre) peuvent être utilisés afin de

libérer des reins déjà congestionnés, mais uniquement en cas d'anurie afin de diminuer l'urémie. La purge de la vessie, de l'estomac et de l'intestin est également recommandée [38, 43].



Figure 11 : Coffret de ventouses du XIXe siècle de l'infirmerie du fort de Mons-en-Bareuil (59).

5.2.1.3. Le régime lacté

Le régime lacté est utilisé pour la première fois par le Docteur Jaccoud en 1872 afin de traiter l'albuminurie (notamment dans la maladie de Bright) [44]. Les résultats sont satisfaisants et il est admis par tous que l'albuminurie prédispose à l'éclampsie. Traiter l'albuminurie permettrait donc d'éviter l'éclampsie. Tarnier expérimente cette thérapeutique chez toutes ses patientes enceintes présentant une albuminurie et ne retrouve qu'un cas d'échec, pour lequel il suspecte une maladie de Bright préexistante avancée. C'est ainsi que le régime lacté exclusif devient le principal pilier de la prévention de l'éclampsie, écartant la saignée [45]. Cependant, le traitement nécessite un certain temps avant de faire disparaître l'albuminurie, il doit donc être mis en place le plus tôt possible afin d'être efficace. Pour savoir quand et chez quelles patientes instaurer ce traitement, Tarnier propose d'organiser une surveillance régulière et systématique de l'albuminurie chez toutes les patientes, qu'elles présentent ou non des signes précurseurs [46]. La plupart des médecins sont conquis, mis à part Pajot. Auvard, en 1889, indique que le lait possède trois qualités essentielles dans le traitement de l'éclampsie, il est à la fois nourrissant, sédatif et diurétique permettant donc des apports alimentaires suffisants, une diminution de l'excitation générale et réduisant les œdèmes typiques accompagnant l'éclampsie [43, 47].

5.2.1.4. Accouchement préventif

Sans parler de déclencher l'accouchement, en cas de risque important de convulsions, Cazeaux préconise de ne pas essayer de retarder l'accouchement s'il se fait prématurément. En effet lorsque le travail se déclenche prématurément, mais tout de même au huitième mois ou ultérieurement, que la patiente présente une albuminurie importante ainsi que des signes précurseurs d'éclampsie et que les traitements s'avèrent inefficaces, il conseille de ne rien tenter pour arrêter les contractions, d'autant plus si cette patiente est primipare ou qu'elle présente des antécédents d'éclampsie [38].

5.2.2. Traitement curatif

Velpeau recommande différents traitements selon le stade où arrivent les convulsions tout en reconnaissant que l'accouchement est le meilleur remède. Pendant la grossesse, il privilégie les antispasmodiques, les bains et les purgatifs, l'accouchement peut être provoqué, forcé voir par hystérotomie vaginale [30].

5.2.2.1. Arrivée de l'anesthésie

En 1846, Jackson et Morton découvrent l'anesthésie par l'éther, Liebig celle par le chloral puis Soubeyran par le chloroforme. Simpson est le premier à utiliser le chloroforme en obstétrique en 1847. Un an plus tard, Richet tente son utilisation en traitement de l'éclampsie. En effet, les anesthésiques permettent de détendre le corps et supprimer les excitations nerveuses responsables des crises. L'éther a été peu utilisé car moins sûr que le chloroforme ou le chloral. Le chloroforme rencontre un succès rapide. Administré par inhalation, il permet d'espacer les convulsions et de diminuer leur intensité [43, 48, 49, 50].

Bouchut, en 1869 introduit le chloral, également employé comme anesthésique, aux traitements de l'éclampsie. Le chloral peut être administré par voie intraveineuse, buccale ou rectale mais la voie rectale est préférée car elle s'avère moins dangereuse que la voie intra veineuse et plus pratique en cas de coma. Le chloral possède les mêmes effets que le chloroforme mais celui-ci a une durée d'action plus longue tandis que le chloroforme agit plus rapidement. Quant à leur méthode d'action, Auvard, en 1889, partisan de la théorie de l'intoxication sanguine, explique qu'ils ne permettent pas de guérir la patiente en supprimant la cause de l'éclampsie mais de reposer le corps afin qu'il puisse combattre plus facilement la maladie et également éviter les complications liées aux convulsions [43].

5.2.2.2. L'accouchement

L'accouchement reste unanimement le meilleur moyen de remédier aux convulsions. Il doit donc avoir lieu le plus rapidement possible mais beaucoup s'accordent sur le fait qu'il doit avoir

lieu sans violence [42, 46, 47, 48, 49, 50]. Pour Velpeau, l'accouchement peut être provoqué, forcé voir par hystérotomie vaginale. Lorsque les convulsions ont lieu pendant le travail, il conseille de hâter l'accouchement par l'administration de seigle ergoté, le décollement des membranes puis leur rupture, la dilatation forcée du col, son incision s'il le faut, suivi de l'extraction de l'enfant par version podalique ou forceps [30, 51]. De même, Cazeaux préconise l'accouchement forcé dans les plus brefs délais, par incision du col puis extraction ou par rupture des membranes et dilatation artificielle [38].

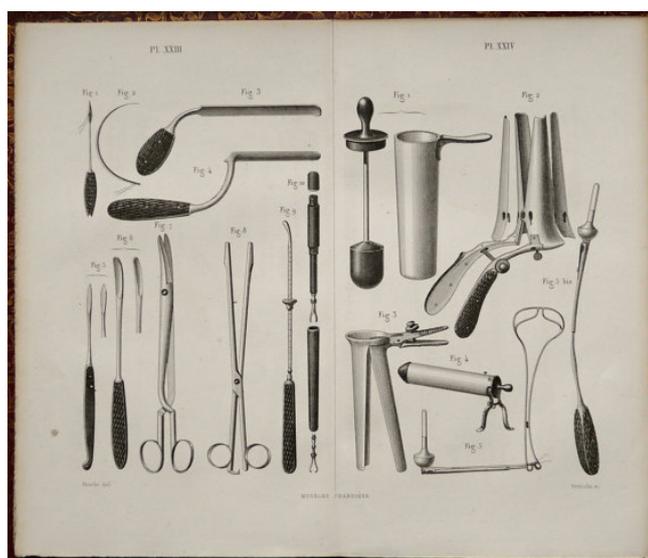


Figure 12 : Instruments de médecine, gynécologie et obstétrique
Lithographie 1857

Auvar se positionne plutôt contre l'accouchement forcé, lui préférant l'accouchement dit activé, moins traumatique. Il appelle accouchement forcé, l'extraction de l'enfant par version podalique ou forceps avant dilatation complète du col. L'incision du col est dans ce cas souvent nécessaire [43, 51, 52]. En 1889, cette pratique est presque unanimement rejetée. L'accouchement peut être activé par injections d'eau chaude, décollement des membranes puis par dilatation mécanique douce et extraction de l'enfant par version podalique ou forceps à dilatation complète [48, 49, 50].

Si l'enfant est vivant et la mère sur le point de mourir ou morte, l'opération césarienne peut être pratiquée. Si l'enfant est décédé, on peut l'extraire par céphalotomie. Après l'accouchement, la délivrance doit être complète et rapide, les injections émollientes, détersives et antiseptiques dans l'utérus sont conseillées, tous les autres traitements peuvent être employés [30, 43].

Cazeaux met également l'accent sur la surveillance, en post partum, des complications liées aux thérapeutiques « énergiques » telles que les sinapismes qui peuvent entraîner des brûlures et même un érysipèle ou les lavements excessifs qui peuvent provoquer des entéro-colites graves pouvant aller jusqu'à la péritonite [38].

6. ANNEES 1900-1920 : BAR ET COMMANDEUR

Bar et Commandeur sont des médecins reconnus du début du XX^e siècle. Leur livre « Pathogénie et traitement de l'éclampsie puerpérale » publié en 1911 est la référence de l'époque en ce qui concerne l'éclampsie. Ils répertorient toutes les théories de cette période, conscients qu'aucune n'est réellement démontrée, et les traitements en découlant [53].

6.1. Différentes théories des années 1900 -1920

6.1.1. Rôle de l'hypertension artérielle

La découverte de l'hypertension artérielle à la fin du XIX^e siècle ouvre de nouvelles pistes de recherche concernant la pré-éclampsie et l'éclampsie. On retrouve une hypertension artérielle chez la plupart des éclamptiques, avec une corrélation entre l'augmentation de l'albuminurie et celle de la pression artérielle. Cette hypertension artérielle explique la plupart des symptômes précurseurs d'éclampsie comme les céphalées, les troubles de la vue et les bourdonnements d'oreilles et est à l'origine d'un certain nombre d'accidents, notamment hémorragiques (cérébral, et surtout viscéral). Cependant les causes de cette hypertension sont mal connues, dérive-t-elle de l'albuminurie ? En est-elle la cause ? Le problème étant que les médecins ne retrouvent pas d'hypertension artérielle chez toutes les albuminuriques. Dérive-t-elle de l'insuffisance rénale ? D'autres théories sont avancées par Bar et Commandeur [53] :

- Elle pourrait être la conséquence d'un agent toxique hypertenseur.
- Elle pourrait être déclenchée par l'arrivée dans le sang de ce qu'il appelle le poison primaire (responsable de l'éclampsie) entraînant une vasoconstriction.
- Ou alors par une réaction vive des surrénales.

Un autre obstacle intrigue : il n'y a pas de corrélation entre la gravité des accidents et l'augmentation de la tension artérielle, ce d'autant que l'hypertension artérielle peut être expliquée par de nombreuses causes pendant la grossesse. Les auteurs concluent que l'hypertension artérielle est un facteur capital de l'albuminurie mais pas sa cause première et que celle-ci a un rôle dans la genèse des accès éclamptiques même si elle ne suffit pas à la produire.

