



**HAL**  
open science

# Dépistage de la pré-éclampsie: score de prévention des patientes à risque et état des lieux des connaissances actuelles

Cyria Ikhlef

► **To cite this version:**

Cyria Ikhlef. Dépistage de la pré-éclampsie: score de prévention des patientes à risque et état des lieux des connaissances actuelles. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03870417

**HAL Id: hal-03870417**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03870417>**

Submitted on 24 Nov 2022

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-memoires-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-memoires-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY  
ÉCOLE DE SAGES FEMMES DE METZ

# **Dépistage de la pré-éclampsie: score de prévention des patientes à risque et état des lieux des connaissances actuelles**

Mémoire en vue de l'obtention du DE de Maïeutique

Auteur : Cyria IKHLEF, née le 31 décembre 1995  
Sous la direction du Dr Marion Roesch



## REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Marion Roesch, praticien-hospitalière au CHR Metz-Thionville et directrice de ce mémoire, pour cet investissement et cette aide si précieuse. Vos conseils lors de ce travail raisonneront dans ma tête pendant très longtemps. Votre rigueur en obstétrique est un modèle dont je suis la plus grande admiratrice. Je vous remercie encore d'avoir cru en moi, et j'espère pouvoir faire partie de ceux qui travailleront comme vous.

A Madame Maryannick Collin, sage-femme au CHR Metz Thionville et experte de ce mémoire, pour avoir accepté ce projet. Votre gentillesse et votre humour sont inégalables. Merci de m'avoir tant appris en salle de naissances, aussi bien dans le « savoir faire » que dans le « savoir être ». Vous me faites encore plus aimer le métier de sage-femme !

A Mesdames Laure Bernard, Catherine Mergen-Morel et Joëlle Mangeot, sages femmes enseignantes à l'école de Metz, pour m'avoir écouté et soutenu toutes ces années. Vous êtes et resterez dans mon cœur pour toujours.



A Papa... « Comme tout les matins, tu es passée devant ce miroir... tu me dis aurevoir d'un regard avant de quitter la maison. Le bus t'emmène à la fac où tu te construis un horizon. Je suis resté immobile, j'ai pensé très fort à toi, réalisant la joie de t'avoir sous mon toit ». Grâce à toi, à ton acharnement, à ton combat. Je ne cesserai de te le répéter, tu es le meilleur homme qui existe sur cette Terre. Sans toi, je ne serais vraiment rien. Merci de m'avoir rendu heureuse. Merci d'avoir toujours été là, dans les bons comme dans les mauvais moments. Je n'oublie rien: les centaines d'heures au téléphone à me remonter le moral, les fou-rires à Metz, notre chorégraphie... Merci d'avoir fait de ma réussite ton premier combat, un combat qui fut rude, avec beaucoup d'épreuves, mais le résultat vaut la peine. J'espère pouvoir te rendre fier. Ton bonheur fait le mien. Sans toi, je ne suis rien.

A Maman, le paradis est bien sous tes pieds. Merci d'avoir fait tout ces sacrifices pour moi, merci d'avoir cru en moi. Merci d'avoir toujours été là pour moi, de me donner tant d'amour au quotidien. Tu as toujours su me reconforter, me guider. Tu as donné ta vie pour tes enfants et tu nous a donné tellement d'amour. A moi de te remercier maintenant. Saches que mon cœur n'est que pour toi. Ton sang coule dans mes veines et mon cœur ne déborde que de toi. Sans toi, je ne serais pas celle que je suis aujourd'hui. Tu m'émerveilles, par ta beauté et ta générosité. Je ne cesserai de le crier haut et fort : je t'aime, plus que tout au monde ! Maintenant, laisse moi le rôle, laisse moi me battre pour ton bonheur; à toi d'être ma priorité. Je suis tellement fière d'être ta fille. Le paradis... C'est toi.

A tonton, mon deuxième papa, mon confident, celui à qui je dois tout. Par où commencer... à la maternelle à l'école Guilgot ? En primaire ou je te disais « Tonton, je veux devenir sage-femme ! » ? Chez toi ? A Disneyland ? Quand on dansait ensemble ? Tellement de moments à tes cotés que je ne pourrai tous les citer. Je ne remercierai jamais assez la vie de t'avoir mis sur mon chemin, et d'être cet ange qui veille toujours sur moi. Un ange qui a fait de moi sa priorité, et je ne te remercierais jamais assez. Impossible d'être arriver jusque là sans toi, avec tout ce que tu as fait pour moi... C'est grâce à toi que je me relève pendant les mauvais moments, grâce à toi que je me bats pour mon avenir. Ce mémoire t'ai dédié, pour tout l'amour que tu m'as donné. Les étoiles brillent grâce à toi... signée: ta puce

A Rayan, merci d'avoir supporté ta grande sœur dans ses bons comme ses mauvais jours. Sache que je suis fière de toi, fière de ce que tu es et ce que tu vas devenir. Je t'aime mon frère.

A Ilian, mon bonheur au quotidien. Merci de me faire rire, de me consoler et d'avoir passé ces si bons moments ensemble. Ta sœur t'aime et sera toujours fière de toi.

A Naël, mon rayon de soleil. Merci d'illuminer mes nuits et d'embellir mes journées. «Je ferais la guerre pour que t'ais la paix ». Ta grande sœur sera toujours là pour toi. Mon frère, je t'aime, et je me battraï pour toi.

A Honorine, ma sœur, ma jumelle, mon double. Merci d'avoir partagé toutes ces si belles années et de m'avoir autant fait rire. Le meilleur est devant nous. Love you ma sœur





## Table des matières

<b>LISTE DES ABBREVIATIONS.....</b>	<b>9</b>
<b>TABLEAUX ET ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
<b>1. GENERALITES.....</b>	<b>15</b>
1.1. DEFINITIONS.....	15
1.2. COMPLICATIONS.....	15
1.2.1. L'éclampsie.....	15
1.2.2. Le HELLP Syndrome.....	15
1.2.3. L'hématome rétroplacentaire.....	16
1.2.4. Les autres complications maternelles.....	16
1.2.5. Complications foetales et néonatales.....	16
1.3. EPIDEMIOLOGIE.....	16
1.4. PHYSIOPATHOLOGIE.....	17
1.5. ORIENTATION DIAGNOSTIQUE.....	18
1.5.1. Détection précoce des femmes à risque.....	18
1.5.2. Détection précoce de la pré éclampsie.....	18
1.6. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA PRE ÉCLAMPSIE.....	18
1.6.1 Surveillance et prévention des complications.....	19
1.6.2. Pharmacologie.....	19
1.6.2.1. Rappels physiologique.....	20
1.6.2.2. Antihypertenseurs.....	20
1.6.2.3. Les anti-convulsants.....	20
1.6.2.4. L'antiagregant plaquettaire.....	21
1.6.2.5. Place de la corticothérapie.....	21
1.6.3. Modalités d'accouchement.....	21
1.6.4. Durant le post partum.....	21
1.6.5. Pronostic au long terme.....	22
<b>2. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>23</b>
2.1. STRATÉGIE DOCUMENTAIRE.....	23
2.2. CRITERES D'ELIGIBILITE.....	23
2.3. DIAGRAMME DE FLUX.....	24
2.4. ÉLABORATION DU SCORE DE RECHERCHE.....	24
<b>3. RÉSULTATS.....</b>	<b>27</b>
3.1. PRÉSENTATIONS DES ARTICLES SÉLECTIONNES.....	27
3.2. CARACTERISTIQUES DES ETUDES.....	32
3.2. SCORE DE RECHERCHE.....	33
<b>4. DISCUSSION.....</b>	<b>35</b>
4.1 CONFRONTATION AUX CONNAISSANCES ACTUELLES.....	35
4.2. ANALYSES DES FORCES ET DES LIMITES.....	38
4.3. L'ESSOR DES MARQUEURS SERIQUES.....	38
4.4. PLACE DE L'ECHOGRAPHIE OBSTETRICALE.....	40
4.5 ALGORITHME DE PREDICTION DE SURVENUE DE LA PRE-ECLAMPSIE AU PREMIER TRIMESTRE DE LA GROSSESSE.....	40
4.6 L'ASPIRINE DANS LA PRÉVENTION DE LA PRE ÉCLAMPSIE.....	40
4.7. PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	41
<b>5. CONCLUSION.....</b>	<b>43</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>45</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>53</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>69</b>



## LISTE DES ABBREVIATIONS

ALAT : Alanine Transaminase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARA 2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

ASAT : Aspartate-Aminotransférase

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France

DG : Diabète Gestationnel

HAD : Hospitalisation à domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope

HRP : Hématome rétro-placentaire

HTAG : Hypertension Artérielle Gravifique

IC : Intervalle de confiance

IMC : Indice de masse corporelle

LDH : Lactate Déshydrogénase

NICE : National Institut for Health and Clinical Excellence

OD : Odd Ratio

PAD : Pression artérielle diastolique

PAPP-A : Pregnancy-Associated Plasma Protein-A

PAS : Pression artérielle systolique

PE : Pré-éclampsie

PIGF : Placenta growth factor

PRECOG : Prediction of clinical outcomes from Genomics

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

ROT : Réflexes ostéo-tendineux

RR : Risque relatif

SA : Semaines d'aménorrhée

SAPL : Syndrome des anti-phospholipides

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

TCA : Temps de Céphaline Activée

TP : Temps de Prothrombine

VGEF : Vascular endothelial growth factor



## TABLEAUX ET ILLUSTRATIONS

Illustration 1: invasion progressive par les cellules cytotrophoblastiques de la caduque et des artères spiralées.....	14
Illustration 2 : Flow-Chart de sélection des articles.....	21
Tableau I : Caractéristiques générales des populations étudiées dans le score de recherche du dépistage de la pré-éclampsie.....	28
Tableau II: Score de prédiction des femmes à haut risque de développer une pré-éclampsie.....	29
Tableau III : Attitude thérapeutique proposée en fonction du résultat du score.....	36



## INTRODUCTION

Alors que la médecine a fait de nombreux progrès dans tous les domaines de recherche, il est étonnant de constater que la mortalité maternelle reste tout de même élevée.

Pour exemple, pour l'année 2015, 303 000 femmes en sont victimes pendant leur grossesse ou durant leur accouchement, contrairement en 1990 où elles étaient environ 532 000. [1]

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé ('OMS), la plupart de ces décès pourraient être évitées. La pré-éclampsie (PE) représente 75% de ces décès évitables. A elle seule, elle équivaut à 12% des causes de mortalité maternelle comptabilisées dans le monde en 2005, comprenant aussi les hémorragies sévères, les infections, les complications dues à l'accouchement ou les avortements pratiqués dans de mauvaises conditions. [2,3] Dans le cadre des objectifs de développement durable, l'OMS voudrait faire passer le taux mondial de mortalité maternelle au dessous de 70 pour 100 000 naissances vivantes. [4] Toujours d'après l'OMS, les recommandations sont claires : «il conviendrait de repérer la pré-éclampsie et de la prendre en charge d'une manière appropriée avant la survenue de convulsions et autres complications mettant en jeu le pronostic vital.». Les différents acteurs de la santé des femmes enceintes doivent donc repérer cette éventuelle pathologie et ainsi, travailler pour éviter ses complications.

Souveraines en matière de physiologie, les sages-femmes doivent aussi pouvoir suspecter la pathologie. Elles peuvent notamment assurer le dépistage de la pré-éclampsie pour pouvoir orienter la patiente vers un obstétricien. [5 - 7]

En effet, aucun dépistage à ce jour ne permet d'identifier la survenue d'une pré-éclampsie. Aujourd'hui, certains laboratoires tentent d'élaborer un protocole de dépistage incluant la recherche de ces marqueurs sériques pour cibler au mieux les personnes à risque, et donc, de pouvoir débiter le traitement par aspirine précocement et programmer ainsi un suivi adapté. Cependant, cette méthode est coûteuse et peu accessible. Alors, comment peut-on cibler les personnes à risque de développer une pré-éclampsie grâce à un outil facilement maniable ?

Ce mémoire a pour but d'identifier dans un premier temps un nombre de critères significatifs pour avoir une lecture des facteurs de risque en élaborant un score et ainsi cibler les patientes à risque. Puis dans un deuxième temps, il préconise aussi d'adapter la prise en charge thérapeutique de ces femmes, et, si possible, de leur proposer la recherche des marqueurs sériques.

Ainsi, la problématique est posée : En quoi l'identification d'indicateurs pertinents de facteurs de risque de pré-éclampsie permet d'améliorer la prise en charge des patientes ?

Afin d'y répondre, la première partie développera la définition de la pré-éclampsie. Nous y aborderons ses caractéristiques et sa prise en charge thérapeutique. Ensuite, il est question d'énoncer la méthode utilisée pour élaborer ce score grâce à des recherches effectuées dans une revue de la littérature. La présentation des résultats fera l'objet de la troisième partie, comprenant notamment les articles sélectionnés et le score de recherche réalisé. Enfin, la partie discussion sera alimentée par l'interprétation des résultats en les comparant avec d'autres études. Ainsi, un état des lieux sur les protocoles de

dépistages sériques sera effectué. Nous ferons une proposition de prise en charge adaptée à la population à risques et l'attitude thérapeutique envisagée.



## 1. GENERALITES

### 1.1. DEFINITIONS

La pré éclampsie se définit comme une hypertension associée à une protéinurie survenant au troisième trimestre de la grossesse.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) diagnostique la pré éclampsie par «l'apparition d'un nouvel épisode d'hypertension artérielle au cours de la grossesse, caractérisée par une hypertension artérielle persistante (pression artérielle diastolique  $\geq$  90 mmHg) et une protéinurie» [4].

La Haute Autorité de Santé (HAS) et le collège des gynécologues obstétriciens de France (CNGOF) donnent une définition plus précise de la pré éclampsie. Ces derniers caractérisent cette pathologie comme «l'association d'une hypertension (pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140mmHg et/ou pression artérielle diastoliques supérieure ou égale à 90mmHg) et d'une protéinurie (supérieur à 0,3g/24h) survenant après 20 SA et disparaissant après la fin de la 6<sup>ème</sup> semaine après l'accouchement» [3,8]

Toujours d'après les recommandations du CNGOF, la pré-éclampsie est considérée comme sévère quand au moins un des signes cliniques suivant s'y associe :

«Hypertension artérielle sévère (Pression artérielle systolique  $>$  160mmHg et/ou Pression artérielle diastolique  $>$  110 mmHg); atteinte rénale avec: oligurie ( $<$ 500ml/24h) ou créatinine  $>$  135  $\mu$ mol/L ou protéinurie  $>$  5g/j; Œdème aigu du poumon ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome; éclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, réflexes ostéo-tendineux polycinétiques, céphalées), thrombopénie  $<$  100 G.L-1; hématome rétro-placentaire ou retentissement fœtale» [3].

La pré-éclampsie est dite précoce quand elle survient avant 32 semaines d'aménorrhée (SA). Si la pré éclampsie débute précocement, alors de nombreuses complications sont à prévoir pour la mère et le fœtus [3].

### 1.2. COMPLICATIONS

Du fait d'une perturbation multi viscérale, les complications de la pré-éclampsie sont nombreuses. Nous vous les présentons par ordre de gravité.

#### 1.2.1. L'éclampsie

On retrouve tout d'abord l'éclampsie, caractérisée par une crise convulsive, témoignant d'une atteinte cérébrale. Nous la retrouvons dans moins de 1% des patientes souffrant de pré éclampsie. Cette pathologie engage donc le pronostic vital maternel et peut ainsi donner de véritables lésions cérébrales irréversibles [9,10].

#### 1.2.2. Le HELLP Syndrome

Le HELLP Syndrome est la deuxième complication la plus fréquente de la pré-éclampsie qui se caractérise par une hémolyse (présence de schizocytes ou de LDH  $>$  600 UI/l ou d'une bilirubine totale  $>$ 1,2mg/dl), une cytolysse hépatique (ASAT  $>$  2 fois la limite supérieur de la normal) et une thrombopénie ( $<$

100 000G/L). Nous retrouvons ce syndrome dans 5 à 10% des cas de pré-éclampsie et il se manifeste dans 20% des cas durant le postpartum. Son diagnostic demeure complexe car il est purement biologique. La plus grande complication du syndrome est incontestablement la rupture hépatique. De plus, à cause de la thrombopénie sévère qui lui est associée, cette pathologie demande une prise en charge immédiate, induisant dans près de 50% une prématurité sévère pour le nouveau né [9-11].

#### 1.2.3. L'hématome rétroplacentaire

L'hématome rétroplacentaire est une complication dans près de 3 à 5% des pré éclampsies sévères. Malgré sa clinique assez trompeuse, nous pouvons cependant retrouver des métrorragies peu abondantes et noirâtres, associée à des douleurs abdominales brutales et permanentes. Nous retrouvons également une activité cardiaque fœtale difficilement perceptible dans les formes graves. L'état de choc peut aussi être diagnostiqué grâce à une altération de l'hémostase [3,9,12,13].

#### 1.2.4. Les autres complications maternelles

La pré-éclampsie semble parfois se compliquer d'un œdème aigu du poumon ou d'une coagulation intra-vasculaire disséminé (CIVD) qui se traduit par des DDimères augmentés, un taux de fibrinogène inférieur à 1g/l, un temps de prothrombine inférieur à 70% et des plaquettes inférieurs à 50 000/microl. Ce sont donc ces complications qui engagent le pronostic vitale maternel.

Par ailleurs, ils existent d'autres complications à long terme qui peuvent être irréversibles comme l'insuffisance rénale ou l'hypertension artérielle chronique [9,13].