6.1.2. Névrose

Il est à noter qu'à l'époque, le terme de névrose regroupe bien souvent les maladies que les médecins ne parviennent pas à expliquer, sans forcément qu'une cause psychologique soit établie. Cette théorie avance que l'éclampsie serait due à une névrose, un trouble des réflexes ou des centres nerveux, les convulsions de l'accès éclamptique étant un symptôme cérébral. Théorie d'autant plus vraisemblable que les accès semblent survenir majoritairement après une excitation, une forte émotion, des contractions utérines ou une intervention médicale ou chirurgicale. Plusieurs théories en découlent :

L'excitabilité propre à la grossesse, mais cette explication reste insuffisante.

Des phénomènes réflexes à la contraction utérine, celle-ci provoquant une contraction artérielle, entraînant elle-même une anémie, une dégénérescence, peut-être même une nécrose ayant pour conséquence une hypertension artérielle. Cette théorie n'a pas été démontrée.

La dernière hypothèse essaie d'allier la théorie des centres nerveux à celle de l'auto-intoxication, la plus admise à l'époque, en conjecturant que les convulsions seraient dues à une fixation de poison au niveau des centres nerveux. Plusieurs démonstrations ont été tentées (recherche de poison, injections médicamenteuses dans le liquide céphalo-rachidien) mais les résultats se sont avérés médiocres.

6.1.3. Origine microbienne :

C'est un médecin allemand du nom de Stroganov qui est le plus adepte de cette théorie à l'époque. En effet, il observe ce qu'il pense être une contamination entre plusieurs patientes dans le service de maternité où il exerce. Plusieurs patientes déclenchent une éclampsie après l'hospitalisation d'une patiente atteinte. Mais les médecins français n'observent pas ce phénomène et négligent cette théorie. Même si Bar et Commandeur s'entendent à dire que l'éclampsie ne serait pas de cause infectieuse, ils estiment qu'une infection pourrait être un facteur favorisant en diminuant le « coefficient de résistance », également diminué par l'état de grossesse. Ainsi, les patientes sont plus susceptibles de développer des infections gastro-intestinales, permettant la production de toxines et l'apparition de lésions à la fois hépatiques et rénales. La patiente serait alors plus susceptible de développer une éclampsie [53].

6.1.4. Toxémie : auto-intoxication

La théorie de l'auto-intoxication est la plus admise à l'époque. Elle explique à la fois les lésions rénales et les lésions hépatiques ainsi que la mauvaise fonction de ces organes entraînant une sur-intoxication. Les analyses sanguines montrent une importante toxicité du sérum, qui va de pair avec la moindre toxicité des urines. De nombreuses expériences tentent de démontrer la

présence d'un « poison éclamptique » comme l'injection de sérum éclamptique chez la souris. Mais les scientifiques se retrouvent face au problème de la différence d'espèces, le sérum humain étant toxique qu'il provienne d'une éclamptique ou d'une femme saine. Bar et Commandeur avancent l'hypothèse selon laquelle il y aurait un poison primaire qui déclencherait la maladie en abimant les reins et le foie, ceux-ci produisant eux-mêmes ou n'éliminant plus un poison dit secondaire, du fait de leurs lésions. De nombreuses substances sont retrouvées en grande quantité dans le sang des éclamptiques notamment l'ammoniac et l'acide lactique. Toutes ces substances ne semblent pas déclencher l'éclampsie, ils seraient plutôt des poisons secondaires. Au final aucune expérience n'a pu démontrer l'origine toxémique de l'éclampsie, mais cette théorie paraît la plus vraisemblable pour les auteurs. Ils concluent ainsi :

« En somme : Tous les faits que nous connaissons nous autorisent à admettre que l'éclampsie, considérée au sens le plus large, est due à une toxémie. Il est vraisemblable que les poisons agissants sont multiples (ferments, lipoides, albuminoïdes). S'il y a un poison primaire, il n'existe pas seul ; des poisons secondaires interviennent ; j'ajoute qu'ils peuvent tellement l'emporter sur le poison primaire qu'ils peuvent le masquer et le reléguer à un second plan. La constitution chimique de ces poisons est inconnue [53]. »

Plusieurs recherches ont permis d'établir de nouveaux postulats quant aux causes probables de cette toxémie.

6.1.4.1. Les glandes :

Guieysse et Chirié étudient les surrénales [54], notamment du fait de l'élévation de la pression artérielle dans la maladie éclamptique. Ils retrouvent une hyperépiphrie chez l'animal lors de la mise bas, mais toutes les femmes enceintes ne présentent pas d'hypertension. De plus, ils estiment que l'hypertension est la réaction du corps à une intoxication ou affection. Ils retrouvent fréquemment chez les éclamptiques des hyperplasies des surrénales ainsi qu'une hypertrophie cardiaque. Au final, les surrénales ont certainement un rôle à jouer dans l'éclampsie mais ne paraissent pas en être la cause première.

Launois, Mulon et Guerrini étudient l'hypophyse chez la femme enceinte. Il en ressort que son activité est augmentée, certainement en défense à une intoxication.

Lange, Vassale et Nicholson [55], quant à eux, se penchent sur l'appareil thyroïdien (thyroïde et parathyroïdes). Celui-ci est hypertrophié lors d'une grossesse normale, mais cette hypertrophie n'est pas retrouvée chez les éclamptiques. Pensant que la thyroïde avait un effet

abaisseur de la tension artérielle, ils supposent alors qu'il y a un équilibre entre celle-ci et les glandes surrénales permettant le maintien de la tension artérielle, un dysfonctionnement thyroïdien entraînerait alors une hypertension. Une expérience a montré que lorsqu'on retirait les glandes parathyroïdes des chiennes gravides, celles-ci présentaient des convulsions et de l'albuminurie, mais rien n'a été définitivement démontré.

D'autres médecins ont avancé que le corps jaune aurait une fonction de défense et pourrait neutraliser l'effet toxique du placenta, une anomalie ou son vieillissement pourrait avoir un rôle dans l'éclampsie.

6.1.4.2. Les seins

La théorie mammaire est établie par Sellheim en 1910 [56], d'après les travaux d'un vétérinaire soignant la fièvre vitulaire par des injections d'air dans les mamelles. Les vaches atteintes présentent des lésions hépatiques et rénales ainsi qu'une marche clinique similaire à l'éclampsie. Selheim ne donne aucune explication biologique mais assure qu'il guérit la maladie par des injections d'iodure de potassium dans le sein, ou par l'ablation mammaire.

6.1.4.3. La théorie ovulaire

La théorie ovulaire est la plus répandue. Plusieurs éléments l'ont appuyée : tout d'abord, après la mort du fœtus, on observe de nombreux infarctus placentaires ainsi que de larges décollements. De plus, on retrouve chez celui-ci des lésions hépatiques et rénales similaires à celles de la mère (mais cela peut être dû à une hypertension artérielle pré-mortem). Pour finir, les lésions placentaires sont nombreuses (hémorragie, nécrose, caduque lésée, distension villose). L'éclampsie pourrait donc être due à des réactions biologiques provoquées par le placenta, à un défaut d'équilibre qui entraînerait l'apparition d'hémolysines, d'anticorps et de syncytiolysines dans le sang maternel. Ces substances pourraient entraîner des embolies, autolyses ainsi que des actions cellulaires au niveau viscéral. Cette théorie leur apparaît séduisante, d'autant plus que les amas de cellules retrouvés dans le foie ressemblent à des cellules syncytiales, et celles-ci sont beaucoup plus nombreuses dans le placenta des éclampsiques, mais les expériences effectuées n'ont rien permis de démontrer.

Des expériences auraient démontré la toxicité du liquide amniotique des éclampsiques chez les animaux mais celles-ci ne semblent pas suffisantes.

En ce qui concerne le fœtus, l'éclampsie pourrait être causée par des poisons fœtaux non arrêtés par le placenta. Ces poisons pourraient venir de l'élimination fœtale (toxines créées par l'alimentation chez tout être humain, ne pouvant pas être évacuées par le fœtus par les

excréments et l'urine), mais ceux-ci paraissent trop minimes. De plus cela n'explique pas la présence d'éclampsie dans les grossesses molaires ainsi qu'en post partum.

6.1.4.4. La cause anaphylactique

Weichard explique l'apparition soudaine de l'éclampsie en la rapprochant à une anaphylaxie. Théorie appuyée par les réactions anaphylactiques lors d'injections d'extraits placentaires à des animaux. L'apparition de l'éclampsie en fin de grossesse alors que les principaux changements se font au début s'expliquerait par la dégénérescence du corps jaune qui ne jouerait plus son rôle protecteur.

6.1.5. La théorie rénale

L'albuminurie quasi constante chez les éclamptiques, les lésions rénales souvent découvertes et les similitudes retrouvées avec la maladie de Bright incitent à rechercher la cause de la pré-éclampsie et de l'éclampsie au niveau rénal. L'éclampsie serait donc due à un défaut de fonctionnement du rein qui pourrait entraîner, outre l'albuminurie, une rétention dans l'organisme de produits toxiques normalement éliminés, ce qui rejoint la théorie de la toxémie ou auto-intoxication. En ce qui concerne la substance en question, plusieurs propositions ont été faites :

Wilson en 1833 avance qu'un excès d'urée dans l'organisme serait la substance toxique qui déclencherait des convulsions. Cette théorie a été réfutée par Claude Bernard démontrant lors de ses expériences que l'urée, même présente en grande quantité, ne provoquait jamais de convulsion.

Frerich et Treitz évoquent l'ammoniac produit par la décomposition de l'urée, mais une fois de plus, les expérimentations de Bernard montrent que l'ammoniac n'est pas responsable de convulsions.

D'autres substances comme la créatinine, l'acide oxalique ou la potasse sont évoquées ponctuellement sans être étudiées.

Ne parvenant pas à déterminer ce composant toxique en question, est ensuite arrivée l'hypothèse selon laquelle il s'agirait de l'ensemble des composés de l'urine qui, non éliminés par le rein, seraient toxiques pour l'organisme et provoquerait les convulsions.

Le problème de la théorie rénale repose sur le fait que toutes les femmes atteintes d'éclampsie ne présentent pas toujours d'albuminurie, ce qui remet en question le défaut de fonctionnement du rein, et que même parmi celles qui présentent une albuminurie, toutes n'ont pas de lésions rénales. Il faut également tenir compte des lésions hépatiques qui sont parfois plus importantes que les lésions rénales et ne sont pas expliquées par cette théorie. Bar en 1911 explique que

l'éclampsie ne serait pas directement liée à l'insuffisance rénale mais que le défaut d'élimination et la rétention en résultant créent une dysharmonie de la grossesse entraînant l'éclampsie [53].



Figure 13 : Photographie de la maternité de l'hôpital Saint Antoine - 1900

6.2. Les traitements proposés

Des différentes théories pathogéniques émergent les différents traitements proposés, la plus répandue étant celle de l'auto intoxication, certaines causes possibles de cette intoxication ont été étudiées et en résulte un traitement : la médication thyroïdienne pour la dysfonction thyroïdienne, les injections intra mammaires pour l'origine mammaire, et le traitement obstétrical pour l'origine ovulaire. Les traitements visant la purification de l'organisme devraient alors être majoritaires au vu de l'importance de cette théorie mais ceux-ci sont assez limités et se cantonnent à des moyens non médicamenteux et complémentaires (régime lacté exclusif, lavements, absorption d'eau, hypodermoclyse ou injection sous cutanée d'eau, saignée). Les principaux traitements sont les anesthésiques, réduisant l'excitabilité des centres nerveux et permettant de mettre la patiente dans un état comateux évitant les crises. Cela se rapproche de la théorie de la névrose s'ajoutant à l'auto intoxication : les crises sont déclenchées par une excitation, émotion trop importante. Les autres traitements permettent d'augmenter la diurèse et/ou de baisser la tension artérielle, éléments constants de l'éclampsie [53].

6.2.1. Traitement prophylactique

Se basant sur le fait que l'éclampsie résulte d'une rupture de l'équilibre entre la production d'un poison et son élimination, ils tentent d'éviter son apparition par le régime alimentaire en privilégiant une alimentation à prédominance végétarienne avec une quantité importante de lait ou produits lactés. Ils conseillent également d'éviter les ferments ainsi que le sel qui est une cause reconnue d'œdèmes et d'hypertension artérielle, également présents dans l'éclampsie.

Le régime lacté, introduit par Tarnier en 1875 peut être partiel ou exclusif. Le régime partiel est à prescrire dès les premiers signes de pré éclampsie (albuminurie, œdèmes, céphalées, troubles de la vue, vomissements de fin de grossesse, hypertension artérielle), si ces signes augmentent malgré le régime, Bar et Commandeur recommandent d'augmenter la portion de végétaux et d'aliments lactés jusqu'au régime lacté exclusif si les signes continuent d'augmenter ou deviennent sévères. Ils recommandent également d'imposer immédiatement le régime lacté exclusif lorsqu'une albuminurie nette s'installe, accompagnée d'une oligurie. Le régime lacté peut être accompagné de boissons alcalines.

En complément du régime alimentaire, Bar et Commandeur conseillent de nettoyer l'intestin par l'administration de purgatifs légers 2 à 3 fois par semaine, permettant ainsi d'éliminer les toxines présentes. Ils indiquent également que le repos et la chaleur améliorent le pronostic et recommandent ainsi les diaphorèses (hypersudation) par enveloppement chaud, le repos allongé qui permet une meilleure fonction rénale et éviter les sorties au froid.

On retrouve alors de larges conseils vestimentaires demandant de privilégier les longues chemises en flanelle à manches longues [53].

6.2.2. Traitement médical

6.2.2.1. Lutte contre l'hyperexcitabilité :

La morphine, le chloral et le chloroforme permettent de faire stopper les crises mais bon nombre de médecins (Porak, Chirié, Macé, Fritsch) s'interrogent quant au fait d'administrer des substances connues comme toxiques alors que la patiente lutte déjà contre les poisons de l'éclampsie, d'autant plus que ces produits ne peuvent être correctement éliminés du fait de l'oligurie présente chez la plupart des patientes. Ils préfèrent des moyens dits « physiques ».

Le Chloroforme déclenche une anesthésie permettant d'éviter les convulsions mais doit être utilisé uniquement lorsque la crise est imminente ou en cas de manœuvre pouvant occasionner une crise (gestes douloureux) de par sa toxicité hépatique et cellulaire. En dehors de ces cas il doit être utilisé à doses faibles et discontinues dans l'attente de l'action d'autres médicaments.

Le Chloral est le traitement de choix. Selon Bar et Commandeur, il est particulièrement efficace à fortes doses mais les médecins sont frileux à le prescrire de façon importante. Il peut être administré par voie veineuse, orale ou rectale. La morphine peut être utilisée de la même manière mais l'est peu par les médecins français

Le bromure de potassium permet de lutter contre l'hyperexcitabilité des centres nerveux, il est souvent associé au Chloral.

Le Vêratum Viride est une plante très utilisée en Amérique notamment en traitement des crises d'épilepsie et de l'hypertension artérielle par vasodilatation intense. Inconnu en France, les auteurs encouragent son expérimentation.

6.2.2.2. Médications secondaires :

La Friction de Gaiacol (phénol), anesthésique local, a permis l'arrêt des convulsions et la baisse de la pression artérielle dans certains cas d'après Appelby. De nombreux autres ont été expérimentés à petite échelle : sels de mercure (Calomel) par Wilson et Hanks, la Trinitrine par Marx, aconit par Hanks, l'hyoscine par Kroemer, l'hydrate l'amylène par Harle, la nitroglycérine par Carthi.

L'iodure de potassium en injection intra mammaire est utilisé dans l'éclampsie vitulaire par le vétérinaire danois Schmidt et permet une baisse de la mortalité. Bolle, en 1901, puis Sellheim reprend ses travaux et les applique à l'éclampsie humaine présentant une grande analogie. Ils s'appuient sur la théorie de l'origine mammaire de l'éclampsie des suites de couches [55]. Les résultats de ses expérimentations semblent satisfaisants et son innocuité en font un traitement à envisager.

La médication thyroïdienne, induite par Nicholson, se base sur la théorie de l'auto intoxication et sur le fait que la thyroïde a un rôle antitoxique. De nombreux médecins étudient cette thérapeutique (Lange, Vassale, Jeandelize, ...). Ils pensent que certains cas d'éclampsie sont dus à une insuffisance thyroïdienne. Reste à déterminer dans quels cas l'utiliser et à quel moment (traitement de fond ou de crise).

L'extrait de sangsues ou Hirudine est connu pour être un anti coagulant. Son utilisation dans l'éclampsie est basée sur le fait qu'on retrouve de nombreuses thromboses dans les organes des éclampsiques. Les recherches menées par Dienst et Englemann et Stade en 1909 sont encourageantes mais ils reconnaissent qu'il est dangereux de diminuer la coagulabilité du sang à l'approche de l'accouchement [53, 56].

6.2.2.3. Les moyens dits « physiques » :

Les injections d'eau salée sous cutanée ou hypodermoclyse sont appuyées par Berheim. Jardine en 1901 conseille d'ajouter de l'acétate de soude, pour augmenter le pouvoir diurétique de l'eau salée et ainsi « laver » le sang. Les résultats sont médiocres et beaucoup s'interrogent quant au fait d'ajouter du liquide chez une patiente dont les reins ne marchent plus ou mal, présentant des œdèmes et également une hypertension artérielle. Il a été découvert que les reins malades retiennent le chlorure de sodium, provoquant ainsi œdème et hypertension artérielle. Le lien entre hypertension artérielle et convulsion est fait, il paraît donc essentiel de lutter contre celle-ci pour traiter l'éclampsie. En 1910, Sippel et même Porak conseillent de ne les utiliser qu'avec grande prudence.

L'absorption de liquide par voie orale est conseillée par Bar pour diluer la masse sanguine sans les inconvénients sur les reins. D'après Le Play : « l'introduction dans l'intestin de solutions chlorurées hypertoniques amène de la congestion de la muqueuse digestive avec afflux de liquide aux dépens du sérum sanguin jusqu'à production de l'isotonie ; le résultat est donc un abaissement de pression sanguine avec élimination de produits toxiques. »

La saignée était un traitement complémentaire jusqu'en 1908, elle était pratiquée de manière modérée (extraction de moins de 500g de sang) avec d'autres traitements : l'hypodermoclyse, le régime lacté, les lavements massifs, les purgatifs mais aussi le chloral. En 1908, Macé et Chirié utilisent la saignée dite massive consistant en une extraction de 1000 à 1500g de sang. Partant de la théorie que l'éclampsie est une auto intoxication et que la crise convulsive est déclenchée par l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale, cette saignée aurait trois intérêts : tout d'abord elle permet d'extraire une grande quantité du poison, puis elle abaisse la tension artérielle et ainsi rétablit la diurèse, « ouvrant » le rein.

La ponction lombaire est initiée par Helme pensant que les crises convulsives proviennent d'une hypertension du liquide rachidien concomitante à l'hypertension artérielle [57]. Les nombreux accidents cérébraux accompagnant l'éclampsie appuient sa théorie mais, même si une hypertension intra rachidienne est retrouvée dans certains cas, dans d'autres on constate une faible quantité de liquide céphalo rachidien. Ce traitement est utilisé par plusieurs médecins mais toujours en complément d'autres traitements et paraît plutôt indiquée en prévention des complications cérébrales que pour les crises convulsives.