#### 1.2.5. Complications foetales et néonatales

Pour le versant fœtale, cette pathologie aggrave potentiellement la croissance in utero. Du fait de l'hypoxie placentaire engendrée par les substances pro-hypertensive, la pré éclampsie se complique parfois d'une restriction de croissance. En outre, elle se traduit aussi par les complications d'une prématurité induite, retrouvée fréquemment dans les pré éclampsies précoces [9,10,13].

### 1.3. EPIDEMIOLOGIE

Dix millions de femmes sont atteintes de pré éclampsie chaque année dans le monde. Parmi elles, 76 000 femmes en meurent. La pré éclampsie est la deuxième cause de mortalité maternelle dans le monde après l'hémorragie du postpartum. [14]

Son incidence est différente selon les régions. En effet, aux Etats-Unis et en Europe, elle est de 2 à 5% alors qu'elle peut aller jusqu'à 18% dans certaines parties d'Afrique [15].

En France, 40 000 femmes sont concernées par la pré éclampsie et un cas sur 10, une forme sévère survient. Elle représente la cause d'un tiers des naissances de grands prématurés. Dans 10 % des cas, le pronostic vital de la mère et de son fœtus est mis en jeu. [16]

#### 1.4. PHYSIOPATHOLOGIE

La pré éclampsie est une maladie spécifique à l'espèce humaine, cela ne facilite pas la compréhension de sa physiopathologie. Nous savons néanmoins que l'élément principal de cette maladie est le placenta.

A partir du 9<sup>e</sup> jour pré-conceptionnel, le cytotrophoblaste envahit les vaisseaux maternels pour mettre en place un système d'échange performant entre la mère et l'embryon, c'est le développement du futur placenta. Pour cela, ce cytotrophoblaste endovasculaire détruit les cellules musculaires lisses et remplace les cellules endothéliales des artères spiralées maternelles. Au cours du 4<sup>e</sup> mois, ces artères perdent de leurs pouvoirs en élasticité et empêche une bonne perfusion du fœtus.



Illustration 1 : invasion progressive par les cellules cytotrophoblastiques de la caduque et des artères spiralées. [18]

- 1: syncytiotrophoblaste                      2: cytotrophoblaste                      3: cellules endothéliales  
4: cellules musculaire lisses                      5: artère spiralée 6:cytotrophoblaste

Chez une femme pré éclamptique, il y a un défaut d'invasion de ce cytotrophoblaste. Meerkins, lors d'une étude, démontre que cette invasion passe de 76 à 18% dans les artères myométriales [19]. De plus, en présence de cette pathologie, il y a une absence de destruction de l'endothélium maternel et les cellules musculaires lisses ne sont pas renouvelées. Les artères maternelles gardent leurs potentiels vasoconstricteurs, et cela entraîne une mauvaise perfusion utéro-placentaire. Ce mécanisme s'explique sensiblement par un défaut d'activation de certaines protéines du cytotrophoblaste qui perd son activité prolifératrice. Cette perte d'activité pourrait aussi s'expliquer par une non-reconnaissance du cytotrophoblaste par les cellules immunologique maternelles.

Durant la pré éclampsie, l'hypoxie placentaire induit un relargage de diverses substances de stress oxydatif et de débris de syncytium. Ces molécules seraient responsables d'une réponse immunitaire maternelle qui engendrerait le dysfonctionnement endothéliales de la mère. Ce dysfonctionnement entraîne une activation de la cascade de la coagulation et une augmentation de la perméabilité des capillaires responsable de l'hypertension artérielle. De plus, cette anomalie est aussi retrouvée au niveau rénale: les

capillaires glomérulaires sont obstrués par les cellules endothéliales dites «pathologiques» qui accumulent des lipides, responsables de la protéinurie. [17,18]

## 1.5. ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

### 1.5.1. Détection précoce des femmes à risque

La recherche des facteurs de risques de pré éclampsie s'effectue lors de la première consultation prénatal. L'obstétricien doit suivre la grossesse si la patiente présente une hypertension préexistante, un syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL), une grossesse gémellaire monochoriale, un syndrome de HELLP, un retard de croissance intra-utérin (RCIU) sévère, une hypertension gravidique en cours ou une pré éclampsie supposée. Pour les autres cas, la sage femme fait partie des personnes compétentes pour suivre la grossesse. [13]

L'HAS évoque un haut risque de pré éclampsie quand au moins un des caractéristiques suivant est présent : antécédent de pré éclampsie sévère et précoce, femme porteuse d'une néphropathie ou porteuse d'une maladie auto-immune. [8]

Le PRECOG (Pre eclampsia Community Guildine) ajoute à ces facteurs la primiparité, l'âge supérieur à 40 ans, l'indice de masse corporelle supérieur à 35, les antécédents familiaux de pré éclampsie et la grossesse multiple. [20]

### 1.5.2. Détection précoce de la pré éclampsie

A ce jour, il n'est pas en pouvoir du professionnel de santé de dépister la pré éclampsie mais seulement la diagnostiquer. C'est pourquoi, un contrôle mensuel de la tension artérielle chez toutes les femmes enceintes est recommandé. Ce contrôle doit être associé à une recherche de protéinurie maternelle par bandelette urinaire [3].

En 2008, le NICE (National Institut for Health and Clinical Excellence) publie des recommandations de bonnes pratiques pour la prise de la tension artérielle. Ces recommandations anglo-saxonne seront ensuite reprises par le CNGOF en 2010. [13,21]

Ainsi, il est recommandé de mesurer la pression artérielle en position assise chez une patiente au repos pendant au moins 5 minutes et d'utiliser un brassard de taille approprié. Le diagnostic d'hypertension doit être confirmé avec une deuxième mesure de la pression artérielle au moins 4 heures après la première. L'effet blouse blanche peut aussi être éliminer en effectuant une auto-mesure sur 24 heures en dehors d'un établissement médical.

De plus, s'il y a présence de protéinurie à la bandelette urinaire, il est recommandé de confirmer ce diagnostic au laboratoire par recherche de protéine urinaire sur échantillon ou sur un recueil de 24 heures. [3,22]

## 1.6. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA PRE ÉCLAMPISIE

Le seul traitement curatif est l'ablation du placenta ce qui induit l'extraction fœtale en fonction des critères de sévérité, de l'âge gestationnel et du bien-être fœtal. La tension artérielle se normalise alors progressivement et les signes cliniques et biologiques disparaissent la plupart du temps durant le post-partum. [22]

### 1.6.1 Surveillance et prévention des complications

Une fois la pré éclampsie diagnostiquée, il est nécessaire de tout mettre en œuvre pour rechercher les critères de sévérité afin d'éliminer toutes les complications.

Pour l'examen clinique, il faut procéder tout d'abord pour a interrogatoire poussé à la recherche de céphalées, de troubles visuels, d'acouphènes, de barre épigastrique, de métrorragies ou de contractions anormales. L'examen physique est aussi effectué avec la prise de poids, la recherche d'œdème, la hauteur utérine, les réflexes ostéo-tendineux et la diurèse.

De plus, l'examen para-clinique dosera les marqueurs biologiques grâce à un bilan vasculorénale (hémoglobine, schizocytes, LDH, plaquette, ASAT, ALAT, Acide urique, TP, TCA, fibrinogène, bilirubine totale et créatinine). Le groupe sanguin et la recherche d'agglutinines irrégulières ne doivent pas être oubliés pour une éventuelle prise en charge hémorragique et/ou chirurgicale. [23]

Le bien être foetale est formellement évalué grâce au rythme cardiaque foetale et la recherche des mouvements actifs. Il est fortement recommandé de procéder à une échographie obstétricale pour une biométrie, l'estimation de la quantité de liquide, le Doppler des artères ombilicales (qui témoignent de l'hypoperfusion foetale et diagnostique un retard de croissance) et pour vérifier l'insertion placentaire. Les indicateurs échographiques seront réévalué à 3 semaines si les résultats sont normaux. [11,22]

Le professeur B. Haddad a proposé une surveillance de la pré éclampsie non compliquée en 2006, qu'il distingue en 4 phases : [9]

Premièrement, il propose la surveillance maternelle avec contrôle de la tension artérielle toutes les 4 heures. Quotidiennement, un contrôle du poids de la diurèse et des signes fonctionnels d'hypertension artérielle. Ensuite, la surveillance biologique tout les deux jours est proposé avec dosage de l'hémoglobine, plaquettes, TP, TCA, fibrinogène, créatinine, ADAT, LDH, bilirubine totale et protéinurie des 24 heures.

Pour la surveillance foetale, il suggère un enregistrement du rythme cardiaque foetale deux à trois fois par jour avec évaluation des mouvements actifs. L'échographie est effectué toutes les deux semaines avec mesure de l'index amiotique, du doppler ombilical et de la biométrie.

Au final, B. Haddad suggère un déclenchement de l'accouchement à 37-38 SA en fonction de la sévérité de la pathologie.

### 1.6.2. Pharmacologie

La prise en charge de la pré éclampsie nécessite différentes molécules pour prévenir et traiter les complications tels que les anticoagulants et les anti convulsants. La tension artérielle semble souvent diminuée grâce à des antihypertenseurs pour stabiliser la maladie et ainsi réduire le risque de prématurité induite.

Sur le plan pharmacocinétique, la grossesse entraîne des modifications qui influencent la prise de médicaments. Par ailleurs, le placenta laisse passer un certains nombres de molécule qui peuvent être néfaste pour l'embryon ou le fœtus.

Le choix du traitement se déduit par une recherche des bénéfiques pour la mère en réduisant les risques pour le fœtus et le futur nouveau né, et en prenant en compte les spécificités pharmacologiques de la grossesse.

### 1.6.2.1. Rappels physiologique

Pendant la grossesse, de la progestérone est sécrétée. Elle réduit la motilité intestinale et augmente le temps de vidange gastrique. Nous retrouvons donc une plus grande concentration de médicament du fait du temps de vidange plus long. De plus, le débit de filtration glomérulaire augmente de 40 %, ce qui entraîne une élimination accrue des médicaments.

Les molécules traversent le placenta par simple phénomène de diffusion passive selon un gradient de concentration descendant entre la mère et le fœtus. Ensuite, l'absorption du médicament chez le fœtus demeure influencée par les particularités de sa circulation vasculaire. Il existe un shunt partiel du foie par le Canal d'Arantius (de 8 à 92%) qui modifie donc la concentration de médicament présent dans le sang du fœtus. [24,25]

### 1.6.2.2. Antihypertenseurs

Si la PAS est supérieure à 160mmHg et/ou la PAD est supérieure à 110 mmHg, l'hypertension artérielle est traitée par trois types de molécules pendant la grossesse : les antihypertenseurs d'action central, les inhibiteurs calciques et les bêtabloquants.

Le seul antihypertenseur d'action central qui a bénéficié d'une AMM est la clonidine (Catapressan®). Cependant, en pratique, l'utilisation du méthyldopa (Aldomet®) reste occasionnelle. Les effets indésirables maternelles des médicaments d'action central sont nombreux comme des troubles neurologiques (vertiges et céphalées). Son délai d'action est de 3 à 6 heures.

Pour les inhibiteurs calciques, la nicardipine (Loxen®) est le médicament de choix pour le traitement de l'hypertension. Sa demi-vie d'élimination est de 8 heures et on y retrouve une bonne tolérance foetale.

Enfin, le Labétalol (Trandate®) est le seul bêta-bloquant à avoir l'AMM pour le traitement de l'hypertension pendant la grossesse. Cette molécule est cardioselective, ainsi, il est recommandé de surveiller les nouveau nés des patientes traités par Labétalol pendant 3 à 5 jours en milieu spécialisé.

La prescription de première intention est la nicardipine en intra veineux. L'algorithme du traitement hypertenseur est présenté en annexe 1, selon le CNGOF.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les ARA 2 sont formellement contre-indiqué pendant la grossesse car ils inhibent l'action de l'angiotensine qui est un facteur de croissance foetale. [3,11,23,24]

### 1.6.2.3. Les anti-convulsants

Les benzodiazépines font partie des traitements car elles sont utilisées comme anti convulsant. Cependant, leur administration à long terme entraîne parfois des séquelles chez le nouveau né comme une dépression respiratoire et des troubles de la thermorégulation. Un syndrome de sevrage est aussi retrouvé chez les nouveau nés de mère utilisant ces molécules.

Le CNGOF recommande le sulfate de magnésium à la place des benzodiazépines pour le traitement d'une crise d'éclampsie et pour la prévention de sa récurrence. La surveillance du traitement se fait par les réflexes ostéo-tendineux (ROT), la diurèse et la fréquence respiratoire maternelle. La diminution ou l'abolition des ROT impose l'arrêt du traitement voir l'administration d'antidote : 1 gramme de gluconate de calcium. [3,9,23,25]

#### 1.6.2.4. L'antiagregant plaquettaire

En 2017, le Dr Rolnik et col. ont publié une étude interventionnel en double aveugle dans la revue scientifique New England Journal of Medicine. L'objectif était de prouver l'efficacité de l'absorption d'une aspirine à faible dose pendant la grossesse pour diminuer le risque de pré éclampsie précoce chez les femmes avec antécédents de pré-éclampsie. Ainsi, 1 776 grossesses uniques ont été choisies puis divisées en deux groupes : placebo et utilisation de l'aspirine à faible dose en début de grossesse. Dans le groupe des patientes ayant de l'aspirine, 1,6 % ont développé une pré éclampsie précoce. Dans celui des placebo, 4,3 % femmes ont développé une pré éclampsie précoce. Le traitement avec de l'aspirine à faible dose a entraîné une incidence plus faible de cette pathologie.

Pour les patientes ayant des antécédents personnels de pré-éclampsie, un traitement préventif est recommandé par le CNGOF. Ce dernier propose un traitement par aspirine à faible dose (de 75 à 160mg par jour) avant 20 SA chez les femmes avec un antécédent de pathologie vasculaire placentaire. [3,9,22,23,25,26]

#### 1.6.2.5. Place de la corticothérapie

Une corticothérapie pour une maturation fœtale peut être administrée si la pré éclampsie est sévère avec un risque de prématurité induite. [3]

#### 1.6.3. Modalités d'accouchement

En fonction de la sévérité de la pré éclampsie, le déclenchement sera proposé à divers moment de la grossesse. La prise en charge doit être nécessairement adaptée au niveau de maternité pour un éventuelle recours à un service de réanimation pour la mère et de néonatalogie pour le nouveau né.

Par ailleurs, en cas de pré éclampsie sévère avant 24 SA, une interruption de grossesse est proposée afin de ne pas engager le pronostic vital maternel. [3]

Pour les pré éclampsies non sévères supérieure ou égale à 36 SA, le déclenchement de la grossesse est proposé pour écarter l'apparition de complications maternelle. Ainsi, la prématurité est évitée.

Pour les patientes présentant une pré éclampsie sévère entre 24 et 34 SA, le CNGOF cite plusieurs critères pour lesquels l'arrêt de la grossesse est une hypothèse à envisager. Les raisons maternelles immédiates sont la crise d'éclampsie, l'hypertension artérielle non contrôlée, l'oedème aigu du poumon, l'HRP, un HELLP syndrome évolutif ou une insuffisance rénale d'aggravation rapide. Une décision d'accouchement est proposée pour les raisons foetales par des altérations du rythme cardiaque foetale (Décélérations répétées, variabilité à court terme inférieur à 3 ms), un RICU sévère ou une diastole ombilicale artérielle inversée après 32 SA. [3]

#### 1.6.4. Durant le post partum

La surveillance des mères présentant une pré éclampsie pendant la grossesse reste accrue durant le post partum. En effet, cette pathologie est susceptible de perdurer jusqu'à 6 semaines après l'accouchement et les complications peuvent apparaître durant cette période.

Il semble donc judicieux de surveiller la tension artérielle ainsi que la diurèse et les signes fonctionnelles d'hypertension durant le post partum immédiat.

L'HAS recommande une consultation en post partum par un obstétricien pour évaluer le risque de récurrence et discuter de la probable conduite à tenir pour les grossesses ultérieures. [8]

Par ailleurs, les antihypertenseurs utilisés pendant la grossesse ont la possibilité d'être poursuivis après l'accouchement si l'hypertension artérielle est encore présente. L'allaitement ne contre-indique pas cette prise en charge thérapeutique. [27]

Pour la contraception du post partum, les pilules oestroprogestatives sont recommandées seulement à partir du 42 jours car le risque thrombo-embolique est augmenté. Si l'hypertension artérielle n'est pas encore stabilisée, ce risque est majoré avec l'utilisation d'œstrogènes. Nous préférons donc les contraceptifs non hormonaux ou les progestatifs seuls. [28]

Pendant la consultation post-natale, le professionnel de santé cible les différents risques de complications issus de la pré-éclampsie : un contrôle de la tension artérielle et de la protéinurie doit être effectué.

#### 1.6.5. Pronostic au long terme

Si l'hypertension artérielle et/ou la protéinurie persiste 3 mois après l'accouchement, il semble nécessaire d'avoir un avis spécialisé (cardiologue/néphrologue). En effet, les complications à long terme de la pré-éclampsie peuvent être une hypertension artérielle chronique ou une insuffisance rénale. [24]

Si la patiente présentait une pré-éclampsie précoce et sévère, un bilan étiologique complet doit être effectué. Pour exemple, les anticorps présents dans le syndrome des anti-phospholipides jouent un rôle important dans la physiopathologie de la pré-éclampsie sévère.

Une consultation pré-conception est conseillée aux femmes présentant un antécédent de pré-éclampsie pour cibler les éventuelles complications et récurrence. Le traitement par Aspirine pourra être débuté à ce moment. [3]



## 2. MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude analytique et comparative de différents articles scientifiques recherchant les facteurs de risque de survenue de la pré-éclampsie. Le critère de jugement principal est le taux d'apparition de pré-éclampsie. L'hypothèse est de déterminer si un score de recherche est pertinent pour cibler les patientes à risque à l'aide des facteurs de risque connus.