La théorie de l'auto intoxication étant la plus répandue, la purification de l'organisme permettrait de guérir. C'est ainsi que beaucoup préconisent le nettoyage du tube digestif afin d'évacuer les toxines hors du corps. Cette purification passe par le lavage de l'intestin par de

l'eau alcaline, évitant ainsi la réabsorption des « toxines gastriques » et calmant l'estomac des vomissements fréquents après l'administration de médicaments et notamment de chloral. Quant à l'intestin il est nettoyé à l'aide de purgatifs drastiques divers mais surtout par de grands lavages, appelés entéroclyses, effectués avec une longue canule et une irrigation abondante permettant en plus de l'élimination des toxines intestinale, une exsudation contribuant à la désintoxication du sang.

6.2.3. Traitement obstétrical

L'accouchement reste toujours le meilleur remède à l'éclampsie, mais les risques inhérents à la prématurité et aux techniques permettant de l'accélérer créent un désaccord entre les praticiens. Il y a alors un débat entre les partisans de l'accouchement à tout prix, considérant celui-ci comme le seul remède et les autres traitements comme complémentaires ou accessoires et ceux qui pensent que l'accouchement ne doit être envisagé que s'il peut se faire facilement, les autres traitements permettant d'attendre ce moment. La question qu'ils se posent est « quand intervenir ? », les interventions obstétricales étant encore à l'époque risquées autant pour la mère que pour l'enfant. Les médecins paraissent tous d'accord pour l'intervention obstétricale lorsque le travail est lancé : extraction artificielle avec aide à la dilatation si besoin mais uniquement lorsque le col est déjà effacé avec un segment inférieur amplifié. Les instruments d'aide à la dilatation sont divers : le doigt, le métreuryse (ballon), écarteurs de Tarnier, dilatateur de Rossi [53]. Leur principal inconvénient est que les plus efficaces sont également les plus traumatiques. Quant à la césarienne, la voie abdominale telle qu'on la connaît aujourd'hui est trop dangereuse, les techniques ont encore besoin d'être améliorées pour ne plus être le moyen de dernière chance afin de sauver l'enfant d'une mère considérée comme perdue, lorsque celui-ci est encore vivant. La césarienne vaginale a de meilleurs résultats, elle succède aux incisions profondes du col en 1895 mais doit être utilisée avec prudence car elle comporte un risque élevé pour la mère en termes d'infection, d'hémorragie et pronostic obstétrical futur. La question se pose alors : dans quel cas l'utiliser ? Pour quelles indications ? Quel stade de gravité de la maladie ? La présence de crise en post partum montre que l'accouchement forcé avec tous ses risques ne permet pas de garantir l'arrêt de la maladie, s'ajoutent les risques de la prématurité induite pour l'enfant et l'absence de preuves de la baisse de la mortalité (maternelle comme fœtale) pour appuyer le fait que l'accouchement provoqué doit être réfléchi. Bar et Commandeur concluent qu'il doit être pratiqué uniquement si la crise est imminente ou si les symptômes persistent ou s'aggravent malgré un traitement médical énergique. Les conditions obstétricales doivent alors être favorables, les manœuvres douces, la dilatation rapide et sans violence [53].

6.2.4. Conduites à tenir :

Les auteurs insistent sur la surveillance des urines de toutes les femmes enceintes pour le dépistage, la recherche de protéines par chauffage et acidification doit se faire quotidiennement si la patiente a des antécédents. La quantité doit également être surveillée notamment en cas de signes complémentaires : œdèmes, céphalées, troubles de la vue, hypertension artérielle car l'albuminurie n'est pas constante. En cas d'albuminurie et/ou d'oligurie avec signes associés, les médecins préconisent la mise en place immédiate du régime lacté exclusif et de tout faire pour empêcher la survenue d'accès : mettre la patiente au repos, dans un environnement chaud et lui administrer du Chloral ainsi que des purgatifs. L'hydratation est également importante afin d'augmenter la diurèse. La saignée est conseillée en cas de symptômes alarmants comme l'augmentation de l'oligurie, de l'hypertension artérielle, des céphalées.

En cas d'accès, ils conseillent tout d'abord de protéger la patiente en plaçant une compresse entre les dents afin d'éviter les morsures de langues et en retirant ses éventuelles prothèses. L'administration massive de chloroforme permet de stopper les convulsions en maintenant la patiente sous sédation. Son action nocive sur le foie déjà abimé par la maladie décourage à l'utiliser à long terme mais plutôt dans l'attente de l'action d'autres traitements, en cas de crise imminente ou en prévention lors d'actes douloureux pouvant déclencher une crise. Dans l'intervalle entre les crises, c'est plutôt le chloral qui est indiqué. En ce qui concerne le traitement obstétrical, les techniques de dilatation et de césarienne sont trop dangereuses pour les patientes. Les médecins sont majoritairement contre l'accouchement forcé et ne l'envisagent qu'en cas d'aggravation des symptômes avec dysfonction inquiétante des yeux ou du cerveau ou en cas d'échec de tous les traitements initiés [59].

7. DES ANNEES 1930 A LA FIN DU XX^e SIECLE

7.1. Les découvertes médicales affinent les théories

7.1.1. Pré-éclampsie ou hypertension artérielle préexistante ?

En 1936, l'éclampsie perd momentanément son statut d'entité clinique à part entière. Herrick expose que l'éclampsie ne serait qu'une révélation, du fait de la grossesse, d'une hypertension artérielle préexistante. Cette idée est très populaire dans les années 1940 mais l'albuminurie reste mal expliquée [21].

En 1940, Vigne donne une autre explication :

"Il ne s'agit pas d'une maladie rénale primitive, mais d'une maladie générale. C'est une gestose. Elle se manifeste non pas dès le début de la grossesse comme le fait la néphrite chronique, mais au cours du troisième trimestre. Nous n'en connaissons pas la nature. Mais nous savons qu'elle comporte un déséquilibre endocrinien et neuro-végétatif, une instabilité de la fonction vasomotrice et, comme corollaire, des troubles circulatoires qui retentissent sur le rein, les artères, le foie, le cerveau » [60].

Cette théorie rétablit l'éclampsie comme entité clinique et autonome. Sa nature reste inconnue mais elle serait responsable de lésions vasculaires et rénales desquelles peuvent résulter une hypertension artérielle et/ou une néphropathie, ce qui permet d'expliquer tous les éléments cliniques et les variabilités interindividuelles de la maladie. Cette définition est large et a pour conséquences le classement sous le nom d'éclampsie des néphropathies et hypertensions artérielles préexistantes révélées pendant la grossesse (les albuminuries sans hypertension artérielle et inversement). Rappelons que pour beaucoup à l'époque, le suivi de la grossesse est le seul suivi médical.

Le débat entre ces théories dure jusqu'à la publication des travaux de Chesley en 1980. Ce médecin américain a suivi 270 femmes atteintes de pré-éclampsie durant leur grossesse pendant 20 ans. Il en ressort que l'espérance de vie des femmes ayant eu une pré-éclampsie au cours de leur première grossesse est supérieure à celle des multipares et que 80% de cette surmortalité est due à une cause cardio-vasculaire [61]. La tension artérielle ultérieure moyenne des primipares est bien inférieure à celle des multipares. C'est ainsi que Chesley prouve définitivement le lien entre pré-éclampsie et primiparité et exclu les néphropathies et les hypertensions artérielles préexistantes. La pré-éclampsie ou « toxémie gravidique pure » définit alors les primipares nouvellement atteintes d'hypertension artérielle et d'albuminurie [62].

7.1.2. Œdèmes : perte ou excès de sel ?

Lorsque l'effet du sodium sur les œdèmes est découvert, les femmes pré-éclamptiques sont considérées comme retenant insidieusement du sodium. Pourtant dès 1947, Robinson pense qu'il y a plutôt une perte de sel dans la pré-éclampsie et conseille un apport supplémentaire pour toutes les grossesses, sans observer d'augmentation du risque de pré-éclampsie [63]. Il faut attendre 1973 et les travaux de Chesley [64] pour que le monde médical reconnaisse qu'il n'y a pas de surplus de sodium dans la pré-éclampsie. Chesley découvre que la pré-éclampsie est marquée par une hypovolémie. Il n'y a pas de perte ou d'excès de sodium dans la pré-

éclampsie mais une mauvaise répartition de celui-ci, présent en trop grande quantité dans le milieu interstitiel, aux dépends du milieu vasculaire.

7.1.3. Anato-pathologie et hématologie

En 1950, l'étude des vaisseaux utérins chez les patientes atteintes de pré-éclampsie ou d'éclampsie a permis de mettre en évidence une artériopathie des vaisseaux de petit calibre, appelée athérose aiguë. Au niveau placentaire, on constate des lésions thrombotiques et nécrotiques associées à des dépôts de fibrine.

En 1959, Spargo et son équipe décrivent les lésions rénales retrouvées après une biopsie chez les patientes ayant présenté une pré-éclampsie. Ils découvrent des lésions caractéristiques, l'endothéliose glomérulaire, qu'ils ne retrouvent que chez les pré-éclamptiques [65]. En 1963, Vassalli et son équipe mettent en évidence des dépôts de fibrine au niveau des glomérules des pré-éclamptiques, dépôts qu'ils ne retrouvent pas dans les autres néphropathies [66]. Ces lésions caractéristiques, associées aux dépôts de fibrine permettent de différencier incontestablement la pré-éclampsie et l'éclampsie des néphropathies préexistantes.

Les lésions thrombotiques retrouvées dans le placenta incitent à étudier la coagulation. Ces résultats associés aux accidents hémorragiques souvent observés entraînent les chercheurs sur la voie de la coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD). En 1972, ils retrouvent des taux élevés de produits de dégradation de la fibrine et une réduction du nombre de plaquettes chez de nombreuses femmes atteintes de pré-éclampsie. La CIVD est alors associée à la pré-éclampsie se développant progressivement au cours de la grossesse, son apparition coïncide avec le développement des caractéristiques cliniques de la pré-éclampsie, et atteignant son stade ultime dans l'éclampsie [67].

Il est établi que la pré-éclampsie est due à un défaut d'insertion placentaire en 1975 : les artères spiralées du myomètre sont insuffisamment envahies par le trophoblaste [68]. Cette invasion incomplète entraîne un défaut de leur remodelage : leur calibre est insuffisant et elles gardent leurs cellules musculaires et ainsi leur capacité de vasoconstriction. Le flux utéro-placentaire est donc diminué ce qui occasionne un défaut de perfusion placentaire expliquant le retard de croissance intra utérin [69,70].

Le HELLP syndrome est décrit en 1982 par Weinstein, pour définir un groupe particulier de patientes pré-éclamptiques chez lesquelles on retrouve une hémolyse, une cytolysé hépatique et une thrombopénie [71].

7.1.4. Immunologie et prostaglandines

L'étude des cas de pré-éclampsie chez les multipares a permis de réaliser que lorsqu'une pré-éclampsie se déclare chez une multipare, celle-ci a lieu après un changement de partenaire. Il s'agit en réalité de la première grossesse du couple, même s'il ne s'agit pas de la première grossesse de la mère. Les études sur l'immunologie se développent dans les années 1970-1980 et ces données laissent penser qu'un phénomène de tolérance immunitaire fait défaut. L'éclampsie est due à une réaction immunitaire de la mère contre l'ADN du père. De plus, des études montrent que les femmes qui ont peu été en contact avec le sperme du père avant leur grossesse ont plus de risque de déclencher une pré-éclampsie. En effet, celles qui ont eu peu de relations sexuelles avec le père avant une grossesse, ou qui utilisaient une méthode de contraception « barrière » (préservatif) sont plus à risque [72]. De même, les fécondations in vitro avec sperme de donneurs anonymes sont beaucoup plus à risque que celles effectuées avec le sperme du mari ou du partenaire habituel [73].

Dans les années 1980, l'étude des prostaglandines a permis de mettre en évidence une augmentation anormale de l'activité du thromboxane associée à une diminution de celle des prostacyclines chez les pré-éclamptiques alors que l'inverse se produit lors d'une grossesse normale. Le thromboxane a un effet vasoconstricteur et prothrombotique contrairement aux prostacyclines, ce qui explique les phénomènes de vasoconstrictions, de CIVD ainsi que les symptômes rénaux [74].

7.2. Evolutions des traitements

7.2.1. Traitements préventifs

Le régime lacté est vite abandonné lorsque les effets du sodium dans l'œdème sont découverts, aux profits du régime sans sel et des diurétiques [75]. Les diurétiques organo-mercuriels sont les premiers utilisés, rapidement remplacés par les osmotiques (mannitol), puis les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (sulfanilamides, acétazolamides) et les thiazides (chlorthiazides). Le Furosémide est utilisé à partir des années 1960. Ces traitements sont prescrits massivement à partir de la fin des années 1950 et il faut attendre les années 1980 pour les voir disparaître progressivement [76].

Afin de prévenir les lésions thrombotiques retrouvées dans le placenta, l'aspirine est utilisée dès 1985 [77]. Pour que l'aspirine soit efficace, elle doit être administrée avant la création des lésions et donc avant l'invasion trophoblastique défailante. Les études se poursuivent ensuite et affinent le traitement : l'aspirine doit être donnée à faible dose mais tout de même autour de 100mg/j et surtout avant 25 semaines d'aménorrhée (inefficace au-delà) [78].

7.2.2. Traitements curatifs

Les années 1970 sont marquées par le développement des traitements anti hypertenseurs, dont certains sont toujours utilisés aujourd'hui. Ces traitements permettent d'abaisser la pression artérielle de manière significative mais la régression de la mortalité foeto-maternelle est principalement due au développement de l'obstétrique moderne et de la médecine néonatale. Les techniques obstétricales et opératoires s'améliorant, l'accouchement est progressivement mieux surveillé et peut être accéléré. De même, la césarienne n'est plus une technique de dernière chance condamnant la mère. En effet, l'expansion de l'asepsie, de l'anesthésie et l'amélioration des techniques d'incision améliorent le pronostic des césariennes : le taux de décès varie entre 4 et 10% selon le type d'incision pour la période 1900-1945 et approche 0,012% à partir des années 1960. Le développement de la réanimation néonatale et de la pédiatrie permet de mieux appréhender la prématurité et améliore le pronostic des enfants de petit poids ou nécessitant une aide à la naissance. Les premières couveuses voient le jour en 1880, progressivement améliorées pour devenir celles que nous connaissons actuellement, elles permettent à l'enfant de se maintenir à une température stable. Le score d'Apgar, en 1953, puis le score de Silverman, en 1961, sont établis afin d'évaluer l'enfant à la naissance en vue de mettre en place les mesures nécessaires [79]. Le massage cardiaque externe est adapté aux enfants en 1962. La corticothérapie prénatale, permettant d'accélérer la maturation pulmonaire en cas de risque de prématurité, est mise en place dans les années 1980 et le surfactant, permettant de pallier à l'immaturité pulmonaire des prématurés, dans les années 1990 [80].

Le sulfate de magnésium est utilisé comme anti convulsivant dans l'éclampsie dès les années 1920 aux Etats-Unis [81, 82] mais il faut attendre la deuxième moitié des années 1990 pour qu'il soit utilisé en France [83, 84]. Les recommandations du CNGOF de 1997 indiquent que le sulfate de magnésium est le meilleur traitement de l'éclampsie et le meilleur traitement anti convulsivant dans la pré-éclampsie [85].

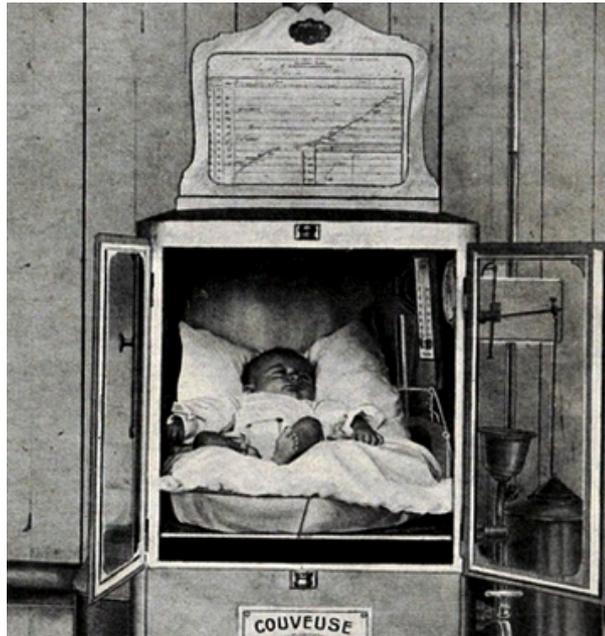


Figure 14 : photographie de la couveuse Alexandre Lion
à l'exposition de Clermont-Ferrand - 1910

8. XXI^e SIECLE ET RECHERCHES A VENIR

8.1. Evolution de la compréhension

Il est établi depuis 1975 que la pré-éclampsie est due à un défaut de placentation : l'invasion incomplète des artères utérines spiralées par le trophoblaste. C'est par ce défaut d'invasion et de remodelage que le flux utéro-placentaire est altéré mais la raison de cette insuffisance d'invasion n'est pas connue. La recherche s'est penchée sur l'immunologie afin d'expliquer ce phénomène. L'étude des cellules immunitaires chez les femmes pré-éclamptiques a montré une augmentation des macrophages et des cellules immunitaires activées chez celles-ci comparativement aux femmes enceintes non pré-éclamptique. Ces cellules immunitaires sont normalement inactives lors d'une grossesse, permettant la tolérance de l'ADN fœtal. L'activité des macrophages est régulée par des cytokines également impliquées dans la régulation de l'invasion trophoblastique ce qui suppose un lien entre cette réaction immunitaire déficiente et le défaut d'invasion placentaire. Les études ont également démontré une expression diminuée du complexe d'histocompatibilité HLA-G par les cellules trophoblastiques chez les pré-éclamptiques. C'est cette expression qui protège habituellement le trophoblaste des cellules naturelles tueuses (NT). Ce qui prouve qu'un défaut immunologique est responsable, du moins en partie, de la pré-éclampsie [86, 87].

Mais quelle est la cause de ce défaut immunologique ? Même s'il est établi qu'il existe un phénomène de défense à l'égard de l'ADN paternel, le mécanisme reste flou. Existe-il une prédisposition génétique ?

La recherche génétique s'est penchée sur cette question et remarque que certains gènes sont sous-exprimés lors d'une pré-éclampsie, comparativement à une grossesse normale. Ces gènes sont impliqués dans l'inflammation, la régulation immunitaire et la mobilité cellulaire. Un gène se distingue : STOX 1. Ce gène est surexprimé dans les cellules placentaires des pré-éclamptiques et cette surexpression est liée à une altération de l'activité des mitochondries et de la balance nitroso-redox. La balance nitroso-redox équilibre le stress oxydatif et le stress nitrosatif. La surexpression de STOX 1 entraîne un déséquilibre responsable de la production de peroxy-nitrite et de protéines nitrées et l'activation de la voie métabolique du NO (oxyde nitrique). Ce processus privera l'organisme maternel de NO, une molécule vasodilatatrice également impliquée dans la modulation de la pression artérielle [88]. Au final, on ne retrouve pas, pour l'instant de gène responsable de la pré-éclampsie mais la modulation de l'expression de certains gènes est impliquée dans la maladie. Ces travaux ouvrent la perspective de découvrir de nouveaux marqueurs précoces de la pré-éclampsie et de développer des stratégies thérapeutiques ciblées sur la balance nitroso-redox, les mitochondries, et le métabolisme de l'oxyde nitrique [89].