### 2.1. STRATÉGIE DOCUMENTAIRE

Nous avons interrogé plusieurs bases de données telles que PubMed, EmConsulte, Cochrane Library et ScienceDirect. Notre choix du site s'est porté sur Pubmed car on y retrouve un large choix d'articles. Ce site est connu et bien réputé, et les articles y sont nationaux et internationaux.

Plusieurs combinaisons de mots clés à partir du sujet étudié ont été utilisées. Pour notre étude, les mots choisis devaient être suffisamment précis afin de ne pas générer trop de réponses.

De plus, les opérateurs booléens ont été introduits pour affiner la recherche. Le mathématicien George Boole a donné son nom à cette logique basée sur la théorie des ensembles. En effet, l'opérateur ET/AND sert à combiner divers mots-clés de façon à ce qu'ils correspondent simultanément à l'objet de la recherche. Les guillemets recherchent l'expression exacte du mot-clé.

Selon les résultats des combinaisons de mots-clés (annexe 2), nous avons choisi la combinaison « preeclampsia AND risk factor » qui permettait d'avoir le plus d'articles possibles incluant la pré-éclampsie et un de ses facteurs de risque. Ce travail a été élaboré en août.

### 2.2. CRITERES D'ELIGIBILITE

Plusieurs critères d'exclusion ont été utilisés pour affiner la recherche d'articles. En effet, le résultat d'articles étant conséquent, ces critères avaient permis d'affiner la sélection après lecture des titres. Ainsi, on a été exclus: les articles ne traitant pas de la pré-éclampsie et les études incluant une définition de la pré-éclampsie différente de celle décrite par l'HAS et le CNGOF.

Afin de se limiter à un certain nombre d'écrits tout en gardant une approche actuelle, la recherche a été limitée du 1<sup>er</sup> janvier 2000 au 1<sup>er</sup> juillet 2017. Cette sélection s'est étendue de septembre 2017 à janvier 2018. Par ailleurs, seuls les articles en français ou en anglais ont été retenus. Ainsi, les articles sélectionnés avaient abordé tous l'association entre la pré-éclampsie et un des facteurs de risque. De plus, les articles traitant du dépistage de la pré-éclampsie ne se sont limités qu'au premier trimestre.

Au total, sur 6 053 résultats, nous avons tiré 543 articles pour lesquels le résumé a été lu. Pour sélectionner les articles à comparer, les critères d'inclusions ont été rajoutés à la recherche. Seuls les méta-analyses, les études prospectives et celles de cohorte ont été sélectionnées. Sterne JA, lors de ces travaux, montre que les grands échantillons sont plus représentatifs de la population et ont un pouvoir statistique suffisant [30]. Ainsi, seuls les grands échantillons ont été sélectionnés. Ainsi, un minimum de 100 patientes devaient être incluses dans les études.

Tous les articles répondant à ces critères ont été inscrits dans un tableau en fonction de l'année et du type d'étude, de l'objectif principal, de la population cible, des critères d'inclusions, des critères de jugement,

des résultats et des biais et propositions de l'étude (Annexe 3). Ce tableau permet d'avoir une idée globale des articles et ainsi parfaire la sélection. L'utilisation de code couleur permet de distinguer les articles les plus pertinents : en vert ceux qui sont très pertinent, en rouge ceux qui ne seront plus dans la sélection et en orange pour les doutes.

### 2.3. DIAGRAMME DE FLUX

Le diagramme de flux ci dessous montre le nombre totale de résultats en fonction de la combinaison «preeclampsia AND risk factor» et de la base de donnée Pubmed.

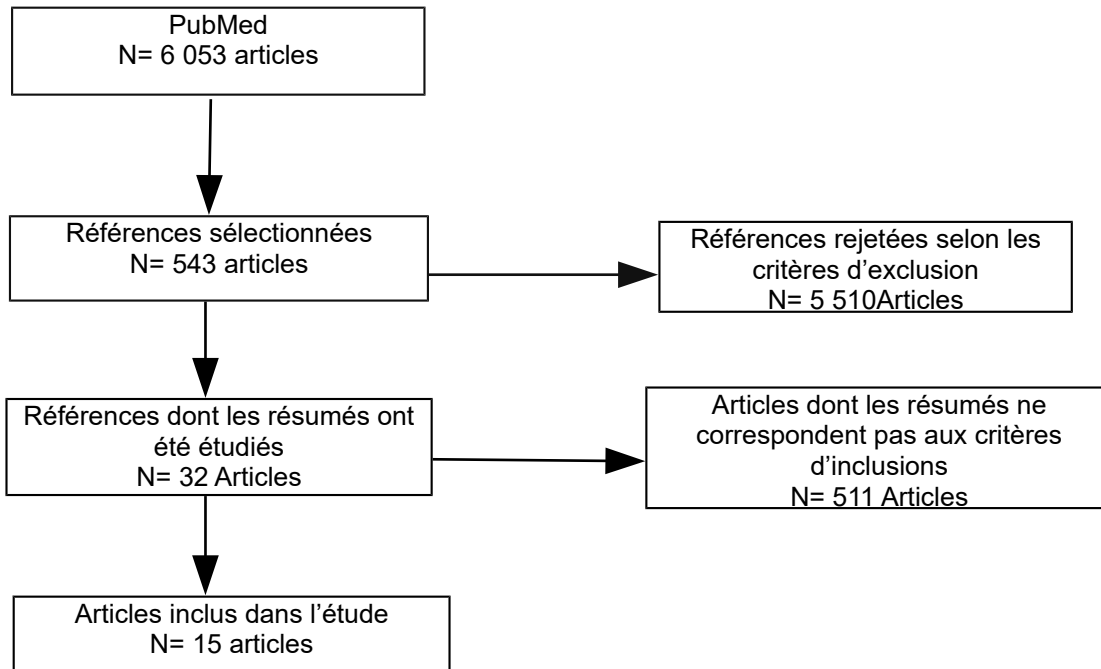


Illustration 2 : Flow-Chart de sélection des articles

Une fois les 10 articles sélectionnés, nous avons recherché la proportion de femme avec une pré éclampsie en présence et en l'absence du facteur de risque étudié.

### 2.4. ÉLABORATION DU SCORE DE RECHERCHE

Lorsque sont comparés des résultats, il faut s'assurer que les résultats soient significatifs, avec une marge d'erreur de 5 %. Par convention, on estime acceptable un risque d'erreur  $\alpha = 5\%$ . C'est-à-dire que l'intervalle de confiance est estimé à 95 %. Le paramètre étudié a alors 95 % de chance d'être situé dans cet intervalle.

Sans test statistiques, il n'est pas possible de savoir si cette différence est significative ou non. Pour pouvoir comparer des résultats, il faut donc systématiquement réaliser un test statistique qui précisera si l'association est une variable association statistique ou non (Valeur « p » et « Intervalle de confiance »). La probabilité que les deux échantillons soient similaires se note « p » (aussi appelée « p-value »). Si p est inférieur ou égale à 0,05, l'étude met en évidence une différence statistiquement significative. Ainsi, les tests de Student, de Fisher et du Chi2 ont été calculé dans chaque étude sélectionnée.

Nous avons analysé dans les différentes études, un risque significatif entre le facteur de risque étudié et la pré-éclampsie. Le score de recherche élaboré a été inspiré du score STRATHEGE, pour la prévention des maladies thrombo-emboliques veineuses car il y associe des facteurs de risque pour cibler les patientes et ainsi adapter leurs prise en charge thérapeutique [31].

Le score de recherche a été réalisé à l'aide du logiciel Revman 5.0. Il permet de saisir les données d'études scientifiques et de les exploiter. Ce logiciel peut également effectuer une méta-analyse et générer les tableaux comparatifs d'études. Pour notre analyse, nous avons transféré les données de chaque étude choisi. Le nombre de participantes, le facteurs de risque étudié, l'odd ratio (OR) ou le risque relatif (RR) avec l'intervalle de confiance ont ainsi été enregistré. En pondérant tout ces facteurs, le logiciel a calculé un coefficient propre à chaque facteurs de risque, élaborant ainsi le score.



### 3. RÉSULTATS

#### 3.1. PRÉSENTATIONS DES ARTICLES SÉLECTIONNES

Nous avons sélectionné 10 articles traitant chacun d'un ou plusieurs facteurs de survenue de la pré-éclampsie. Nous allons vous les présenter du plus récent au plus ancien.

3.1.1. Étude A : Gris JC, Bouvier S, Nouvellon E et col. Antiphospholipid antibodies and the risk of pregnancy complications. *Thrombosis Research*. Mars 2017

L'étude de Gris et coll. est une méta-analyse publiée en 2017 dans la revue « *Thrombosis Research* ». L'objectif était de rassembler et de caractériser toutes les études traitant du syndrome des antiphospholipides et des complications obstétricales. Aucune méthode dans cet article ne permet de déterminer les caractéristiques de la recherche bibliographique. [32]

Dans cette méta-analyse, une étude de cohorte a été analysée de façon pertinente. En effet, Marchetti et col. ont étudié l'incidence des anticorps anti-phospholipides chez les femmes avec antécédents de PE sévère et modérée en 2006. L'échantillon était composé de 195 témoins, de 199 femmes avec antécédents de PE sévère et 143 patientes avec antécédents de PE modérée. Une prise de sang a été faite dans les trois groupes 6 mois après l'accouchement pour le dosage de l'anticoagulant lupique (LA), des anticorps anticardiolipines (aCL) et de l'anticorps anti-B2GP1 (glycoprotéine co-facteur des phospholipides). Chaque marqueur sérique a été comparé à chaque groupe de population, avec un intervalle de confiance de 95%. Le test de Student étant calculé, la valeur p est inférieure à 0,05.

Pour les femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie sévère, le dosage de l'anti-B2GP1 était statistiquement élevé. La force de cette association donne un OR=16,91[3,71-77,06]. Donc, le facteur de risque «présence de l'anticorps anti-B2GP1» est associé à un risque accru de développer une pré-éclampsie. Ici, une femme présentant ces antigènes aurait 17 fois plus de risque de développer une pré-éclampsie à la prochaine grossesse. [33]

3.1.2. Étude B : Brosens I, Muter J, Gargett CE et col. The impact of uterine immaturity on obstetrical syndromes during adolescence. *American Journal of Obstetrics Gynecology*. Mai 2017

L'étude de Brosens et col. est une méta-analyse publiée en mai 2017 dans la revue « *American Journal of Obstetrics Gynecology* ». Le choix des articles était basé sur les recherches de la littérature via Scopus et Pubmed en incluant tout les articles résultant des mots clés: «pré éclampsie, naissance prématurée, petit poids pour l'âge gestationnel, faible poids de naissance ou restriction de croissance fœtale» et «Adolescence». Au total, cette analyse a abouti à 155 documents pertinents. L'objectif de cette étude a été de caractériser et d'expliquer les causes utérines responsables de l'incidence plus élevée de complications obstétricales chez les adolescentes. [34]

L'analyse a souligné plusieurs études montrant l'impact entre adolescence et pré-éclampsie. Pour chaque étude, un test statistique de Student a été calculé pour laquelle les études mettent en évidence une différence statistique significative. En effet, Eure et col., aux Etats-unis, ont réalisé une étude rétrospective en

2002. Sur 2 930 grossesses jeunes (entre 11 et 15 ans) et 11 788 grossesses dont les femmes étaient plus âgées. Les deux variables sont donc l'âge et le risque d'avoir une pré-éclampsie. La force de l'association de ces deux variables donne un risque relatif  $RR=2,23[1,27-3,66]$ . On peut donc dire que le groupe des adolescentes avait un taux significatif statistiquement élevée d'avoir une pré-éclampsie. Dans cette étude, le facteur de risque «adolescence» multiplie donc par 2,23 le risque d'avoir une pré-éclampsie. [35]

De plus, toujours dans cette méta-analyse, cinq autres études caractérisent l'augmentation de l'incidence de la pré-éclampsie chez les adolescentes. Leppalahti et col., en Finland, ont trouvé une incidence chez les pré-éclampsiques de moins de 15 ans à 7,1% contre 3,0% pour les femmes entre 25 et 29 ans [36]. Plus récemment, en 2016, Medhi et col. ont eu un taux de 11,5% de pré-éclampsie chez 165 adolescentes de 15 à 19ans comparé à 330 femmes de plus de 20 ans dont l'incidence de pré-éclampsie étaient de 6,0%. [37]

3.1.3. Etude C : Hai-Feng Y, Hong-Su c, Da-PangR, et col. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications : a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016

Hai-Feng et col. ont réalisé une méta-analyse dans la revue « *Medicine* ». Cette étude incluait toutes les études observationnelles des bases de données PubMed, Embase et Cochrane library jusqu'en janvier 2016. L'objectif de cette étude était de résumer les preuves de l'augmentation des complications de la grossesse chez les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Les facteurs d'inclusions étaient les études observationnelles, prospectives ou rétrospectives, qui caractérisaient l'association entre SOPK pendant la grossesse et complications obstétricales. Ces analyses statistiques ont toutes été calculé en fonction de la valeur du p-value qui était jugée significatif quand p était inférieur à 0,05.

Au total, 40 études ont été incluses. La population était composée de 15 816 grossesses avec SOPK et de 123 756 grossesses sans SOPK. Sur ces 40 études, 15 étaient prospectives et les 25 restantes étaient rétrospectives avec 25 documents traitant de la pré-éclampsie. Ici, le test du Chi2 a été calculé avec un p étant inférieur à 0,01 : on peut donc en conclure l'existence statistiquement significative entre ces deux associations. L'étude a concluait que les femmes présentant un SOPK était légèrement plus à risque de faire une pré-éclampsie que les autres, avec un  $RR=2,79[2,29-3,38]$ . Selon cette étude, le SOPK est donc un facteur de risque de la pré-éclampsie. [38]

3.1.4. Etude D : Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, et col. Maternal age and adverse pregnancy outcome. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Décembre 2013

L'étude de Khalil et col. est une étude observationnelle cas témoins rétrospective publiée dans la revue « *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* ». L'objectif était de déterminer l'association entre l'âge élevée de la mère et les complications de la grossesse. L'échantillonnage a été réalisé de janvier à décembre 2012 dans trois hôpitaux du Royaume-Unis. La population était composée de 76 158 grossesses singletons sans aneuploïdie ou complication psycho-sociale arrêtant la grossesse au premier trimestre. Cette population a été divisée en trois groupes d'âge: les femmes de plus de 40 ans et les femmes entre 35

et 39 ans sont les groupes « cas ». Le groupe « témoin » représentait les patientes ayant moins de 35 ans lors de leurs grossesses. Sur toute la population de femmes incluses dans l'étude, 73,2% avaient moins de 35 ans, 21,4% avaient entre 35 et 39 ans et 5,3% avaient 40 ans ou plus.

La force de l'association entre l'âge maternel élevé (défini comme plus de 40 ans) et le risque de pré-éclampsie ont été calculé grâce au test de Student avec  $p < 0,05$  et avec un intervalle de confiance de 95%. L'odd ratio de 2,32[1,83-2,93] est donc statistiquement significatif. Selon cette analyse, nous pouvons donc conclure que l'âge maternel élevé augmente le risque de pré-éclampsie. [39]

3.1.5 Etude E : Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M, et col. Complications maternelles du diabète gestationnel. Journal de Gynécologie-obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2010

La meta-analyse de Beucher et col. en 2010 a évalué le risque de complications obstétricales en cas de diabète gestationnel dans le « Journal de Gynécologie-Obstétrique et Biologie de la reproduction ». La recherche bibliographique était portée sur tous les articles de janvier 1995 à juin 2010 traitant les complications maternelles en cas de diabète gestationnel (DG). Les bases de données utilisées étaient Medline et la Cochrane library en incluant toutes les publications en langues anglaises et françaises. Concernant les articles traitant de la pré-éclampsie, 7 articles ont été retenus. Cependant, seul deux études comprenaient des risques relatifs ou odd ratio. [40]

Le premier article cité est une étude rétrospective cas-témoin de 2000 portant sur 42 530 cas de PE et 878 680 femmes non pré-éclampsiques. Conde-angudelo et col. ont trouvé une association statistiquement significative entre PE et DG avec un  $OR = 1,93 [1,66-2,25]$ . Un test de Student a été calculé. Nous pouvons donc dire que le diabète gestationnel est un facteur statistiquement significatif de l'apparition d'une pré-éclampsie. [41]

Aux Etats-Unis, une étude rétrospective et multicentrique a été réalisée en 2003 étudiant l'association entre PE et DG, avec un ajustement sur l'âge, l'ethnie, l'IMC et la parité. Bryson et al ont discerné les PE servère des PE precoces. Ainsi, 8 943 femmes incluses dans l'étude avaient une HTAG, 5 468 femmes une PE modérée, 1 180 femmes une PE sévère et 154 femmes ont eu un épisode d'éclampsie. Les témoins étaient au nombre de 47 237 patientes. Au total, le DG augmentait le risque de PE modérée avec un  $OR = 1,50 (IC\ 95\% 1,28-1,76)$  et pour la PE modérée  $OR = 1,53 [1,13-2,06]$ . C'est cet OR qui sera retenu pour l'élaboration du score car l'étude est multicentrique et donc, a plus de puissance [42]

3.1.6. Etude F : Chen XK, Wen SW, Bottomley J, et col. In Vitro Fertilization is associated with an increased risk for Preeclampsia. Hypertension in Pregnancy. 2005

L'étude de Chen et col., est une étude de cohorte rétrospective publiée dans la revue « Hypertension in Pregnancy ». L'échantillon a été réalisé en 2005 dans la base de données périnatale de l'Ontario au Canada. L'objectif de cette étude était d'évaluer le risque de pré-éclampsie chez les grossesses induites par fécondation in vitro, insémination intra-utérine ou induction de l'ovulation.