La diminution de la perfusion placentaire secondaire au mauvais remodelage vasculaire utérin engendre progressivement une dysfonction placentaire. Cette dysfonction est probablement due à une hypoxie du fait de la réduction du flux sanguin mais le lien entre le défaut de placentation et le dysfonctionnement est imparfaitement établi. Le placenta se dégrade, libérant des débris dans la circulation maternelle et des molécules jouant un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la pré-éclampsie. Ce sont ces débris et molécules qui entraînent une dysfonction endothéliale responsable des troubles de la coagulation et de la néphropathie glomérulaire caractéristiques de la pré-éclampsie. Le placenta des grossesses compliquées de pré-éclampsie présente des marqueurs de stress oxydatif. Ce stress oxydatif semble responsable d'une apoptose voire d'une nécrose placentaire et de la libération de débris placentaires dans la circulation maternelle. Ces débris déclenchent une réponse inflammatoire et provoquent des lésions endothéliales [86]. Ces lésions activent la coagulation et sont ainsi responsables de la coagulopathie retrouvée dans la pré-éclampsie. Elles déclenchent une hypertension artérielle par anomalie du contrôle endothélial du tonus vasculaire mais aussi une protéinurie par augmentation de la perméabilité glomérulaire (endothéliose glomérulaire) [90, 91].

Des travaux ont montré que les facteurs de croissance VEGF et PlGF jouent un rôle important dans la dysfonction endothéliale. Ces facteurs de croissance sont impliqués dans les processus d'angiogenèse par la production de NO et de prostacyclines et sont indispensables à la survie des cellules endothéliales. La molécule sFLT-1 est un récepteur soluble se fixant à VEGF et PlGF, inhibant leur activité. En cas de pré-éclampsie, on retrouve une production accrue de sFLT-1 entraînant un effondrement de l'activité de VEGF et de PlGF responsable de la dysfonction endothéliale maternelle, de l'hypertension artérielle et de la protéinurie [86, 92]. Cette augmentation de la production de sFLT-1 est due à une activation locale des monocytes par le complément [87]. L'inhibition de l'activation du complément permettrait donc d'éviter ce phénomène et constitue une piste de traitement à étudier [93].

Le rôle de l'endogline a également été mis en évidence. Il s'agit d'un récepteur membranaire fortement exprimé sur les cellules endothéliales et responsable du développement et de l'homéostasie vasculaire. Dans la pré-éclampsie, le placenta produit en grande quantité une forme soluble de ce récepteur qui potentialise la dysfonction endothéliale induit par sFLT-1 en déclenchant une activation et une lésion endothéliale mais aussi une augmentation de la perméabilité vasculaire contribuant aux symptômes de la pré-éclampsie. L'augmentation des taux de sFLT-1 et de l'endogline étant précoce, ils pourraient participer à un dépistage sérique précoce de la maladie [86, 94].

Des études ont montré une quantité importante d'anticorps agonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Ces anticorps stimulent l'angiotensine qui crée des lésions vasculaires [90, 95].

L'étude de l'uricémie chez les femmes enceintes a retrouvé une hyperuricémie chez les pré-éclamptiques dont l'augmentation est corrélée avec le pronostic. De plus, les études in vitro ont relevé une hypertension artérielle et une hypertrophie glomérulaire après une hyperuricémie provoquée. L'hyperuricémie participe probablement à la symptomatologie mais n'est pas seule responsable [90, 96].

8.2. Traitements

Il a été prouvé que le traitement par faible dose d'aspirine est efficace s'il est administré avant 20 semaines d'aménorrhée [11], mais les symptômes de la pré-éclampsie ne sont pas encore présents à ce terme. Actuellement ce traitement n'est prescrit qu'aux patientes ayant un antécédent de pré-éclampsie. Il n'est pas recommandé chez les patientes ayant un facteur de risque (HTA chronique, obésité, diabète pré-gestationnel, maladie rénale chronique, anomalie du Doppler utérin, etc.) [97]. L'enjeu de la recherche se tourne désormais vers la détermination

de marqueurs biologiques précoces permettant d'anticiper la survenue d'une pré-éclampsie afin de pouvoir administrer le traitement par aspirine avant 20 semaines d'aménorrhée. Beaucoup de biomarqueurs ont été évoqués, en particulier sFLT-1, PIGF, VEGF, mais pour le moment aucun n'a de valeur prédictive suffisante. Un autre marqueur est également étudié : les ARN messagers maternels, notamment des gènes antiangiogéniques ou des facteurs liés à l'hypoxie [98]. L'apport de vitamine D [99], de vitamine E, l'activité physique ou encore la charge d'acides alimentaires [100] sont d'autres pistes étudiées pour la prévention de la pré-éclampsie mais qui n'ont pas apporté de résultats convaincants.

La prise en charge des patientes pré-éclamptiques repose toujours sur la surveillance des paramètres materno-fœtaux permettant de prolonger la grossesse jusqu'au déclenchement de l'accouchement (selon les conditions obstétricales) avant la survenue de complications.

CONCLUSION

La pré-éclampsie, et sa complication la plus connue, l'éclampsie, est une maladie à la physiopathologie complexe qui est, encore aujourd'hui, imparfaitement comprise et dont la cause première pose toujours question. Au fil des siècles, de nombreux médecins se sont interrogés sur cette maladie au pronostic sombre et leur travail a permis progressivement d'en faire une entité à part entière, d'en définir les symptômes, les facteurs prédisposant et d'élaborer des stratégies thérapeutiques.

Nous avons pu voir comment les différentes théories établies au cours des siècles peuvent parfois être extrêmement éloignées des connaissances que nous avons aujourd'hui que ce soit en termes de conception de la maladie comme du corps ou de la médecine en général, et à quel point les nouvelles découvertes peuvent renverser facilement nos certitudes, révolutionnant notre compréhension de la maladie et nos traitements. Cela nous incite à considérer humblement nos connaissances actuelles et notre vision que ce soit de la maladie, et même au-delà, de la médecine.

L'étude de l'histoire obstétricale nous permet de réaliser l'étendu colossal des progrès qui ont été effectués au cours des quatre derniers siècles, tout particulièrement au cours du siècle dernier et même encore de façon plus impressionnante ces 20 dernières années avec les travaux sur la génétique. Il y a encore de nombreuses pistes à poursuivre, notamment dans le domaine de la génétique et de l'immunologie, qui permettent d'espérer de grandes découvertes médicales. Tout cela laisse supposer encore de grandes avancées pour le siècle prochain et même, certainement de manière plus spectaculaire, au cours des quatre prochains siècles.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Larousse. Encyclopédie Larousse en ligne - éclampsie [En ligne]. Disponible sur : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/eclampsie/12679> (consulté le 8 mars 2018).
2. INSERM. Pré-éclampsie [En ligne]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/biologie-cellulaire-developpement-et-evolution/dossiers-d-information/pre-eclampsie> (consulté le 10/06/17)
3. Matis R. Mémento de la Sage-femme. 2e éd. Elsevier Masson ; 2013.
4. OMS - Organisation Mondiale de la Santé. Recommandations de l'OMS pour la prévention et le traitement de la prééclampsie et de l'éclampsie ; 2014.
5. CNGOF - Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Protocoles en Gynécologie Obstétrique. 3e éd. Elsevier Masson ; 2015.
6. Édition professionnelle du Manuel MSD - Pré-éclampsie et éclampsie - Gynécologie et obstétrique [En Ligne]. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%3%A9cologie-et-obst%3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/pr%3%A9-%3%A9clampsie-et-%3%A9clampsie> (Consulté le 4 mars 2018).
7. 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). La Revue de Médecine Interne. 1 juin 2016 ; 37 (6) : 406-11.
8. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, Thilaganathan B, Khalil A. Placental histopathology associated with pre-eclampsia : systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. Sept 2017 ; 50 (3) : 295-301.
9. ANABIBLE Laboratoire d'anatomie pathologie du CFB de Caen et du CHPC de Cherbourg - Dr Michels - Pathologie vasculaire du placenta [En ligne]. Disponible sur: http://anabible.webethan.org/spip.php?page=print-article&id_article=4767&lang=fr (Consulté le 4/02/18)
10. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy : Facts and Controversies. Placenta. 1 sept 2006 ; 27 (9) : 939-58.
11. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet. 26 mai 2007 ; 369 (9575) : 1791-8.

12. Belhomme N, Doudnikoff C, Polard E, Henriot B, Isly H, Jego P. Aspirin: Indications and use during pregnancy. *Rev Med Interne*. Déc 2017 ; 38 (12) : 825-32.
13. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate ? The Magpie Trial : a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 1 juin 2002 ; 359 (9321) : 1877-90.
14. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 8 nov 2007 ; 335 (7627) : 974.
15. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney Disease After Preeclampsia : A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 juin 2010 ; 55 (6) : 1026-39.
16. Encyclopædia Universalis - Théorie des humeurs [En ligne]. Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/theorie-des-humeurs/> (consulté le 26/02/18)
17. Jouanna J. La théorie des quatre humeurs et des quatre tempéraments dans la tradition latine (Vindicien, Pseudo-Soranos) et une source grecque retrouvée. *Rev Études Grecques*. 2005 ; 118 (1) : 138-67.
18. Tasca C, Rapetti M, Carta MG, Fadda B. Women And Hysteria In The History Of Mental Health. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH*. 19 oct 2012 ; 8 : 110-9.
19. Gilman SL. *Hysteria Beyond Freud*. University of California Press ; 1993.
20. Association l'Aide à l'Épileptique. Histoire de l'épilepsie - AAE [En ligne]. Disponible sur : <https://www.aae-epilepsie.com/Histoire-de-l-epilepsie.html> (consulté le 20/02/18)
21. Beaufile M. Soc Néphrologie : d'hier et d'aujourd'hui - L'énigme de la toxémie gravidique, de la « maladie sacrée » à l'endothélium. [En ligne] Disponible sur : http://www.sfnfdt.org/sn/enphro/publications/hier/5_4.htm (consulté le 03/04/17)
22. Mauriceau F. *Traité des maladies des femmes grosses et de celles qui sont accouchées*. 3rd ed. Paris ; 1681.
23. BnF - Tous les savoirs du monde : Biographie de Carl von Linné [En ligne]. Disponible sur : <http://classes.bnf.fr/dossism/b-linne.htm> (consulté le 8/04/2017)
24. INSERM - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, CépiDc - Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès. La classification des maladies [En ligne]. Disponible sur : <http://www.cepidc.inserm.fr/inserm/html/pages/ICD-9FR/Introduction.htm> (consulté le 16/03/18).
25. Boissier de Sauvages F. *Nosologie méthodique ou distribution des maladies en classes, en genres et en espèces*. Lyon : Jean-Marie Bruyset, Imprimeur-libraire ; 1772.

26. Puzos N. Traité des accouchements contenant des observations importantes sur la pratique de cet art. Paris : Chez Desaint & Saillant et P. Al. Le Prieur Impr du Roi ; 1759.
27. Levret A. L'Art des accouchements démontré par des principes de physique et de mécanique. Paris : Chez P. Fr. Didot le Jeune, libraire ; 1766.
28. Chaussier F. L'art des Accouchemens. Paris ; 1818.
29. Denman. Introduction of the Practice of Midwifery. New-York : E. Bliss and E. White ; 1821.
30. Velpeau A. Des convulsions chez les femmes, pendant la grossesse, pendant le travail et après l'accouchement. Paris : J.-B. Baillière ; 1834.
31. Becquerel A. De l'État puerpéral. Paris : impr. de H. Plon ; 1857
32. Rayer P. Traité des maladies des reins et des altérations de la sécrétion urinaire. Paris : J.-B. Ballière ; 1841.
33. Purkerson ML, Vekerdy L. A history of eclampsia, toxemia and the kidney in pregnancy. Am J Nephrol. 1999 ; 19 (2) : 313-9.
34. Chesley L. Hypertensive Disorders in Pregnancy. 1978.
35. Tyler Smith W. Principles and Practices of Obstetrics. Philadelphia : Lea & Blanchard ; 1849.
36. Imbert-Gourbeyre A. De l'Albuminurie puerpérale et de ses rapports avec l'éclampsie. Paris : J.-B. Baillière ; 1856.
37. Hamon L. Essai sur l'albuminurie liée à l'état de gestation. Paris ; 1861.
38. Cazeaux P. Traité théorique et pratique de l'art des accouchements. Libraire Chamerot et Lauwereyns. Paris ; 1867.
39. Coutal MR. Traité pratique d'accouchement. Imprimerie Monnet. Montpellier ; 1877.
40. Postel-Viney N. Histoire de l'hypertension artérielle et du risque vasculaire : aux origines des mutations de la médecine contemporaine. 1996 ; XXX (2).
41. Maugenest A. Étude critique sur la nature et le traitement de l'éclampsie puerpérale. Paris : A. Delahaye ; 1867.
42. Pajot C. Travaux d'obstétrique et de gynécologie. Paris : G. Steinheil ; 1889.
43. Auvard A. Traité pratique d'accouchements. Paris : Octave Doin ; 1898.
44. Jaccoud. Traité de pathologies internes. Paris : Adrien Delahaye et Emile Lecrosnier ; 1972.
45. Mackiewicz H. Du Régime lacté dans le traitement des différentes formes de la néphrite. Paris ; 1877.

46. Tarnier É. De l'Efficacité du régime lacté dans l'albuminurie des femmes enceintes et de son indication comme traitement préventif de l'éclampsie. Paris : A. Duval ; 1875.
47. Brethenoux. Traitement des éclamptiques. Bordeaux : impr. de G. Gounouilhou ; 1889
48. Danger T. Contribution à l'étude du traitement obstétrical de l'éclampsie puerpérale. Montpellier ; 1898.
49. Robert C. Eclampsie puerpérale, accouchement forcé, nouvelle étiologie possible de l'éclampsie, note sur la différenciation des albumines. Paris : Masson; 1896.
50. Chambrelent J. Toxicité du sérum maternel et fœtal dans un cas d'éclampsie puerpérale. Bordeaux : Féret et fils ; 1894.
51. Barquissau S. De l'Éclampsie puerpérale. Paris : Delahaye ; 1872.
52. Auvard A. Traitement de l'éclampsie puerpérale. Paris : O. Doin ; 1888.
53. Bar P, Commandeur F. Pathogénie et traitement de l'éclampsie puerpérale. Paris : O. Doin et fils ; 1911.
54. Guieysse. Thèse de Paris. Paris ; 1901.
55. Nicholson. Eclampsia and the thyroid gland. (Scollish med. and surg. Scollish med and surg journal. 1901 ; 503.
56. Sellheim. Die mammäre Théorie über Entstehung des Eklampsiegefes. Oberrheim Ges fur Geb und Gyn. 23 oct 1910.
57. Pozzo di Borgo Molinier. Contribution au traitement de l'éclampsie. Montpellier ; 1902.
58. Helme A. A suggestion for treatments of puerperal convulsions by spinal subarachnoid puncture. Brit Med Journ. Mai 1914 ; (2263)
59. Ribemont-Dessaignes A, Lepage G. Traité d'obstétrique. 8th ed. Paris : Masson et Cie ; 1914.
60. Vignes J.L. Néphrites et grossesse. Petites cliniques de la "Presse Médicale". 1940, 20-21, 243-4
61. Chesley L.C, Annito J.E., Cosgrove R.A. The remote prognosis of eclamptic women : sixth periodic report. Am. J. Obst. Gynec. 1976 ; 124 : 446-59.
62. Chesley L.C. Evolution of concepts of eclampsia. In "Pregnancy Hypertension" J. Bonnar, I MacGillivray et EM Symonds. MTP Press, 1980 ; 1-11.
63. Robinson M. Salt in pregnancy. Lancet 1958, 178-81.
64. Chesley L.C Plasma and red cell volumes during pregnancy. Am. J. Obst. Gynec. 1972 ; 112 : 440-8.
65. Spargo BH, Mc Cartney CP, Winemiller R. Glomerular endotheliosis in toxemia of

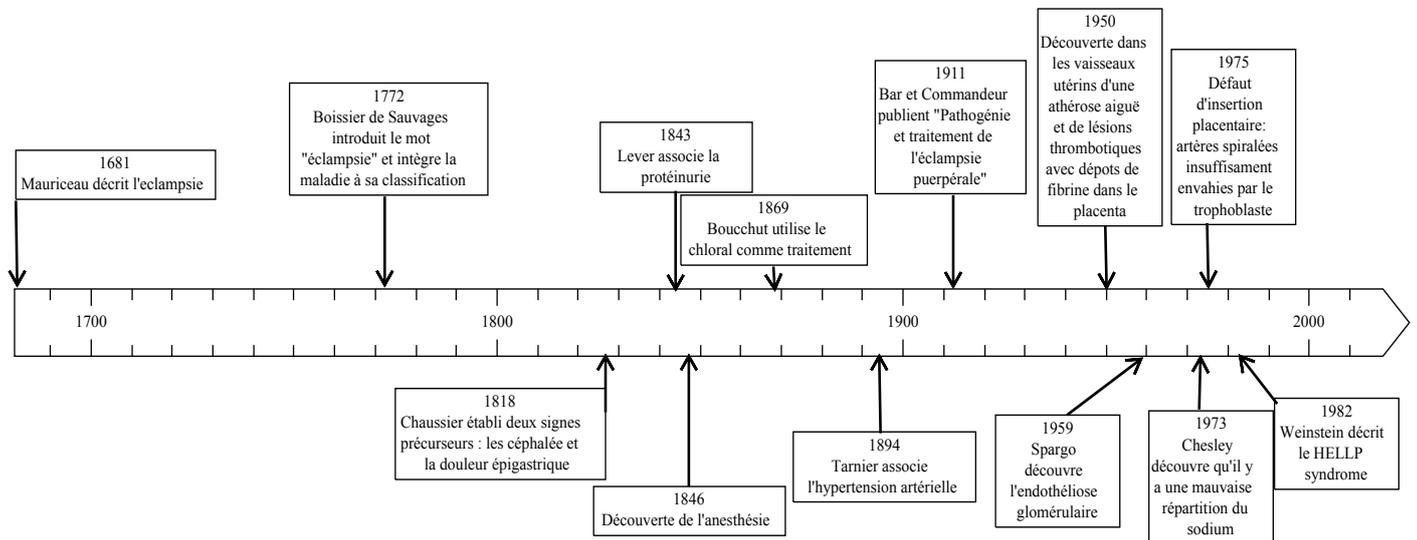
- pregnancy. Arch. Pathol. 1959 ; 68 : 593-9
66. Vassalli P, Morris RH, McCluskey RT. The pathogenic role of fibrin deposition in the glomerular lesions of toxemia of pregnancy. J. Exp. Med. 1963 ; 118 : 467.
 67. Mac Kay DC. Hematologic evidence of disseminated intravascular coagulation in eclampsia. Obstet. Gynec. Surv. 1972 ; 27 : 399
 68. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1975, 123, 164-174.
 69. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. Br J Obstet Gynaecol, 1981, 88, 876- 881
 70. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. Br J Obstet Gynaecol, 1986, 93, 1049-1059.
 71. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 15 janv 1982 ; 142 (2) :159-67.
 72. Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. J Am Med Dir Assoc. 1989 ; 262 : 3143-7.
 73. Dekker GA, Robillard PY, Hulsey TC. Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: a review of corroborative epidemiologic studies. Obstet Gynecol Surv. 1998 ; 53 : 377-82.
 74. Walsh S.W. Pre-eclampsia : an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane synthesis. Amer. J. Obstet. Gynec. 1985 ; 152 : 335-40
 75. Lindheimer MD, Katz AI. Sodium and diuretics in pregnancy. New Engl. J. Med. 1973, 288 : 891-4.
 76. Krzesinski JM. Histoire et perspective du traitement par diurétiques. Rev Med Lg. 1996 ; 51 : 1 :30-4.
 77. Beaufils M, Uzan S., Donsimoni R., Colau J.C. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. Lancet, 1985 ; 1 : 840-842
 78. Caritis S, Sibai BM, Hauth J et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med, 1998 ; 338 : 701-5.
 79. Duchatel F. Histoire de la réanimation néonatale (1979) [En ligne]. Disponible sur : <http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1979x013x003/HSMx1979x01>