Ainsi, 1 357 femmes enceintes ont été incluses, repartis selon le mode de procréation : 313 inséminations intra-utérine, 622 fécondations in vitro et 422 inductions de l'ovulation. Concernant le groupe

témoin, 5 190 grossesses spontanées ont été incluses. Le calcul de l'odd ratio a été analysé avec un intervalle de confiance de 95% et en incluant les variables de confusion comme l'âge ou le tabagisme. La fécondation in vitro était associée à un risque accru de pré-éclampsie avec un OR=1,78[1,05-3,06]. D'après cette étude, nous pouvons dire que le facteur de risque « fécondation in vitro » est associé à un risque statistiquement élevée de développer une pré-éclampsie. [43]

3.1.7. Etude G : Bautista-Castano I, Henriquez-Sanchez P, Alemán-Perez N et col. Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. Plos One : Public Library of Science. Février 2009

Dans la revue « Plos One » du journal Public Library of Science, Bautista-Castano et col. ont étudié les conséquences de l'obésité maternelle en début de grossesse sur les complications obstétricales et néonatales. L'objectif secondaire a été de caractériser l'issue des nouveaux-nés de mères obèses.

Pour cela, une étude de cohorte a été réalisé aux îles Canaries. Toutes les femmes enceintes en 2008 ayant accouchées à l'Hôpital universitaire maternel de Gran Canaria ont été incluses. Ainsi, 6 558 patientes ont été sélectionnées lors de cette étude et ont été divisées en trois groupes. Pour discerner les femmes obèses ou non, l'indice de masse corporelle a été utilisé. Il se définit comme un rapport entre la taille et le poids qui permet de définir une norme dans laquelle la personne n'est pas en surpoids ou au contraire, trop maigre. L'IMC se calcule en faisant le rapport de la taille avec le poids au carré. Celles présentant un IMC entre 18,5 et 24, celles en surpoids avec un IMC entre 25 et 29,9 et les femmes obèses définit par un IMC supérieur à 30. Pour chaque catégorie, l'odd ratio a été calculé avec un test de student en incluant un intervalle de confiance de 95%. Tous les résultats sont donc statistiquement significatifs. Concernant les femmes obèses, le risque d'avoir une pré-éclampsie était statistiquement élevée avec un OR=3,16[1,12-8,91]. Ainsi, selon Bautista-Castano et col, nous pouvons conclure que l'obésité est un facteur de risque statistiquement significatif de la pré-éclampsie. [44]

3.1.8. Etude H : Suzuki S, Igarashi M. Risk Factors for preeclampsia in Japanese twin pregnancies : comparison with those in singleton pregnancies. Archives in Gynecology Obstetrics. Septembre 2009

L'étude de Suzuki et col. est une étude rétrospective cas témoin publiée dans « Archives in Gynecology Obstetrics » en septembre 2009. Tout les dossiers obstétricaux concernant les accouchements à la Maternité Cross Rouge au Japon ont été inclus entre 2001 et 2007. L'objectif de cette étude était de caractériser les facteurs de risques de développer une pré-éclampsie dans les grossesses gémellaire. Au cours de cette période, 11 311 grossesses singletons ont été incluses et 593 grossesses gémellaires.

Les cas (gémellaires) et témoins (singletons) ont été comparés à l'aide des test du chi<sup>2</sup> et de Fisher pour déterminer un odd ratio avec un intervalle de confiance 95%. La force de l'association entre grossesse gémellaire et pré-éclampsie donnait un OR=4,7[3,3-6,5]. Cet intervalle de confiance étant supérieur à 1, nous pouvons dire que la grossesse gémellaire est un facteur de risque de développer une pré-éclampsie. Ainsi, selon cette étude, les patientes enceintes de jumeaux ont 5 fois plus de risque d'avoir une pré-éclampsie que celles enceintes de singleton. [45]



3.1.9. Etude I : Magnussens EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI et col. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia : population based cohort study. British Medical Journal. Novembre 2007

Magnussen et col. ont examiné l'effet du risque cardio-vasculaire avant la grossesse sur la probabilité d'avoir une pré-éclampsie. Cet article a été publié dans le « British Medical Journal » en novembre 2007. L'étude est une étude prospective de cohorte, publiée en 2007. L'échantillon de la population a été recherché en proposant à tous les résidents du Comté de Nord Trondelag en Norvège en désir de grossesse de participer à l'étude. Cet échantillon s'est déroulé entre 1995 et 1997. Un questionnaire a été donné aux participantes incluant des questions sur le mode de vie, le niveau de scolarité, le tabagisme et les maladies particulières comme le diabète et l'hypertension artérielle. De plus, les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire ou de diabète ont été recueillis. L'étude se complétait des mesures de la taille, du poids du tour de taille, de la pression artérielle, des taux de lipides sériques (cholestérol et triglycérides) et de glucose dans le sang avant la grossesse. Les critères d'inclusions après la naissance étaient une grossesse singleton avec un âge gestationnel de plus de 22 semaines d'aménorrhées ou un poids de naissance supérieur à 500 g, au moins neuf mois après l'étude de base.

Ainsi, sur les 4 251 femmes qui ont participé à l'étude de bases, seules 3 494 femmes correspondaient à ces critères. Parmi elles, 133 ont eu une grossesse avec une pré-éclampsie. Pour les femmes avec une tension artérielle systolique supérieure à 130mmHg, l'odd ratio était de  $OR:=7,3[3,1-17,2]$ . La force de l'association entre la tension artérielle systolique supérieure à 130mmHg en pré-conceptionnel et le risque de développer une pré-éclampsie est statistiquement significative. Selon cette étude, les femmes ayant une hypertension systolique pendant la période conceptionnelle ont donc 7 fois plus de risque de développer une pré-éclampsie pendant leur grossesse. [46]

3.1.10 Etude J : Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST et col. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. International Journal Of Obstetrics and Gynaecology (BJOG). Novembre 2000

Odegard et al. ont réalisé une étude rétrospective cas-témoin publiée dans « l'international Journal Of Obstetrics and Gynaecology ». L'étude avait pour but de caractériser les facteurs de risque de la pré-éclampsie.

L'échantillon de l'étude était repéré dans le registre médical des naissances à l'hôpital central de Rogaland en Norvège de janvier 1993 à décembre 1995. L'ensemble des femmes avec pré-éclampsie pendant leurs grossesses ont été incluses. Les 323 cas de pré-éclampsie ont été regroupés en 3 groupes : les pré-éclampsies légères, modérées ou sévères. Les pré-éclampsies sévères ont été définies comme pression artérielle diastolique supérieure à 110mmHg, une protéinurie de 3 croix à la bandelette urinaire ou au moins 500mg/24h. Le HELLP syndrome et l'éclampsie ont été inclus dans la pré-éclampsie sévère. Les PE modérés ont été caractérisés par une augmentation de la pression artérielle diastolique de 25 mmHg et une protéinurie de 2 croix à la bandelette urinaire. Pour les PE légères, la définition retenue dans cette étude est une augmentation de la pression artérielle diastolique de 25 mmHg associée à une protéinurie d'une croix à la bandelette urinaire.

Parmi les 323 femmes pré-éclampsiques, 107 avaient une PE légère, 130 modéré et 86 sévère. Les critères de jugement pour déterminer la force de l'association étaient le tabagisme, la parité, l'antécédent de PE et le poids maternel. Chaque association a été calculé avec un odd ratio, confirmé par un intervalle de confiance calculé par un Chi2. L'étude a retrouvé un odd ratio OR=42[11,9-151,6] pour les femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie dans la population « pré-éclampsie modérée » et « pré-éclampsie sévère ». L'intervalle de confiance étant à 95%, le risque pour les femmes avec antécédent de pré-éclampsie de refaire cette pathologie à la grossesse ultérieure est statistiquement significatif. Le risque de refaire une pré-éclampsie à la prochaine grossesse est donc multiplié par 42 pour les femmes ayant eu une PE modérée à sévère dans cette analyse.

Par ailleurs, les femmes nullipares ont un risque significativement élevée de développer une pré-éclampsie. En effet, l'odd ratio retrouvé dans cette étude est de OR :3,6[0,7-18,4]. Dans cette étude, la nulliparité est donc un facteur de risque retrouvé de la pré-éclampsie. [47]

### 3.2. CARACTERISTIQUES DES ETUDES

Les caractéristiques générales des populations incluses dans l'élaboration du score de recherche sont présentés dans le tableau I. Au total, 1 180 730 femmes enceintes ont participé à ces études dans 5 pays différents : le Japon, les États-Unis, la Norvège, le Royaume Unis, le Canada et les Îles Canaries. Toutes les études ont inclus des grossesses exclusivement single tons, excepté l'étude H qui identifie le risque de pré-éclampsie dans les grossesses gémellaires. De plus, 50% de ces études sont rétrospectives.

Tableau I : Caractéristiques générales des populations étudiées dans le score de recherche du dépistage de la pré-éclampsie

	Facteur de risque étudié	Effectif de la population témoin (N)	Effectif de la population pré-éclampsique en fonction du facteur de risque (N)	Odd Ratio ou Risque Relatif [IC 95%]
Gris et al.	SAPL	195	199	16,91 [3,71-77,06]
Brosens et al.	Adolescence	11 788	2930	2,23 [1,37-3,66]
Hai-Feng et al.	SOPK	123 756	15 816	2,79 [2,29-3,38]
Khalil et al.	Age de plus de 40ans	59 784	4 036	2,32 [1,83-2,93]
Beucher et al.	Diabète gestationnel	878 680	42 530	1,53 [1,13-2,06]
Chen et al.	Fecondation in vitro	5 190	622	1,78 [1,05-3,06]
Bautista et al.	Surpoids	6 558	AD	3,16 [1,12-8,91]
Suzuki et al.	Grossesse gémellaire	11 311	593	4,70 [3,30-6,50]
Magnusens et al.	Antécédent personnel d'HTA	3361	133	7,30 [3,10-17,20]
Odegard et al.	Primiparité et antécédent personnel de PE	650	323	3,60 [0,70-18,40] et 42,00 [11,9-151,6]

Tableau I. AD: Absence de données

### 3.2. SCORE DE RECHERCHE

Le résultat du score élaboré associé aux différents facteurs de risque cités dans les précédents articles est présenté dans le tableau II. Un nombre de point a été attribué en fonction de l'odd ratio ou du rapport de risque retrouvé dans les études.

Tableau II: Score de prédiction des femmes à haut risque de développer une pré-éclampsie

	Odd ratio ou Risque relatif	Points attribuables
Antécédent personnel de PE	42,00 [11,90-151,60]	20
SAPL	16,91 [3,71-77,06]	15
Antécédent personnel d'hypertension	7,30 [3,10-17,20]	10
Grossesses multiples	4,70 [3,30-6,50]	5
Primiparité	3,60 [0,70-18,40]	3
Obésité	3,16 [1,12-8,91]	3
SOPK	2,79 [2,29-3,38]	3
Age supérieur à 40 ans	2,32 [1,83-2,93]	2
Age en dessous de 18 ans	2,23 [1,37-3,66]	2
FIV	1,78 [1,05-3,06]	2
Diabète gestationnel	1,53 [1,13-2,06]	1



## 4. DISCUSSION

La pré-éclampsie est une pathologie gestationnelle grave pouvant engager le pronostic vital de la mère et du fœtus. L'objectif de notre travail était d'identifier un nombre de facteurs de risque significatif pour élaborer un score permettant de cibler les patientes à risque. Ainsi, 11 facteurs étaient associés à un risque statistiquement significatif de développer une pré-éclampsie. L'antécédent de pré-éclampsie, le syndrome des anti-phospholipides et l'antécédent d'hypertension ressortent dans notre travail comme les facteurs de risques les plus importants. Nous allons discuter de ces résultats par ordre d'importance selon notre score recherche (tableau II).

### 4.1 CONFRONTATION AUX CONNAISSANCES ACTUELLES

L'antécédent personnel de pré-éclampsie cité dans l'étude J représente le facteur de risque le plus important. Dans cet article, le risque de PE a été multiplié par 40 [47]. C'est pourquoi, chez toutes les femmes ayant un antécédent personnel de pré-éclampsie, un suivi spécialisé chez un gynécologue obstétricien est recommandé avant 14 SA et idéalement en pré-conceptionnel [3]. En 2007, Dr Brown et col ont estimé que le risque de récurrence est de 15 à 30% [48]. De même, en 2006, lors des Journées des techniques avancées de gynécologie obstétrique, Pr Carbonne recommandait d'identifier scrupuleusement l'antécédent de pré-éclampsie. C'est pourquoi, il est important d'analyser en détail le dossier antérieur de la patiente afin de cibler le moment du diagnostic de la PE et ses éventuelles complications. [49]

Selon l'étude A et malgré sa fréquence faible dans la population, le syndrome des anti-phospholipides est le deuxième facteur de risque le plus élevé. [32] Ce syndrome représente 0,5% de la population et nécessite une surveillance rapprochée du fait de ses complications graves. C'est une maladie auto-immune qui est caractérisée par la présence d'un anticorps antiphospholipique et par l'augmentation du risque thromboembolique et de complications obstétricales. Les femmes qui en sont atteintes présentent un risque élevé de thrombose dans tous les organes du corps : pour exemple, dans le cerveau nous pouvons retrouver un accident vasculaire cérébral et dans les poumons, une embolie pulmonaire. Concernant le versant obstétrical, les manifestations sont les fausses couches à répétition, un retard de croissance intra-utérin ou une pré-éclampsie. [50] Plus précisément, c'est la présence de l'anticorps anti-B2GP1 (anticorps antiphospholipique) qui augmente significativement le risque de pré-éclampsie.[51]

Le troisième facteur qui a un risque statistiquement élevé de développer une pré-éclampsie est l'antécédent personnel d'hypertension, cité dans l'étude I. En effet, cette étude nous montrait que les femmes présentant une pression artérielle systolique supérieure à 130 mmHg en pré-conceptionnel ont 7 fois plus de risque de développer une pré-éclampsie [46]. Les causes sont mal connues, mais les prédispositions à une dysfonction endothéliale pourraient expliquer l'apparition d'une pré-éclampsie plus précoce et plus grave.

Ensuite, l'étude H montrait que les grossesses gémellaires ont un risque significativement plus élevé de développer une pré-éclampsie. La modification cardiovasculaire maternelle dans les grossesses gémellaires semble expliquer le fort risque de pré-éclampsie. C'est pourquoi, lors des grossesses multiples,

le débit cardiaque et le tonus vasculaire augmentent davantage, perturbant ainsi les cellules endothéliales. [45]

En France, depuis 1975, le taux de grossesses gémellaires a doublé. La cause principale est le recours à la procréation médicalement assistée qui représente 61 % des grossesses gémellaires. Lors de ses fécondations, plusieurs embryons sont implantés pour maximiser les chances de réussite, qui conduit alors à une augmentation du risque d'avoir des jumeaux [52]. Grâce à l'essor de l'assistance à la procréation médicale, la fécondation in vitro et les grossesses multiples deviennent de plus en plus fréquentes. L'agence de la biomédecine a publié un rapport d'activité : la fécondation in vitro est passée de 84 140 tentatives en 2012 à 91 088 tentatives en 2015. [53] Ce risque est donc à prendre en compte lors des consultations prénatales.

De plus, l'étude F montre qu'il y a une incidence plus élevée dans les fécondations in vitro que dans les autres techniques de procréation médicalement assistée. [43] L'agence nationale de la biomédecine caractérise 6 étapes pour mener une fécondation in vitro : la stimulation des follicules pour prélever plusieurs ovocytes, la ponction folliculaire, la préparation des ovocytes et des spermatozoïdes en laboratoire, la mise en fécondation, le développement embryonnaire au laboratoire et le transfert embryonnaire [54]. Cependant, les causes de l'augmentation de survenue de la PE sont mal connues et pourrait être dues à une ou plusieurs de ses étapes.

La primiparité semble aussi être un facteur de risque comme le montre l'article de l'étude J sans pour autant en expliquer la cause [44].

L'obésité a été décrite par l'étude G comme pouvant augmenter le risque de pré-éclampsie. Plusieurs facteurs en sont certainement témoins comme le manque d'activité physique qui augmenterait le risque de maladie endothéliale vasculaire. [44]

Les troubles hormonaux peuvent jouer un rôle dans le processus pré-éclampsique. Ici, nous avons pris l'exemple du syndrome des ovaires polykystiques avec l'étude C [38]. Les caractéristiques de ce syndrome sont une anovulation ou une ovulation anarchique qui engendre une oligoménorrhée (règles peu abondantes) et une hyperandrogénie diagnostiquée cliniquement ou biologiquement. A l'échographie, nous retrouvons plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des ovaires. C'est le trouble hormonal le plus fréquent chez la femme. Le jeu de l'hyperoestrogénie induite par ce syndrome pourrait expliquer le risque de pré-éclampsie mais il n'a pas encore été suffisamment étudié [55].

Dans les facteurs sociologiques, l'âge semble jouer un rôle dans le risque de développer une pré-éclampsie. En effet, nos études ont montré que les âges extrêmes (avant 18 ans ou plus de 40 ans) sont des facteurs de risque statistiquement significatifs.