- 3x003x0 279.pdf (consulté le 3/02/18).
80. Inserm. Les grandes avancées - Néonatalogie : 50 ans pour passer de rien à... presque tout / Histoire de l'Inserm [En ligne]. Disponible sur : <http://histoire.inserm.fr/de-l-inh-a-l-inserm/50-ans-de-l-inserm/les-grandes-avancees/neonatalogie-50-ans-pour-passer-de-rien-a-presque-tout> (cité 24 mars 2018)
 81. Dorsett L. The intramuscular injection of magnesium sulphate for the control of convulsions in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1926 ; 11 : 227-31
 82. Zuspan FP. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*, 1966 ; 9 : 954-72.
 83. Anonymous. Which anticonvulsant for women with eclampsia ? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet*, 1995 ; 345 : 1455-63.
 84. Treisser A. Le sulfate de magnésium en obstétrique : enfin le temps de la reconnaissance ! *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1997 ; 26 : 120-2. 57.
 85. A Treisser. Le sulfate de magnésium en obstétrique - Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. 3 déc 1997.
 86. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la prééclampsie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. Févr 2008 ; 37 (1) : 16-23.
 87. Robillard P-Y, Chaouat G, Le Bouteiller P, Fournier T, Barau G, Roman H, et al. Débats actuels sur l'immunologie de la prééclampsie. *Comptes rendus du sixième colloque international de La Réunion (décembre 2008)*. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. Juin 2009 ; 37 (6) : 570-8.
 88. Doridot L, Châtre L, Ducat A, Vilotte J-L, Lombès A, Méhats C, et al. Nitroso-Redox Balance and Mitochondrial Homeostasis Are Regulated by *STOX1*, a Pre-Eclampsia-Associated Gene. *Antioxidants & Redox Signaling*. 20 août 2014 ; 21 (6) : 819-34.
 89. CNRS - Centre National de la Recherche Scientifique. Découverte d'un mécanisme inédit de développement de la pré-éclampsie [En ligne] Disponible sur : <http://www.cnrs.fr/insb/recherche/parutions/articles2014/m-ricchetti.html> (consulté le 20/03/18)
 90. Karumanchi SA, Lam C. Mécanismes impliqués dans la pré-éclampsie : Progrès récents. *Flammarion médecine – sciences. Actualités néphrologiques*. 2004.
 91. Polliotti BM, Fry AG, Saller DN et al. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2003, 101, 1266-1274.
 92. Maynard SE, Myn JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine

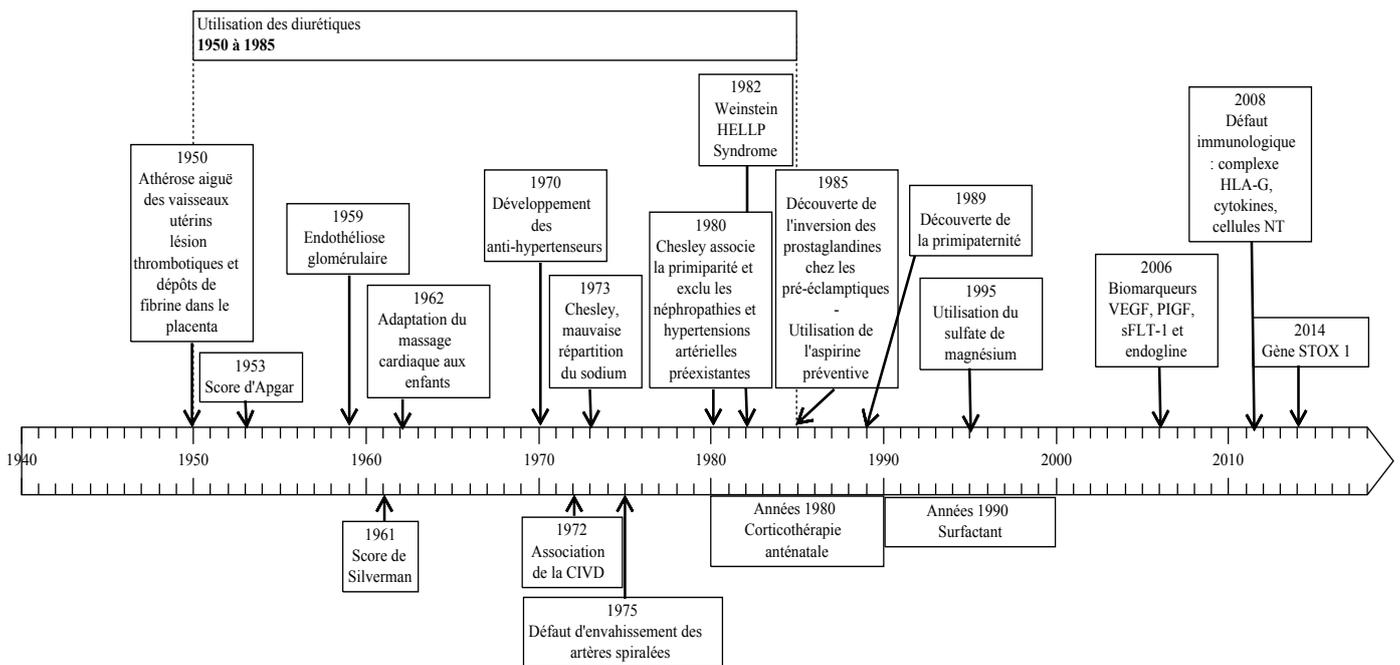
- kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 649-58
93. Girardi G, Yarilin D, Thurmann JM, Holers VM, Salmon JE. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med* 2006 ; 9 : 2165-75
94. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 992-1005
95. Xia Y, Wen H, Bobst S et al. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells. *J Soc Gynecol Investig*, 2003, 10, 82-93.
96. Kang DH, Finch J, Nakagawa T et al. Uric acid, endothelial dysfunction, and preeclampsia : searching for a pathogenetic link. *J Hyperten*, 2003. In Press.
97. Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin J-M, Denolle T, Fauvel J-P, Plu-Bureau G, et al. HTA et grossesse - Consensus d'Experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle avec le partenariat du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. 2015.
98. Drogou I. Prééclampsie, une nouvelle piste pour la détection précoce avec les petits ARN non codants. *Le Quotidien du Médecin* [En Ligne]. Disponible sur : https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2018/02/22/preeclampsie-une-nouvelle-piste-pour-la-detection-precoce-avec-les-petits-arn-non-codants_855433 (consulté le 25 mars 2018).
99. Ali AM, Alobaid A, Malhis TN, Khattab AF. Effect of vitamin D3 supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia - Randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2 mars 2018.
100. Tielemans MJ, Erler NS, Franco OH, Jaddoe VWV, Steegers EAP, Kiefte-de Jong JC. Dietary acid load and blood pressure development in pregnancy: The Generation R Study. *Clin Nutr*. Avr 2018 ; 37 (2) : 597-603.
101. Bell MJ. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing*. Sept 2010 ; 39 (5) : 510-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Frise chronologique des principales découvertes concernant l'éclampsie et la pré-éclampsie de 1681 à nos jours.



Annexe 2 : frise chronologique détaillée des principales découvertes concernant la pré-éclampsie de 1940 à nos jours.



GLOSSAIRE

Phosphènes : phénomène qui se traduit par la sensation de voir une lumière ou par l'apparition de taches dans le champ visuel, y compris les yeux fermés.

Convulsions subintrantes : début d'un accès de convulsions avant que le précédent ne soit terminé.

Flux lochial : flux menstruel.

Clystères : lavement.

Epreintes : contractions douloureuses et répétitives, à type de coliques, du colon.

Fomentations émollientes : application locale et externe d'une médication chaude qui relâche les tissus.

Amaurose : perte complète de la vue, due à une lésion de la rétine ou des voies optiques (nerf optique entre autres).

Lavement lénitif : lavement qui a pour but d'adoucir, d'apaiser.

Pléthore : état d'abondance, d'excès.

Hydropisie : accumulation anormale de fluide séreux dans les tissus cellulaires ou dans une cavité corporelle, gonflement des tissus mous dû à l'accumulation d'eau en excès.

Inanition : épuisement par défaut de nourriture.

Réplétion : état d'un organe rempli, plein.

Sinapisme : traitement révulsif par application d'un cataplasme à base de farine de moutarde noire.

Vésicatoire : médicament topique provoquant la formation d'ampoules cutanées, utilisé comme révulsif.

Mouchetures : petites entailles faites dans la peau avec une lancette afin de libérer du sang.

Hypodermoclyse : méthode qui consiste à injecter des solutés par perfusion sous-cutanée.

Diaphorèses : ou hypersudation, est une transpiration plus abondante que la transpiration naturelle, généralement provoquée.

CIVD : coagulation intra vasculaire disséminée.

HELLP syndrome : hémolysis, elevated liver enzym, low plaquet count. Syndrome se caractérisant par une hémolyse, une cytolysé hépatique et une thrombopénie.