A l'heure où la moyenne d'âge des femmes enceintes tend à avancer, celles de plus de 40 ans sont de plus en plus nombreuses. L'étude D nous confirme que ces femmes ont tendance à avoir deux fois plus de risque de développer une pré-éclampsie. La physiopathologie et les causes sont encore une fois mal

connues, mais l'hypothèse d'une altération des échanges d'oxygène due à l'âge est à étudier [39]. En outre, les femmes très jeunes sont aussi à risque de développer un syndrome pré-éclampsique, comme le rappelle l'étude B. L'immaturation de l'utérus y jouerait un rôle prépondérant. [34]

Les pathologies de la grossesse peuvent aussi accélérer l'apparition d'une pré-éclampsie. Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique débutant pendant la grossesse. Dans la méta-analyse de l'étude E, le rôle de l'insulinorésistance responsable du diabète induirait une élévation de certains marqueurs de l'inflammation, augmentant donc l'apparition précoce d'une pré-éclampsie. [40]

Aujourd'hui, il y a absence totale de consensus concernant les facteurs de risque de la pré-éclampsie. Le CNGOF et l'HAS prennent tout deux le terme de « facteurs de risque » en évoquant seulement l'antécédent de pré-éclampsie [3,8]. Cependant, pour les autres facteurs, ils évoquent seulement la pathologie rénale et/ou cardiaque, comme l'antécédent personnel d'hypertension artérielle retrouvé dans l'étude I [46].

L'INSERM évoque 9 facteurs de risque de la pré-éclampsie : « l'antécédent de pré-éclampsie, la nulliparité, l'hypertension artérielle chronique ou la pathologie rénale connue, le diabète, l'obésité, être âgée de plus de 40 ans ou de moins de 18 ans, des antécédents familiaux de pré-éclampsie, un syndrome des ovaires polykystiques, une maladie auto-immune ou un changement de partenaire sexuel ou une insuffisance à l'exposition du sperme de son partenaire (port prolongé du préservatif) » [16]. Dans notre étude, 8 facteurs de risque coïncidaient avec ceux de l'INSERM. Néanmoins, les études F et H qui étudiaient respectivement l'association entre les grossesses gémellaires et la fécondation in vitro sur le risque de pré-éclampsie n'ont pas été évoquées dans ce rapport. [43,45]

Plusieurs autres études ont montré l'association entre pathologie rénale et risque de pré-éclampsie pendant la grossesse. Dans sa méta-analyse, le Pr Moulin et col ont retrouvé un risque significativement élevé de développer une pré-éclampsie quand il y a une pathologie rénale connue avant la grossesse. Ces pathologies comprennent les néphropathies, les maladies glomérulaires ou les maladies congénitales rénales. Notre sujet étant très vaste, avec un nombre de sources conséquents, les maladies rénales n'ont pas pu être développées. [56]

De plus, l'INSERM nous évoque le risque de pré-éclampsie avec une « insuffisance à l'exposition du sperme de son partenaire ». Nos recherches bibliographiques ont montré que ce sujet n'a pas été suffisamment traité pour être inclus dans un score de recherche. Lors de l'anamnèse, il sera difficile de savoir la durée d'exposition du sperme, et à partir de quand cela devient « moins à risque » de syndrome pré-éclampsique.

Par ailleurs, l'étude rétrospective du Dr Merviel et col en 2007 avait pour objectif de déterminer les facteurs de risque de la pré-éclampsie. Il retrouve 8 facteurs de risque : la primigestité, la primiparité, le surpoids, l'antécédent personnel de PE et les antécédents personnels d'hypertension artérielle. Ces données concordent avec notre étude. Cependant, ils ont retrouvé une association significative entre le

risque de pré-éclampsie et l'antécédent familiaux d'hypertension artérielle, facteur qui n'a pas été traité dans ce sujet. [57]

#### 4.2. ANALYSES DES FORCES ET DES LIMITES

Les articles ont été tirés d'études datant des 20 dernières années avec des échantillons conséquents, augmentant ainsi la puissance de notre étude. Le score de recherche présenté dans la partie résultats a pour but de cibler les patientes à haut risque de pré-éclampsie grâce à un interrogatoire simple. Pour qu'un score soit méthodologiquement pertinent, il faut qu'il puisse répondre à 6 critères (Annexe 4). Notre étude confirme 4 des 6 critères cités dans l'article de Mr Gaspoz qui a pour but d'évaluer un score de recherche et son impact dans la pratique clinique. [58]

Cependant, la majorité des études traitant de la pré-éclampsie sont rétrospectives. En effet, ces études sont propices à l'absence de données. C'est le cas de l'étude D qui déterminait l'incidence de la pré-éclampsie chez les femmes de plus de 40 ans sans que le niveau socio-économique et l'IMC n'aient été répertoriés; ceci pouvant perturber le calcul de l'odd ratio. [39]

De plus, certains facteurs de risque que nous avons étudié peuvent être considérés comme confondants par manque de données comme dans l'étude E. Toutes les analyses ont montré que le diabète gestationnel augmentait le risque de pré-éclampsie, mais aucune donnée ne permet de dire si ces patientes avaient un IMC supérieur ou égale à la normale. En effet, certaines patientes diabétiques peuvent aussi être en surpoids, ce qui augmente d'avantage le risque de survenue d'une PE. [40]

En outre, lors de la recherche bibliographique, les critères d'inclusion n'ont pas permis de distinguer la pré-éclampsie précoce de la pré-éclampsie tardive et aucune des publications ne traite de ce sujet. Elle est dite précoce quand elle survient avant 34 SA, pouvant amener à la prématurité voir l'interruption médicale de grossesse si l'âge gestationnelle est en dessous de 24 à 25SA.

Il est important de noter que certaines études n'ont pas définies la pré-éclampsie comme en France avec l'HAS et le CNGOF. L'étude J définit la pré-éclampsie comme « une augmentation de la pression artérielle diastolique de 25mmHg à 90mmHg associée à une protéinurie supérieure à une croix à la bandelette urinaire ». [47]

#### 4.3. L'ESSOR DES MARQUEURS SERIQUES

La pré-éclampsie est une maladie responsable d'un dysfonctionnement endothélial au niveau placentaire. Ce dysfonctionnement amène les cellules endothéliales à perdre leurs caractères vaso-constricteurs. Elles deviennent perméables et amènent les caractéristiques clinique de la pré-éclampsie comme l'hypertension artérielle et les oedèmes. [17, 59]

Dans les années 2000, plusieurs auteurs ont remarqué que ce phénomène est identique à celui des patients atteints de cancer traités par des inhibiteurs de facteur de croissance angiogénique [60]. En 2003, selon cette hypothèse, le professeur Maynard et son équipe découvre que le placenta d'une patiente pré-éclamptique libérait en quantité excessive une substance anti-angiogénique : le récepteur sFlt-1. Ce récepteur capture deux molécules pro-angiogéniques libres que sont le VEGF et le PlGF qui ont pour rôle de maintenir la croissance des cellules endothéliales. [61]



Chez une femme sans pathologie pré éclamptique, le placenta produit une concentration de VEGF et de PIGF libres pour maintenir le potentiel des cellules endothéliales. Le récepteur sFlt-1 se lie d'avantage à PIGF pour maintenant l'équilibre entre facteurs pro et anti angiogénique. Le ratio sFlt-1/PIGF est donc proche de 1.

Néanmoins, dans le syndrome pré-éclamptique, nous retrouvons une concentration d'sFlt-1 plus importante. Ce récepteur se lie aux facteurs de croissance et les cellules endothéliales perdent de leurs fonctions. [17, 62, 63]

Tous ces facteurs sont présents dans le sang maternel et disparaissent après la grossesse. Leur dosage peut être facilement mesuré lors d'une simple prise de sang maternelle. [64]

Récemment, la méta-analyse du Dr Yusuf et col, nous montrait que le ratio sFlt-1/PIGF est significativement élevée avant 24 SA chez les patientes qui développeront une pré-éclampsie précoce. [65] De plus, Dr Zeisler et col ont réalisé une étude multicentrique et prospective dans 14 pays différents. L'objectif était de déterminer un seuil pour lequel le ratio sFlt-1/PIGF pourrait déterminer la survenue d'une pré-éclampsie. Cette étude, appelée « PROGNOSIS », a permis de montrer qu'un rapport inférieur à 38 peut exclure le risque d'une pré-éclampsie (valeur prédictive négative de 99%). Néanmoins, une valeur supérieur à ce seuil n'est prédictive de seulement 36%. Le rapport sFlt-1/PIGF n'est utile que pour exclure le risque d'une pré-éclampsie dans les 4 semaines suivant la prise de sang, et non de prédire le risque d'en développer une. [66-67]

D'autres marqueurs sont aussi perturbés lors d'un syndrome pré-éclamptique. La glycoprotéine « PAPP-A » (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) est produite par le trophoblaste et lyse les protéines des facteurs de croissance comme l'IGF (insulinn-growth factor). Cette glycoprotéine est détectable dans le sérum maternelle à partir de 6 SA et son augmentation est régulière au cours de la grossesse. Son taux est significativement faible lors d'une grossesse aneuploïde. Lors du dépistage combiné de la trisomie 21 (T21) au premier trimestre de la grossesse, la PAPP-A est dosée pour calculer le risque d'être dans une population à risque. Par ailleurs, la PAPP-A se voit aussi perturbée lors d'un syndrome pré-éclamptique. [68-69]

En juillet 2011, dans la revue "European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology", une étude de cohorte a été réalisée par le Docteur Ranta JK et ses collaborateurs. L'objectif était de déterminer une relation entre les marqueurs biologique de dépistage combiné de la trisomie 21 et la survenue de complications au cours de la grossesse, notamment la pré-éclampsie. Cette étude comprend 2 844 femmes pour lesquels un dosage des marqueurs sériques maternels PAPP-A et HCG libre ont été comparées. Les patientes ont été divisées en 5 groupes selon leurs complications. Concernant la pré-éclampsie, le groupe était composé de 175 femmes et il y avait 2 164 femmes dans le groupe de référence. Dans le sérum maternel, la valeur en MoM de la PAPP-A était significativement plus faible chez les femmes pré-éclamptiques que dans le groupe de référence. Un taux de 0,79 MoM a été retrouvé chez les patientes atteintes de PE contrairement au groupe référence qui avait un taux de 0,99MoM. Selon cette étude, la concentration maternelle de PAPP-A au premier trimestre de la grossesse pourrait prédire une pré-éclampsie. [70]

#### 4.4. PLACE DE L'ECHOGRAPHIE OBSTETRICALE

L'échographie fait partie intégrante du suivi obstétricale de toutes les femmes enceintes. Par sa méthode fiable et non invasive, elle permet de repérer un risque ou une pathologie concernant le fœtus et/ou la mère. [71,72]

L'évaluation par Doppler des vaisseaux en obstétrique permet l'évaluation du bien être fœtale. Pour notre étude, seul le doppler des artères utérines sera développé car c'est le seul qui peut montrer une pathologie vasculaire. En effet, il reflète les échanges entre le placenta et l'utérus dans les artères utérines droites et gauches. Si l'échographe met en évidence une augmentation de la résistance vasculaire, les échanges materno-fœtaux sont perturbés. Alors, il y a un risque augmenté de pathologie vasculaire de la grossesse, comme la pré-éclampsie. [73-76]

#### 4.5 ALGORITHME DE PREDICTION DE SURVENUE DE LA PRE-ECLAMPSIE AU PREMIER TRIMESTRE DE LA GROSSESSE

En 2013, dans la revue "Fetal Diagnostis and Therapy", le professeur Akolekar et ses collaborateurs ont publié une étude développant un modèle de prédiction de la pré-éclampsie. Ce modèle était basé sur les caractéristiques maternels, l'index de pulsabilité de l'artère utérine et la pression artérielle maternelle associés au dosage de PAPP-A et de PIGF au premier trimestre. Toutes ces données ont été recueillies entre 11 et 13 SA. Dans cette étude, les caractéristiques maternelles étaient l'âge, la parité, l'ethnie, le recours à la procréation médicalement assistée, l'antécédent d'hypertension artérielle, le la présence d'un diabète de type 1 ou 2, la présence d'une maladie auto immune comme le SAPL, l'antécédents familiale de PE et l'antécédent personnel de PE. Selon notre étude, tout ces facteurs sont à risque de développer une pré-éclampsie. Le Pr Akolekar et col ont sélectionné 58 884 femmes enceintes entre 11 et 13SA. L'algorithme de dépistage a été utilisé pour chacune d'entre elles. Ce test a permis de dépister une pré-éclampsie précoce chez plus de 96% des patientes, avec un taux de faux positif à 10%. [77]

#### 4.6 L'ASPIRINE DANS LA PRÉVENTION DE LA PRE ÉCLAMPSIE

L'acide acétylsalicylique, plus communément appelé aspirine, est un anti-inflammatoire non stéroïdiens. Cette molécule possède des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. De plus, elle a un rôle d'antiagrégant plaquettaire en inhibant la synthèse des plaquettes (plus précisément, il inhibe la cyclo-oxygénase COX-1 qui participe à la synthèse des plaquettes). [78] Chez femme pré-éclamptique, il y a défaut d'invasion trophoblastique et nous retrouvons des micro-thromboses dans les artères spiralées maternelles, responsable de l'hypoxie placentaire. Ainsi, l'aspirine a pour but de diminuer ces phénomènes de thromboses dans la chambre inter villeuse et donc, de favoriser les échanges entre la circulation maternelle et fœtale.

Comme nous l'avons vu précédemment, le traitement par aspirine à faible dose (de 75 à 120mg/j) peut diminuer de plus de 10% le risque de survenue d'une pré-éclampsie. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible. [26] Cependant, même à faible dose, l'aspirine peut avoir des effets secondaires comme la survenue d'ulcère gastrique ou d'hémorragie digestive. De plus, il est possible que l'aspirine joue un rôle dans l'augmentation du risque d'hémorragie du post partum ou d'hématome retro-placentaire mais encore

aucune étude n'a prouvé ce lien. [79] Compte-tenu de ces complications, il serait préférable d'utiliser l'aspirine à faible dose seulement pour les patientes à haut risque de pré-éclampsie.

#### 4.7. PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Grace à notre score de recherche, nous pouvons cibler les patientes à haut risque de développer une pré-éclampsie et donc, de débiter immédiatement le traitement par aspirine. En 2016, le Dr Bartsch et ses collaborateurs ont publié dans le British Medical Journal une méta-analyse portant sur les facteurs de risque de la pré-éclampsie. L'objectif était d'élaborer une liste de facteurs de risque clinique pour estimer au premier trimestre le risque de survenue d'une pré-éclampsie. Les trois facteurs les plus importants retrouvés dans cette étude sont le syndrome des anti-phospholipides, l'antécédent personnel de pré-éclampsie et l'hypertension artérielle chronique. [80] Ces trois facteurs de risque sont aussi présents dans notre score clinique et leurs coefficients restent significativement supérieurs aux autres facteurs. De plus, d'après le CNGOF, une femme qui présente un antécédent de pré-éclampsie doit bénéficier systématiquement du traitement prophylactique à l'aspirine en début de grossesse. [3,9] Il semble donc judicieux de proposer systématiquement un traitement à l'aspirine pour toutes les patientes ayant un ou plusieurs de ces trois facteurs : SAPL, antécédents personnels de PE ou hypertension artérielle chronique. Pour ces trois facteurs, le suivi pré-natal doit être effectué par un obstétricien.

Pour les femmes présentant un SAPL, associé au traitement préventif, une surveillance plus rapprochée de la grossesse pourrait être mise en place. L'HAS propose un protocole de suivi en hospitalisation à domicile (HAD) en antepartum : à partir de 25 SA, un contrôle plurihebdomadaire peut être instauré. Ce suivi comprendra un interrogatoire à la recherche de signes fonctionnels d'hypertension, un examen clinique (en ciblant le risque de thrombose veineuse), une bandelette urinaire et un enregistrement du rythme cardiaque fœtal. [81] Nous proposons en plus, une échographie doppler pouvant dépister un éventuel RCIU.

Pour les patientes présentant un antécédent de PE ou une hypertension artérielle, l'objectif est de diminuer au maximum le risque d'hypertension artérielle. L'OMS cite plusieurs conseils à donner pour éviter cela: avoir une alimentation saine, réduire l'apport en sel et faire de l'exercice. Ces règles hygiéno-diététiques peuvent être données lors des consultations prénatales. [82] L'hypertension artérielle doit être surveillée de manière régulière, il semble donc important de mettre en place un suivi tensionnel avec, par exemple, une automesure de la pression artérielle de la patiente.

En outre, beaucoup d'autres facteurs peuvent s'additionner dans notre score. C'est cette combinaison de plusieurs facteurs de risque qui augmente d'avantage le risque de survenue d'un syndrome pré-éclampsique. Alors, à partir de quel seuil pouvons nous instaurer un traitement préventif et une surveillance clinique rapprochée ?

Pour notre score nous avons choisi le seuil de 8 pour lequel la patiente est dite dans une population « intermédiaire ». C'est dans ce groupe que le risque de survenue de pré-éclampsie n'est pas certain. Ce seuil doit être testé dans une étude prospective interventionnelle. Pour cette population « intermédiaire », un

dépistage suivant l'algorithme du Pr Akolekar et col peut être proposé. Il permettra de mettre en place ou non, un traitement préventif par aspirine.

Aujourd'hui, cet algorithme a été utilisé par le laboratoire « Biomnis », utilisé notamment au CHU de Grenoble. Comme le dépistage prénatal non invasif pour la trisomie 21, ce test permet de cibler les patientes dans un groupe à risque, et non de diagnostiquer un possible syndrome pré-éclampsie. Toutes les mesures sont prises en 11 et 13+6SA. Le délai des résultats est d'une semaine, ce qui permet d'initier le traitement par aspirine le plus précocement possible. Le coût est de 49 euros non remboursable. [83-86] En fonction du résultat, pour les patientes faisant partie du groupe à risque de survenue d'une pré-éclampsie, le traitement par aspirine doit être commencé. Nous proposons aussi de donner des mesures hygiéodietétique pour limiter l'apparition d'une hypertension artérielle. Une échographie de croissance peut être ajoutée pour y déceler un RCIU. Une prise en charge en hospitalisation de jour peut être instaurée à partir de 25 SA et une deuxième visite à partir de 34SA pour y discuter du pronostic et des modalités d'accouchement. Ces visites comprennent un interrogatoire à la recherche de signes fonctionnelles d'hypertension artérielle, une bandelette urinaire, un enregistrement du rythme cardiaque fœtale, l'examen clinique à la recherche d'œdème et un examen obstétricale à la recherche d'un retard de croissance intra-utérin. Toutes ces données nous permettront de diagnostiquer une pré-éclampsie le plus tôt possible, et ainsi, éviter ses complications.

Pour la population dite «à bas risque», aucun traitement préventif n'est recommandé. La grossesse est suivie physiologiquement lors des consultations prénatales et des trois échographie obstétricales obligatoires. Si une anomalie est retrouvée lors de ses visites, un bilan étiologique est à prévoir.

Ces trois groupes, haut risque, intermédiaire et bas risque, sont classé dans le tableau III avec l'attitude thérapeutique proposée.

Tableau III : Attitude thérapeutique proposée en fonction du résultat du score

	Total des points attribuables	Attitude thérapeutique
Population à haut risque	Supérieur ou égale à 10	Orienter vers un obstétricien Traitement préventif par aspirine (75 à 100mg/j) systématique Mesure hygiéno-dietétique Surveillance rapprochée en HAD Echographie Doppler Surveillance tensionnelle
Population Intermédiaire	Entre 8 et 10	Proposer le dépistage grâce aux marqueurs sériques et adapter la conduite à tenir en fonction du résultat Avis d'un Obstétricien
Population à bas risque	Inférieur à 8	Surveillance obstétricale classique

## 5. CONCLUSION

La pré-éclampsie, pathologie si fréquente de la grossesse, a fait, continue et risque encore de faire couler beaucoup d'encre. Du fait de ses complications graves et de son absence de dépistage, elle fait partie des pathologies gestationnelles les plus étudiées au 21<sup>ème</sup> siècle. Sa physiopathologie est encore mal connue et seul l'aspirine reste un traitement préventif efficace pour diminuer significativement la survenue de celle-ci.

L'objectif de notre étude était d'améliorer la prise en charge de la pré-éclampsie, en proposant un score de recherche pour cibler les patientes à haut risque. En l'absence total de consensus concernant ses facteurs de risque, nous avons réalisé une revue de la littérature, sélectionnant tout les facteurs statistiquement significatifs. Ainsi, 11 facteurs ont été retrouvés comme augmentant la pré-éclampsie : le syndrome des antiphospholipides, l'antécédent personnel de PE, l'antécédent d'hypertension artérielle, la grossesses gémellaire, les femmes adolescentes, l'âge de plus de 40 ans, la primiparité, le syndrome des ovaires polykystiques, le recours à la fécondation in vitro, le diabète gestationnel et l'obésité. Cependant, d'autres auteurs ont aussi retrouvé les pathologies rénales et l'antécédent familial de pré-éclampsie, facteurs qui n'ont pas été étudié dans notre recherche.

Le score est un outil facilement maniable. En effet, grâce à un simple interrogatoire pendant une consultation prénatale, la sage-femme ou l'obstétricien pourra appréhender le risque de survenue d'une pré-éclampsie. Ce score a été divisé en trois groupes : haut risque, intermédiaire et bas risque. Un seuil de 8 a été retenu dans notre étude pour déterminer le risque intermédiaire mais il est nécessaire de le tester dans une étude ultérieure.

Grâce à l'essor des marqueurs sériques utilisables pour le dépistage de la trisomie 21, les perspectives actuelles tendent à effectuer ce même algorithme pour dépister la pré-éclampsie. Ce dépistage est non invasif, il est composé d'un interrogatoire à la recherche des facteurs de risque, du dosage de la PAPP-A et du PIFG dans le sérum maternel, de la prise de la tension artérielle et d'une échographie doppler des artères utérines. Le dépistage de la pré-éclampsie est déjà proposé dans certains centres et peut permettre d'instaurer un traitement préventif et d'augmenter la surveillance obstétricale, en évitant ainsi le retard de diagnostic.

Enfin, en tant que sage femme, le dépistage reste la pierre angulaire de notre métier alors que le diagnostic est réservé aux obstétriciens. Il est donc judicieux de rappeler l'importance de la communication interprofessionnelle dans la prise en charge obstétricale des patientes, notamment lors du dépistage d'une pathologie aussi complexe qu'est la pré-éclampsie.



## BIBLIOGRAPHIE

[1] Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) et al. Tendances de la mortalité maternelle : 1990-2015. WHO Dec 2015;15:23

[2] Organisation Mondiale de la Santé. Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent : mortalité maternelle, [en ligne]. (Consulté le 21/01/2018). Disponible sur : [www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/topics/maternal/maternal\\_perinatal/fr/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/maternal/maternal_perinatal/fr/)

[3] Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France. Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie, recommandations formalisées d'experts communes, [en ligne]. (Consulté le 04/12/2017). Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/RPC\\_preeclampsie\\_fr\\_BM2.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_preeclampsie_fr_BM2.pdf)

[4] World Health Organization. Recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia, [en ligne]. (Consulté le 04/12/2017). Disponible sur : [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf)

[5] Collectif des Associations et de Syndicats de Sages-femmes et Conseils National de l'Ordre des Sages Femmes. Référentiel métier et compétences des sages-femmes. Paris ; Janvier 2010

[6] Ordre National des Sages Femmes. Les compétences des sages-femmes, [en ligne]. (Consulté le 20/04/2018). Disponible sur: <http://www.ordre-sages-femmes.fr/etre-sage-femme/competences/general/>

[7] Conseil National de l'Ordre des médecins. Document de référence en gynécologie-obstétrique à l'usage des commissions de qualification, [en ligne]. (Consulté le 20/04/2018). Disponible sur : [https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/referentiel\\_gynecologie\\_obstetrique\\_2.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/referentiel_gynecologie_obstetrique_2.pdf)

[8] Haute Autorité Santé. Recommandations de bonne pratique, Grossesses à risque: orientation des femmes enceintes entre les maternités en vue de l'accouchement. [en ligne]. (Consulté le 04/12/2017). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesses\\_a\\_risque\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesses_a_risque_-_recommandations.pdf)

[9] Haddad B. Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique, prise en charge de la prééclampsie. In: Docteur B. Maria, dir. Vingt-Cinquième journées nationales. 2001; Paris, France. Créteil: Collège National des Gynécologues et obstétriciens français; 2001.

[10] Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Réanimation des formes graves de pré éclampsie, conférence d'expert texte court, [en ligne]. (Consulté le 04/12/2017). Disponible sur: [http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2\\_SFAR\\_Reanimation-des-formes-graves-de-preeclampsie.pdf](http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2_SFAR_Reanimation-des-formes-graves-de-preeclampsie.pdf)

- [11] Dreyfus M, Beucher G, Simonet T. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique: Traitement des formes graves de la prééclampsie. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2010;39:S1-S342.
- [12] Campus Cerimes. Item 17: Principales complications de la grossesse – hémorragie deuxième et troisième trimestres, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, [en ligne]. (Consulté le 04/12/2017). Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item17\\_2/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item17_2/site/html/cours.pdf)
- [13] Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique. Prééclampsie, évaluation du pronostic maternel et foetal, biologique, clinique, signe de gravité, indication des transferts, [en ligne]. (Consulté le 04/12/2017). Disponible sur [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2010\\_GO\\_459\\_winer.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2010_GO_459_winer.pdf)
- [14] Lale S, Chou D, Gemmill, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. The Lancet. 2014 Jun;6(2):323-33
- [15] Preeclampsia. Preeclampsia and Maternal Mortality: a Global Burden, [en ligne]. (Consulté le 04/12/2007). Disponible sur: <https://www.preeclampsia.org/news-views/press-releases-by-year/149-advocacy-awareness/332-preeclampsia-and-maternal-mortality-a-global-burden>
- [16] Institut National de la Santé et de la recherche médicale (INSERM). Pré-éclampsie, une maladie de la grossesse fréquente et parfois gravissime, [en ligne]. (Consulté le 04/12/2017). Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/pre-eclampsie>
- [17] Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la prééclampsie. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2008; 37: 16-23
- [18] Embryology. Module 10: Membranes foetales et placenta. [En ligne]. (Consulté le 04/12/2017). Disponible sur: <http://www.embryology.ch/francais/fplacenta/planmodpl01.html>
- [19] Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gyneacol. 1994 Aug;101(8):669-74
- [20] Milne F, Redman C, Walker J et al. Primary care: the pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. British Medical Journal 2005;330:576-80.
- [21] National Institut for Health and Clinical Excellence (NICE). Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Mars 2008, corrigé en 2017. [en ligne]. (Consulté le 04/12/17); Disponible sur <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62/chapter/1-Guidance>



- [22] Pottecher T. Réanimation des formes graves de pré-éclampsie (texte court). Conférence d'experts organisée par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, en collaboration avec la Société Française de Médecine Périnatale, la Société Française de Pédiatrie et le Collège national des Gynécologues Obstétriciens Français. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2001 mar;70(2):121
- [23] Winer N, Tsaris V. Etat des connaissances: prise en charge thérapeutique de la prééclampsie. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2008 fev;37(1):5-15
- [24] Khedun SM, Moodley J, Naicker T, et al. Drug management of hypertensive disorders o pregnancy. Pharmacol Ther. 1997;74(2):221-58
- [25] Coralie Lecarpentier. La prise de médicaments au cours de la grossesse. [mémoire]. Caen: Ecole de sages-femmes de Caen; 2013. 82p.
- [26] Rolnik D, Wright D, Poon L, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N Engl J Med. 2017 Aug 17; 377:613-622
- [27] Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France. HTA et Grossesse: consensus d'Experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle, avec le partenariat du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Dec 2015. [en ligne]. (Consulté le 04/12/2017). Disponible sur: [http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/aperçu?path=RPC%2BCOLLEGE%252FRPC%2BCNGOF%2B\\_HTA\\_et\\_grossesse\\_2015202.pdf](http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/aperçu?path=RPC%2BCOLLEGE%252FRPC%2BCNGOF%2B_HTA_et_grossesse_2015202.pdf)
- [28] Haute Autorité de Santé. Fiche Mémo: contraception chez la femme en post-partum. Juil 2013, corrigé en 2017. [en ligne]. (Consulté le 04/12/2017). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e\\_maj-contraception-post-partum-060215.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj-contraception-post-partum-060215.pdf)
- [29] Cirillo P, Cohn B. Pregnancy complications and Cardiovascular Disease Death. 50-Year Follow-Up of the Child Health and Development Pregnancy Cohort. Circulation. 2015;132:1234-1242.
- [30] Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. J Clin Epidemiol. 2000 Nov;53(11):1119-29
- [31] Chaleur C, Gris JC, Laporte S, et al. Use of the Delphi method to facilitate antithrombotics prescription during pregnancy. Elsevier. 2010 Aug;126(2):88-92.
- [32] Gris JC, Bouvier S, Nouvellon E, et al. Antiphospholid antibodies and the risk of pregnancy complications. Throm Res. 2017 Mar;151(1)34-7

- [33] Marchetti T, Moerloose P, Gris JC. Antiphospholipid antibodies and the risk of severe and non-severe pre-eclampsia : the NOHA case-control study. *J Thromb Haemost.* 2016;14:675-84
- [34] Brosens I, Muter J, Gargett CE, et al. The impact of uterine immaturity on obstetrical syndromes during adolescence. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Nov;217(5):546-55
- [35] Eure CR, Lindsay MK, Graves WL. Risk of adverse pregnancy outcomes in young adolescent parturients in an inner-city hospital. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 ; 186:918-20
- [36] Leppalahti S, Gissler M, Mentula M, Et al. Is teenage pregnancy an obstetric risk in a welfare society ? *BMJ.* 2013;3:300
- [37] Mehdi R, Das B, Das A, et al. Adverse obstetrical and perinatal outcome in adolescent mothers associated with first birth : a hospital-based case-control study in a tertiary care hospital in North-East India. *Adolesc Health Med Ther.* 2016;7:37-42
- [38] Hai-Feng Y, Hong-Su C, Da-Pang R, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2016 Dec;95(51):4863
- [39] Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, et al. Maternal age and adverse pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Dec;42(6):634-43
- [40] Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M, et al. Complications maternelles du diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2010;39:171-88
- [41] Conde-Agudelo A, Belizàn JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean Women. *BJOG.* 2000;107:75-83
- [42] Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, et al. Association between gestational diabetes and pregnancy induced hypertension. *Am J Epidemiol.* 2003;158:1148-53
- [43] Chen XK, Wen SW, Bottomley J, et al. In Vitro Fertilization is associated with an increased risk for Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2009 Feb;28(1):1-12
- [44] Bautista-Castano I, Henriquez-Sanchez P, Alemán-Perez N, et al. Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. *Plos One.* 2013 Nov20;8(11):410
- [45] Suzuki S, Igarashi M. Risk Factors for preeclampsia in Japanese twin pregnancies: comparison with those in singleton pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Sep;280(3):389-93

- [46] Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, et al. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia : population based cohort study. *BMJ*. 2007 Nov 10;335(7627):978
- [47] Odegard RA, VattenLJ, Nilsen ST, et al. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG*. 2000 Nov ; 107(11):1410-6
- [48] Brown MA, Mackenzie C, Dunsmuir W, et al. Can we predict recurrence of pre-eclampsia or gestationnal hypertension ? *BJOG*. 2007;114:984-93
- [49] Carbonne B. Pré-éclampsie : suivi de la grossesse suivante. In : Azoulay Michel, dir. Journées de Techniques Avancées en Gynécologie et Obstétrique. Juin 2006 ; Paris.
- [50] Carbonne B, Cabane J, Cudeville C, et al. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique : Syndrome des antiphospholipides primitif et grossesse. In : Maria B, dir. Vingt-quatrièmes journées nationales. 30 Nov 2000 ; Paris. Paris : Collège National des Gynécologues Obstétriciens français ; 2000.
- [51] Morel N, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N. Antiphospholipides (syndrome des SAPL). *SNFMI* [Internet]. Mai 2014 [Consulté le 11/04/2018]. Disponible sur : [www.snfmi.org/content/antiphospholipides-syndrome-des-sapl](http://www.snfmi.org/content/antiphospholipides-syndrome-des-sapl)
- [52] Pison G, Monden C, Smits J. Twinning Rates in Developed Countries: Trends and Explanations. *Popul Dev Rev*. 2015 Dec;41(4):629-49
- [53] Agence de la Biomédecine. Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2015, Rapport d'activité annuel d'AMP.
- [54] Procréation médicale, agence de la biomédecine. Assistance médicale à la procréation : Fécondation in vitro. Novembre 2014. (Consulté le 11/04/2018); Disponible sur : <https://www.procreation-medicale.fr/differentes-techniques-amp/fecondation-in-vitro/>
- [55] Torre A, Fernandez H. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. Sept 2007 ;36(5):423-46
- [56] Moulin B, Hertig A, Rondeau E. Rein et prééclampsie. *Ann Fr Anesth*. Avril 2010; 29(4)83-90
- [57] Merviel P, Touzart L, Deslandes V, et col. Facteurs de risque de la prééclampsie en cas de grossesse unique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. Sept 2008;37(5)477-82

- [58] Gaspoz JM, Perneger. Les scores de prédiction clinique : définition, dérivation, validation et limites. Rev Med. 2001;3:21703
- [59] Embryology. Module 16: Système cardiovasculaire. 16.5 Développement de l'appareil vasculaire, [en ligne]. (Consulté le 24/04/18); Disponible sur: <http://www.embryology.ch/francais/pcardio/gefassegrundlage01.html>
- [60] Patel TV, Morgan JA, Demetri GD, George S, et al. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. JNCI. 20 Feb 2008;100(4):282-4
- [61] Maynard S, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest. Mar 2003;111(5):649-58
- [62] Hagmann H, Thadhani R, Benzing T et al. The promise of angiogenic markers for the Early Diagnosis and prediction of preeclampsia. Clin Chem. 2012;58(5):837-45
- [63] Lunttun A, Carmeliet P. Soluble VEGF receptor Flt1: the elusive preeclampsia factor discovered? J Clin Invest. 2003;111(5):600-2
- [64] Vuorela-Vepsäläinen P, Alfthan H, Orpana A, Alitalo K, et al. Vascular endothelial growth factor is bound in amniotic fluid and maternal serum. Hum Reprod. May 1999;14(5):1346-51
- [65] Yusuf AM, Kahane A, Ray J, et al. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PlGF Ratio and subsequent preeclampsia: a systematic review. J Obstet Gynaecol. 2017.
- [66] H. Zeisler, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med. 2016;374:13-22
- [67] Hund M, Allegranza D, Schoedl M, et al. Multicenter prospective clinical trial to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. BMC. 2014;314-24
- [68] Overgaard MT, Haaning J, Boldt HB, et al. Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor. J Biol Chem. 2000 Oct 6;275(40):31128-33

- [69] Institut Français de l'éducation. Les marqueurs sériques utilisés dans le dépistage de la trisomie 21, [en ligne]. (Consulté le 24/04/2018). Disponible sur: [http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemiologie/depistage\\_trisomie21/Points/points\\_marqueurs\\_seriques](http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemiologie/depistage_trisomie21/Points/points_marqueurs_seriques)
- [70] Ranta JK, Raatikainen K, Romppaanen J, et al. Decreased PAPP-A is associated with preclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 jul;157(1)48-52
- [71] Roger Bessis. L'échographie de dépistage prénatal. In: Pr Jacques Lansac, dir. Conférence Nationale d'échographie obstétricale et foetale. 14 juillet 2016; Paris, France.
- [72] Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France. Rapport du Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal: l'échographie de diagnostic, [en ligne]. (Consulté le 24/04/2018). Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/100513\\_rapport\\_echo.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/100513_rapport_echo.pdf)
- [73] Campus Cerimes, CNGOF. Item 21: Retard de Croissance Intra-Uterin (RCIU), [en ligne]. (Consulté le 24/04/2018). Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item21/site/html/4.html>
- [74] Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France. Doppler en obstétrique, [en ligne]. (Consulté le 24/04/2018). Disponible sur: [http://www.cngof.fr/component/rsfiles/telechargement-fichier/fichiers?path=Ressources%2Bdocumentaires%252FDocuments%2Bpedagogiques%2Bpour%2Binternes%252FDoppler\\_en\\_obstetrique.pdf](http://www.cngof.fr/component/rsfiles/telechargement-fichier/fichiers?path=Ressources%2Bdocumentaires%252FDocuments%2Bpedagogiques%2Bpour%2Binternes%252FDoppler_en_obstetrique.pdf)
- [75] Cynober E. Intérêt du doppler en cas d'antécédent de pré-éclampsie et en cas de pré-éclampsie. In: Michel Azoulay, dir. Journées des Techniques Avancées en gynécologie-obstétrique. 2016; Maternité de l'hôpital St Antoine Paris, France.
- [76] Martin AM, Bindra R, Curcio P, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18:583-6
- [77] Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. Fetal Diagn Ther. 2013;33(1):6-15
- [78] VIDAL. Acide acétylsalicylique. Mise à jour: 12 mars 2013, [En ligne]. (Consulté le 24/04/2018). Disponible sur: [https://www.vidal.fr/substances/20/acide\\_acetylsalicylique/](https://www.vidal.fr/substances/20/acide_acetylsalicylique/)
- [79] Clouqueur E, Subtil D, Robn G, et al. Que reste-t-il des indications de l'aspirine en cours de grossesse? J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2010; 39:1-342

[80] Bartsch E, Medcalf KE, Park AI, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. BMJ. 2016 April 19;353:1753

[81] Haute Autorité de Santé. Proposition d'un protocole de suivi en HAD d'un lupus et d'un syndrome des antiphospholipides au cours de l'antepartum, [en ligne]. (Consulté le 24/04/2018). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/protocole\\_had\\_antepartum\\_-\\_lupus\\_sapl\\_preexistant.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/protocole_had_antepartum_-_lupus_sapl_preexistant.pdf)

[82] Organisation mondiale de la Santé. Hypertension artérielle: un problème de santé publique, [en ligne] (Consulté le 24/04/2018). Disponible sur: [www.emro.who.int/fr/media/world-health-day/public-health-problem-factsheet-2013.html](http://www.emro.who.int/fr/media/world-health-day/public-health-problem-factsheet-2013.html)

[83] Biomnis. Lumière sur: Dépistage de la pré-éclampsie au 1er trimestre de la grossesse. Février 2015, [en ligne]. (Consulté le 24/04/2018). Disponible sur: <https://www.biomnis.com/biomnis-live/lumiere-sur/depistage-de-la-pre-eclampsie-au-1er-trimestre-de-la-grossesse/>

[84] Biomnis. Le dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre de la grossesse, [en ligne]. (Consulté le 24/04/2018). Disponible sur: <https://www.biomnis.com/wp-content/uploads/2015/09/50-Focus-Pre-eclampsie.pdf>

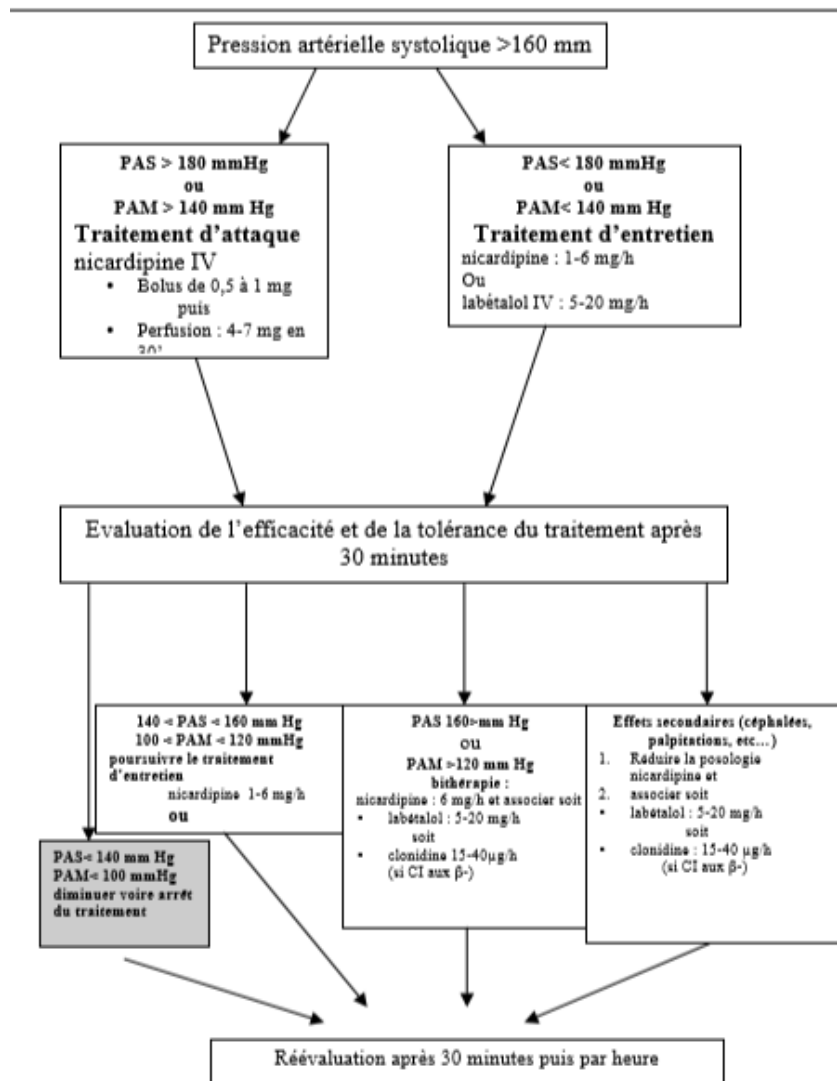
[85] Biomnis. Prééclampsie- Estimation du risque – sérum, [en ligne]. (Consulté le 24/04/2018). Disponible sur: <https://www.biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/PECLA/>

[86] Biomnis. Prééclampsie- Estimation du risque – sérum, [en ligne]. (Consulté le 24/04/2018). Disponible sur: [https://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/renseignements/R4-FRC\\_Pre-eclampsie.pdf](https://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/renseignements/R4-FRC_Pre-eclampsie.pdf)

## ANNEXES

Annexe 1 : Algorithme de prescription du traitement hypertenseur d'après le CNGOF [9]

Figure 1: Algorithme de prescription du traitement antihypertenseur  
(PAM : pression artérielle moyenne = [PA Systolique + 2 PA Diastolique] / 3)



## Annexe 2 : Nombre de résultats obtenu pour chaque combinaison utilisée

### Pub med:

- preeclampsia AND risk factor -> 5998 resultats
- preeclampsia "risk factor" -> 992 resultats
- preeclampsia AND risk -> 10 149 resultats
- pre eclampsia AND risk factor -> 4 471 résultats
- "preeclampsia" AND "risk factor" -> 697 résultats
- "prevention" AND "preeclampsia" -> 1 757 résultats
- "prevention" AND "pre eclampsia" -> 2 843 résultats

### EMconsulte:

- preeclampsie ET "facteur\* de risque" -> 75 résultats
- "preeclampsie" ET "facteur\* de risque" -> 75 résultats
- risque ET preeclampsie (dans tout le texte) -> 320 résultats
- preeclampsie et risque (dans titre, mots clés, résumé) -> 5 436 résultats
- facteurs de risque pré éclampsie (expression exacte) -> 340 résultats
- preeclampsia and risk factor -> 407 résultats

### Cochrane

- "preeclampsia" AND risk factor -> 6 résultats
- "preeclampsia" AND "risk factor" -> 2 résultats

### ScienceDirect

- Preeclampsia AND risk factor -> 18 151 résultats



### ANNEXE 3. Tableau récapitulatif des articles

Titre de l'étude - Auteurs	Année - Type d'étude	Objectif principal	Population d'étude/ critères d'inclusions	Critères de jugement (indicateurs)	Résultats/ Conclusion	Biais/ Proposition
Profil épidémiologique et clinique de la pré-éclampsie sévère au C.H.U Gabriel Touré - Samaké B.M. et al.	Etude transversale – novembre 2005 à juin 2006	Déterminer le profil épidémioclinique de la pré-éclampsie sévère	Gestantes présentant une PA sys>160 et PA diast>110mmHg associé à une protéinurie et à un ou plusieurs signes fonctionnels. → 130 cas de PE sévère	Questionnaires : paramètre sociodémographiques, atcds, observation cliniques et examens para-cliniques.	Age moyen : 17,15 ans. Prédominance de femmes au foyer et mariées. Aucuns antécédents médicaux et chirurgicaux retrouvée chez 77% des patientes. 54% sont primigestes et nullipares.	Pas de résultats d'examens demandé (manques de moyens financiers des patientes pour aller au labo). Seuls 12% des patientes ont effectué leurs consultations prénatale pour réduire la survenue des complications. Le profil type d'une PE sévère est une parturiente d'âge moyen 17 ans, femmes au foyer, mariée, sans atcds médical connu, primigeste, nullipare présentant une association douleur épigastrique, nausée, vomissement et céphalée..
Epidemiological profile and postpartum outcome in severe preeclampsia – Melo BC et al.	Etude de cohorte – de novembre 2006 à septembre 2007	Décrire les caractéristiques maternelles et le comportement de la pression artérielle chez les PE sévères	154 patientes avec PE sévère de 28SA ou plus.	Caractéristiques biologiques démographiques et obstétricales, ainsi que la pression artérielle.	Age maternel de 25 ans. Maintient des anti hypertenseurs dans 76% des cas. Les femmes présentant une PE ont tendance à avoir encore des épisodes d'hta en postpartum.	Maintenir la surveillance de la TA en post partum. Surveillance rapproché pour les atcds de PE et E.
Profil épidémiologique des PE et éclampsie à la reanimation des adultes de la maternité de Befelatanana –	Etude rétrospective transversale descriptive – toute	Rapporter le profil épidémiologique des PE et éclampsie admises.	283 femmes avec PE et/ou E ayant accouché.	Age, situation matrimoniale, profession, niveau d'instruction, résidence, parité, saison de survenue.	97% femmes mariées. 41% âgées de 25 à 35 ans. 70% avec un niveau d'éducation secondaire. 4 femmes sur 5 du milieu urbain. 53% de multipares. Plutôt en septembre et	Résultats discordants avec d'autres études de la littérature. → plutôt faire des études multicentriques.

M.O.J Harioly Nirina et al.	l'année 2007				octobre. La PE touchent surtout les jeunes adultes mariés et multipares.	
Cardiovascular disease risk in women with PE : systematic review and meta analysis – Morven Caroline Brown et al.	Meta-analyse – publié en 2013	Évaluer les données actuelles et quantifier les risques de maladies cardiovasculaires associées au diagnostic de la PE.	Tout les articles de Medline et Embase jusqu'en janvier 2012. → 43 articles inclus	Apparition de la maladies cardiovasculaire ou hypertensive	Augmentattion significative de decès chez les femmes avec atcds de PE ou éclampsie. Maladie cardiovasc avec un OR de 1,76 et hypertensif avec un RR de 3,13. plus a risque de developper une maladie cardiovasculaire ou une hypertension.	→ Peut etre donc un facteurs de risque des maladies cardiovasculaire.
Risk factors associated with PE: case control study – Morgan Ortiz et al.	Etude cas témoins – de 2003 à 2007	Evaluer l'association entre le contexte sociodémographique et les atcds obstétricaux chez les PE	Tout les registres des patientes atteints de PE (n = 196). Témoin : selection au hasard de patientes sans PE (n= 470)	Niveau socio-economique, tabagisme, alcool, atcds obsté et gyneco (partenaires sexuels, grossesses, acchts, IVG, contraception) et atcds de PE.	Pas d'assoc avec le tabac et le nb de partenaires sexuels. L'alcoolisme (OR de 5,77), le niveau socio eco bas, et l'atcds de PE (RM : 14,81) ont été associer a la PE.	

Complications maternelles du diabète gestationnel – G. Beucher et al.	Meta analyse de janvier 1995 à juin 2010	Evaluer les risques de complications maternelles en cas de diabète gestationnel ttt ou non.	Ensemble des etudes de Medline et Cochrane library.	Taux de PE chez les DG.	Nb de PE augmenté chez les patientes avec glycémie à jeun élevé et mauvais équilibre glycémique + diabète préexistant.	Beaucoup de facteurs de confusion (age élevée, obesité, hta chronique). La prévalence de la PE varie bcp entre les etudes.
Impact of systemic lupus erythemtosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy : a meta analasis of studies published between years 2001 – 2016 – Pravesh Lumar Bundhun MD	Meta analyse de 2001 à 2016	Caractériser les complications du lupus en comparant les femmes enceinte avec cette maladie et sans.	Ensembles des données des essais controlés randomisés Embase et Medline. 11 études avec un totale de 529 778 participants.	Taux de complications chez les femmes avec lupus et sans.	La PE et l'hypertension ont une incidence significative sur les femmes ayant le lupus (RR : 1,91 et RR : 1,99).	Nb insuffisants de participants limité à une region particulière. Résultats limités. Manque d'analyse fondée sur des données probantes. Ttt et soins spéciaux devraient etre données à ces patients afin de gérer les effets indésirables.
Maternal and Perinatal Outcomes of Extreme obesity in pregnancy – Joan M.G. Crane et al.	Etude de cohorte – du 1 <sup>er</sup> janvier 2002 au 31 décembre 2011	Evaluer les effets de l'obesité morbide Durant la grossesse	71 femmes avec obésité ectrême et 5711 avec un IMC normal	Hypertension gesta, DG, dystocie des épaules, césarienne etc.	Hypertension gesta (19,7% vs 4,8%), diabète gesta (21,1% vs 1,5%). → l'obesité est un facteurs de risque de multiples complications maternelles et néonatales.	Que l'HTA gesta et pas la PE
Facteurs de risqué de la PE en cas de grossesse unique – P. Merviel et al.	Etude rétrospectiv e de type cas-témoins, réalisée sur une période	Etudier les facteurs de risque clinique de survenue d'une PE lors d'une grossesse unique	188 cas de PE dont 147 sévère.	Gestité, parité, atcds medicaux	Primigestité (OR= 2,1), primiparité (OR= 2,67), primiparternité (OR= 3,55), surpoids (OR= 2,50), atcds personnel de PE (OR=2,77), atcds familiaux de PE (OR= 1,04).	Facteurs de risques assez répandue... ne permet pas de déterminer efficacement le risque individuel. La recherche de marqueurs sériques pourraient etre plus pertinents que les facteurs cliniques.

	de 5 ans (2008)					
Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications : A Prisma- compliant systematic review and meta analysis – Yu HF	Meta analyse – jusqu'en janvier 2016	Mettre en évidence l'association entre SOPK et complications de la grossesse	40 études observationnelles	DG, PE, hta gravidique, prématurité, césarienne, oligoamnios.	Risque accru de DG, de PE, de préma.	
Comparaison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia – Shen M. et al.		Comparer les facteurs de risque et les résultats entre hypertension gestationnelle et PE.	7 633 femmes enceintes entre 12 et 20SA. En Ottawa et Kingston de 2002 à 2009.	Age gestationnel à l'accouchement comme modèle de survie. Sous-groupe : apparition précoce et tardive de l'EP. Facteurs de risque.	La plupart ont les mêmes facteurs de risque : surpoids, obésité, nullité, histoire de l'EP, diabète de type 1 et 2. PE est associé à plusieurs effets indésirables : césarienne, HRP, petit poids pour l'âge gesta, décès préma, apgar bas. HTA gesta est juste associée à un risque accru de préma.	Bcp de facteurs de confusion (intervalle de grossesse, changement de paternité, fonction rénale). Peu de cas avec PE précoce. Utilisation de l'IMC pré-gestationnel et non l'IMC gravide. Etudes avec les FIV n'ont pas été tenues en compte. Que des femmes blanches. → perspective des statistiques et de l'épidémiologie.
Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia – Rolnik DL. Et al. → déjà cite dans le mémoire	Etude interventionnelle, essai multicentrique en double aveugle et contrôlé	Prouver l'efficacité de l'absorption d'une aspirine à faible dose pendant la grossesse pour diminuer le	1776 choisis au hasard avec des grossesses uniques qui présentent un risque élevé de pré-éclampsie.	Pourcentage d'accouchement avec PE avant 37 SA de gestation.	798 dans le groupe aspirine : 13 avec PE préma (1,6%). 822 dans le groupe placebo : 35 avec PE préma (4,3%). → le traitement avec de l'aspirine à faible dose chez les femmes à haut risque de	

	sous placebo - 2017	risque de PE prématurée.			PE prématurée a entraîné une incidence plus faible de ce diagnostic que le placebo.	
Titre de l'étude - Auteurs	Année – type d'étude	Objectif principal	Population d'étude/ critères d'inclusion	Critères de jugement (indicateurs)	Résultats/ conclusion	Biais/ Proposition
Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes – Bautista – castano I et al.	Etude de cohorte - 2008	Evaluer le role des consequences de l'embonpoint et de l'obésité chez la mere au début de la grossesse sur les pathologies gestationnelles, l'accht et les caractéristique du nouveau né	6 558 femmes enceintes.	Taux de PE, de DG, de conséquences	Par rapport au poids normal, les femmes en surpoids et obèses ont un risque accru de PE (RR= 3,16 IC à 95%)	Importance du régime avant la grossesse.

In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia – Chen XK et al.	Etude retrospective de cohorte – 2005 à 2009	Evaluer l'association de l'insémination intra-utérine, de la fécondation in vitro et de l'induction de l'ovulation avec le risque de PE	1357 exposés et 5190 contrôles, toutes des grossesses conçues par PMA au Canada.	Risque de PE	FIV associé à un risque accru de PE (OR= 1,78) Alors que l'insémination intra-utérine et l'induction de l'ovulation n'était pas associée au risque de PE → incidence plus élevée de PE chez les FIV	A voir
Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. Khalil A. et al.	Etude retrospective – 2013	Evaluer l'association entre l'âge maternel et les complications de la grossesse	76 158 Femmes ayant eu des grossesses uniques à la première visite de routine entre 11SA et 13sa+6/	Age maternelle avancé : plus de 40 ans. PE, hypertension gesta, diabète gesta, prema etc	L'age maternelle avancé est associé à un risque accru de PE (OR :1,49)	A voir
Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study – Elisabeth Balstad Magnussen et al.	Etude prospective – octobre 2007	Examiner l'effet des facteurs de risque cardiovasculaires avant la grossesse sur le risque de PE	3 494 femmes ayant accouché après avoir participé à l'étude dont 133 ont eu une PE en norvège.	Rapport de cotes du développement de la PE	Odds ratio de la PE était de 7,3. → les femmes présentant des facteurs de risque cardiovasculaire peuvent être prédisposées à la PE	A Voir
Risk factors for preeclampsia in Japanese twin pregnancies: comparison with those in singleton	Etude retrospective – de 2001 à 2007	Identifier les facteurs associés au risque accru de développer une PE chez les grossesses	Tout les accouchements à plus de 22SA la maternité du Japon.	Incidence de la PE	L'incidence de la PE dans les gemellaires était significativement plus élevée que dans les grossesses uniques (1,7%) → plus de PE dans les	

pregnancies – Suzuki S. et al		gémellaire par rapport au grossesses uniques			grossesses gémellaire	
Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age – Yogev Y et al.	Etude comparative - 2010	Evaluer les résultats de la grossesse chez les femme de plus de 45 ans	Toutes les femmes enceintes de plus de 45 ans.	Complications de la grossesse dont PE	Plus de risque de PE	
Helicobacter pylori infection and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis – Nourrollahpour Shiadeh M. et al.	Méta-analyse – Sept 2017	Evaluer l'association possible avec l'infection à H. pylori et la PE.	Tt les articles des bases de données PubMed, ISI, SCOPUS et Google Scholar jusqu'en avril 2017 + meta analyse des études MOOSE et directives PRISMA → 8 études dont 889 patientes (460 femmes et 429 témoins).	Calculs du ratio de cotes (OR) avec intervalle de confiance à 95%.	Association positive trouvé entre infection à H. Pylori et la PE (OR, 3,35 ; IC à 95%). → Les femmes atteintes d'une infection par H. Pylori, en particulier celle infectées par des souches positives à Cag A sont plus susceptibles d'avoir une PE par rapport aux femmes non infectées.	

Angiogenic factors for prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction onset in high-risk women: AngioPred Study – Raia-Barjat T. et al.	Etude de cohorte multicentrique prospective – juin et octobre 2008	Comparer le niveau de deux facteurs angiogéniques, sFlt1 et sEng pour la prediction de la PE et le RCIU	200 patientes enceintes → 45 patientes ont développé un résultat indésirable sur placenta.	sFlt1 et sEng ont été mesurés par dosage immunosorbant enzymatique	Les niveaux plasmatiques de sFlt1 et sEng ont été plus élevés chez les patients qui subiront une PE à 28, 32 et 36SA. Les PE précoces avait des taux très élevés de facteurs angiogéniques à 20 24 28 SA. Pour les PE tardives : taux élevée à 32 et 36SA.	Pas dispo
Folic acid supplement use and the risk of gestational hypertension and preeclampsia – De Ocampo MPG et al.	Etude de Cohorte MotherToby aux USA et Canada. Sept 2017	Evaluer les effets du moment et de durée de l'utilisation d'un supplément d'acide folique sur le risque d'hypertension gesta et de PE	3247 femmes incluses dans l'étude.	Taux d'apparition de PE et d'hypertension gesta	Les résultats de cette étude suggèrent que l'utilisation de suppléments contenant de l'acide folique peut atténuer le risque d'hypertension gestationnelle et de prééclampsie.	Pas dispo
Evaluation of agreement of placental growth factor (PIGF) tests and the soluble FMS-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)/PIGF ratio, comparison of predictive accuracy for preeclampsia and relation to uterine artery doppler and response to aspirin – Navaratnam K. et al.	Etude prospective de cohorte – Sept 2017	Evaluer l'accord entre les tests du rapport PIGF et sFlt-1/PIGF et de comparer leur précision prédictive pour la PE chez les femmes à haut risque. Examiner les associations de rapport PIGF anormal ou sFlt-1/PIGF avec le Doppler anormal	150 femmes enceinte à haut risque de PE ont prit 75mg d'aspirine par jour.	Doppler de l'artère utérine évalués à 20-23+6SA. A 33 à 35+6SA, métabolites d'aspirine fonctionnelle des plaquettes, le PIGF et le rapport sFlt-1/PIGF ont été mesuré.	Association significative entre le rapport anormal de PIGF ou sFlt-1/PIGF et le Doppler anormal de l'artère utérine ( $p=0,19$ ), mais aucune réponse avec la réponse plaquettaire à l'aspirine. Aucune association entre l'adhérence sous optimal de l'aspirine et les marqueurs angiogéniques anormaux et doppler des artères utérines. → tout les tests ont une précision prédictive accrue pour la PE prématurée.	L'aspirine n'est donc pas utile en prevention de la PE ?



Titre de l'étude - Auteurs	Année – type d'étude	Objectif principal	Population d'étude/ critères d'inclusion	Critères de jugement (indicateurs)	Résultats/ conclusion	Biais/ Proposition
Effect of maternal age on pregnancy outcomes in Beijing	Analyse retrospective – 20 juin au 30 nov 2013	Evaluer l'âge maternel lors de l'accouchement à Pékin et l'effet de l'Age à	14 970 grossesses dans 15 hopitaux divisées en 5 groupes en fonctions de leur âge à l'accouchement.	Age, Diabète sucré gesta, PE, poids de naissance néonatal, age gesta à l'accouchement, HPPI, nourrissons admis en néonatalogie	Age moyen à l'accht : 28ans. Prévalence du diabète, http, surpoids et obésité a augmenté avec l'age. L'âge maternel avancé et la grossesse chez les adolescents sont associés à un risque accru de résultats de grossesse indésirables.	Voir les résultats pour la PE.

<p>Combined screening for early and late pre-eclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers - Ewelina Litwińska et al.</p>	<p>Etude cas témoin 2017</p>	<p>Etablir des algorithmes de diagnostic pour la PE précoce et tardive et la restriction de croissance intra utérine</p>	<p>320 femmes enceintes entre 11 et 13+6 SA (témoin) 22 patientes atteints de PE précoce et 29 patientes avec PE tardif et 269 sains.</p>	<p>Histoire maternelle, moyenne de la pression artérielle, indice de pulsatilité de l'artère utérine, concentration placentaire du facteur de croissance (PIGF), PAPP-A, beta HCG libre</p>	<p>Modèle fait sur une spécificité de 83% pour la PE tardive. La prédiction de la pré-éclampsie précoce est la plus efficace en fonction d'une combinaison de facteurs de risque maternels l'indice moyen de pulsatilité de l'artère utérine et le placenta concentration du facteur de croissance. La prévision de la pré-éclampsie tardive est plus efficace lorsque basé sur une combinaison de facteurs de risque maternels et PA.</p>	<p>Pas assez de population. Etude faite en Pologne.</p>
<p>The impact of uterine immaturity on obstetrical syndromes during adolescence – Ivo Brosens et al</p>	<p>Meta analyse – mai 2017</p>	<p>Déterminer l'impact obstétricale des grossesses chez les adolescentes</p>	<p>155 articles pertinents</p>	<p>Mots clés : PE, naissance préma, age gesta, adolescence</p>	<p>Les femmes entre 11 et 15 ans ont plus de PE que les autres (RR : 1,33)</p>	<p>Il y a aussi l'addition d'un autre facteur de risque comme l'obésité.</p>
<p>Impact of oocyte donation on perinatal outcome in twin pregnancies – Guilbaud L. et al</p>	<p>Etude de cohorte retrospective quinquennale – avril 2017</p>	<p>Comparer le résultats des grossesses jumelles après FIV et sans fiv</p>	<p>Tout les patients avec géméllité ayant accouché après 24SA. → 102 grossesses avec don d'ovocytes, 201 avec fiv et</p>	<p>Complications obstétricales (troubles hypertensif, DG, cholestase, RPM) et résultats néonataaux.</p>	<p>Incidence accru de PE (Don d'ovocyte 26,5%, FIV 7% et non fiv 8,7%)  Les grossesse gémellaire avec don d'ovocyte sont associé à un risque plus</p>	<p>Que les grossesse gémellaire. On ne parle pas des fiv simple.</p>

			ovocyte autologue et 369 grossesse jumelles non FIV.		élevée de PE.	
Antiphospholipid antibodies and the risk of pregnancy complications – Jean-Christophe Gris et al.	Meta-analyse 2017	Incidence des complications obstétricales avec le syndrome des anti phospholipides	Articles traitant du sujet	Incidence de la PE	PE accru avec ce syndrome.	Peu de méthodologie mais utile pour les références bibliographiques
Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis – Farrar D. et al	Meta analyse des études de cohortes prospectives - Oct 2014	Evaluer l'association entre les concentrations de glucose maternel et les issues périnatales défavorable et déterminer si des seuils clairs	Etudes avec des femmes enceintes présentant des résultats de test de tolérance de glucose avec des données sur au moins un résultat périnatal indésirable.	Induction du travl, césarienne, extract instru, hypertension gravidique, PE, macrosomie etc.	Pas de seuil trouvé pour le glucose.	Tres bonne méthodo. Ne parle pas de PE dans le résumé mais dans le texte brute. Mais obj juste pour déterminer un seuil ?
<b>Titre de l'étude - Auteurs</b>	<b>Année – type d'étude</b>	<b>Objectif principal</b>	<b>Population d'étude/ critères d'inclusion</b>	<b>Critères de jugement (indicateurs)</b>	<b>Résultats/ conclusion</b>	<b>Biais/ Proposition</b>

Obesity in young age is a risk factor for preeclampsia : a facility based case-control study, northwest Ethiopia – Endeshaw M. et al	Etude cas témoin - 2016	Estimer l'effet de l'obésité et des habitudes alimentaire sur la PE au nord ouest de l'éthiopie.	453 femmes (151 cas et 302 témoins)	Taux de PE	La PE est plus élevée chez les femmes obèses (IMC sup à 25) que les maigres (AOR= 3,33). Il a aussi de PE tardive chez les obèses. L'obésité a montré un effet particulièrement significatif chez les femmes jeune.	Obésité ET femme jeune en même temps.
The impact of maternal obesity and race/ethnicity on perinatal outcomes: independent and joint effects – Snowden JM. Et al.	Etude de cohorte retrospective - 2007	Caractériser les effets indépendants et conjoints de la race maternelles et de l'obésité sur les issus défavorables à la naissance	Toutes les naissances de 2007 en Californie avec les données de l'état civil	La race et l'IMC avec la PE, hypotrophie, macrosomie	Les femmes afro-américaine ont généralement un risque plus élevé que les femmes blanches de poids normal d'avoir une Eclampsie (OR : 1,60).	Revoir la methodo et le risque de PE
Twin Chorionicity and the risk of hypertensive disorders: gestational hypertension and pre-eclampsia – Bartnik P. et al.	Etude de cohorte retrospective – de 2009 à 2014	Analyser la relation entre la placentation et la prevalence des troubles hypertensifs.	312 grossesses gémellaires dont 79 monochoriales, 233 dichorionique.	Survenant de l'EP et de l'hypertension gravidique	L'EP est plus fréquente dans le dichorionique (OR : 3,88). La dichorionicité semble être un facteur de risque pour l'EP mais pas pour l'HTAgrav.	Revoir la méthode
Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia – Odegard RA,	Etude cas-témoin - 2000	Etudier les associations entre les facteurs de risque et la PE	323 personnes pré-éclampsiques et 650 « témoins »	Primiparité, antécédents de PE, pression artérielle, poids maternel et tabac	Risque accru de refaire une PE avec un atcd de PE (OR : 21) Risque accru avec la nulliparité (OR : 3)	A voir

Annexe 4 : Évaluation d'un score de prédiction clinique

1. Toutes les variables prédictives importantes ont-elles été incluses dans le processus de dérivation ?
2. Ces variables prédictives étaient-elles présentes chez un nombre suffisant de patients parmi lesquels le score a été dérivé ?
3. Les événements d'intérêt (diagnostic ou pronostic) et les variables prédictives ont-ils été clairement définis ?
4. Le diagnostic ou le pronostic des patients avait-il été caché aux investigateurs évaluant la présence des variables prédictives, et la présence de ces dernières à ceux posant le diagnostic ou analysant le pronostic ?
5. Le nombre total des patients était-il adéquat, ainsi que ceux chez qui l'événement d'intérêt a été observé ?
6. Le score a-t-il un sens d'un point de vue clinique ?

**Tableau 1. Standards méthodologiques concernant le développement d'un score clinique.**

Traduit et adapté de McGinn TG et coll.<sup>15</sup>

Gaspoz JM, Perneger. Les scores de prédiction clinique : définition, dérivation, validation et limites. Rev Med. 2001;3:21703 [58]



## RÉSUMÉ

### Dépistage de la pré-éclampsie: score de prévention des patientes à risque et état des lieux des connaissances actuelles

Cyria IKHLEF, école de sage-femme de METZ

**Introduction.** La pré-éclampsie est une pathologie gestationnelle grave pouvant engager le pronostic vital de la mère et du fœtus. Aujourd'hui, aucun dépistage ne permet de prédire la survenue de celle-ci. L'objectif de notre étude était d'identifier un nombre de facteurs de risque significatifs pour élaborer un score et ainsi cibler les patientes à risque.

**Méthode.** Nous avons réalisé une revue de la littérature avec la base de données PubMed. Tous les articles en anglais et en français traitant de l'association de la pré-éclampsie avec un facteur de risque ont été sélectionnés. Le critère de jugement principal était le taux d'apparition de pré-éclampsie. Chaque article a été extrait avec son taux d'apparition de pré-éclampsie, son odd ratio ou risque relatif et son intervalle de confiance.

**Résultats.** Il y a eu 1 180 730 femmes enceintes parmi 10 études sélectionnées. Tous les risques relatifs et odd ratio retrouvés dépassaient significativement 1,0. L'antécédent personnel de pré-éclampsie, le syndrome des anti-phospholipides et l'antécédent personnel d'hypertension ressortaient comme ayant le plus grand risque relatif. De plus, notre étude a retrouvé d'autres facteurs de risque comme les grossesses multiples, la primiparité, l'obésité, le syndrome des ovaires polykystiques, l'âge en dessous de 18 ans ou au dessus de 40 ans, le recours à la fécondation in vitro et le diabète gestationnel. Grâce à tous ces facteurs de risque statistiquement significatifs, le score de recherche a ainsi pu être élaboré.

**Conclusion.** Il existe plusieurs facteurs de risque qui permettent d'identifier les femmes à haut risque de survenue d'une pré-éclampsie. Néanmoins, beaucoup de facteurs ne sont pas assez prédictifs. Le dépistage de la pré-éclampsie grâce à un algorithme comprenant le dosage des marqueurs sériques est une perspective à envisager pour permettre d'instaurer un traitement préventif et une surveillance obstétricale plus rapprochée.

Mots-clés : pré-éclampsie, dépistage, score de prédiction, facteurs de risque, population à haut risque

## **ABSTRACT :**

### **Screening of pre eclampsia: prevention score of high risk patients and review of current knowledge.**

**Introduction:** Pre eclampsia is a serious gestational illness that can life threaten the mother and the foetus. Nowadays no screening enable to predict its occurrence. The aim of our study was to identify a number of significant high risk factors to elaborate a score and therefore target high risks patients.

**Method:** We developed a review articles in the PubMed database. All the articles in English and in French dealing with the association of pre eclampsia with risk factor have been selected. The main judgement criteria was pre eclampsia appearance rate, its odds ratio or relative risks and its confidence interval.

**Results:** There were 1 180 730 pregnant women among 10 selected studies. All the relatives risks and odds ratio which were found were significantly higher than 1,0. Personal medical history of high blood pressure and antiphospholipid syndrom were those which appeared as having the biggest relative risk. Our study has found other risks factors such as multiple pregnancy, primiparity, obesity, polycystic ovaries syndrome, age under 18 or above 40 or gestational diabetes. Thanks to all of this risk factors which are statistically significant the research score has been developed.

**Conclusion:** several high risk factors that allow to identify women with high risk of pre eclampsia appearance exist. Nevertheless, many factors are not predictive enough . Screening of pre eclampsia thanks to an algorithm involving serum markers is a perspective to consider in order to enable the initiative of a preventive treatment and a closer obstetric monitoring.

Key-words : pre-eclampsia, screening, score, risk factors, high risk patients



