



HAL
open science

Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la prééclampsie

Manon Lessard

► **To cite this version:**

Manon Lessard. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la prééclampsie. Sciences pharmaceutiques. 2023. hal-04517154

HAL Id: hal-04517154

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517154>

Submitted on 22 Mar 2024

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.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

2023

FACULTE DE PHARMACIE

**LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA
PREVENTION DE LA PREECLAMPSIE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 21 mars 2023

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par : **Manon LESSARD**

née le 07 mars 1998 à Lunéville (54)

Membres du jury

Président : Brigitte Leininger-Muller, Professeur des Universités, Université de Lorraine

Juges : Olivier Morel, Gynécologue-Obstétricien, Maternité régionale de Nancy

Christine Capdeville-Atkinson, Professeur des Universités, Université de Lorraine

Barbara Debout, Pharmacien

Marylène Pilloy, Pharmacien

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2022-2023

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Patrick MENU

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Emmanuelle BENOIT

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Dominique DECOLIN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Caroline LAROYE	82	<i>Biothérapie</i>
Julien PERRIN ^H	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPÉL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>

Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Jérémy GOUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

	Section CNU	
	*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Balbine MAILLOU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Franceline REYNAUD	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

A ma présidente et directrice de thèse :

Madame Brigitte Leininger Muller

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

Pour vos enseignements et votre bonne humeur tout au long de ce cursus.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mon co-directeur de thèse :

Monsieur Olivier Morel

Pour avoir accepté de co-diriger cette thèse.

Pour le temps que vous m'avez consacré, malgré vos occupations professionnelles.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

A mon jury de thèse :

Madame Christine Capdeville-Atkinson

Pour votre aide, vos conseils et votre contribution à la réalisation de ce travail.

Pour votre gentillesse.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Madame Barbara Debout

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Pour les connaissances et les conseils que vous me transmettez.

Pour votre patience et votre dévouement.

Merci pour tout.

Madame Marylène Pilloy

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Pour votre rigueur, votre investissement et pour avoir eu l'opportunité de travailler à vos côtés.

Merci beaucoup.

A l'équipe de la pharmacie de Chanteheux,

Pour votre joie de vivre au quotidien et pour tout ce que j'apprends à vos côtés.

Merci de m'avoir accueillie en stage parmi vous.

A l'équipe de la pharmacie hospitalière de Saint-Nicolas-de-Port

Pour tout ce que vous m'avez appris, pour vos encouragements et pour m'avoir accordé du temps pour que cette thèse voit le jour.

Merci pour cette belle année passée avec vous.

A Monsieur et Madame George,

Pour m'avoir permis de faire mes premiers pas à l'officine, pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises et pour la confiance que vous m'avez accordée.

A toutes les équipes officinales avec lesquelles j'ai pu travailler au cours de mes études, je tiens à vous remercier du fond du cœur. Vous m'avez légué votre savoir-faire et vous m'avez donné envie de faire ce métier.

A Céline Camilleri et son association grossesse santé contre la prééclampsie, à toutes les « maman lionne »

Pour votre disponibilité et votre aide.

Pour toutes les actions que vous menez et vos engagements.

Merci de m'avoir permis de parler de votre travail.

A mes parents

Pour votre présence, vos encouragements, pour les valeurs que vous m'avez inculquées et pour m'avoir supporté pendant toutes mes années d'études, merci pour tout.

Je vous aime.

A ma sœur

Je ne serais sûrement pas devenue pharmacien si tu n'avais pas été là. Pour ton soutien indéfectible pendant toutes mes études, pour avoir toujours cru en moi, pour ta présence depuis toujours, pour tous tes précieux conseils, merci infiniment.

Il n'y a pas de mots assez forts pour décrire tout l'amour que je te porte et l'admiration que j'ai pour toi.

Cette thèse t'est dédiée.

A Rémi, mon « grand-frère »

Pour ton courage légendaire, ta générosité et ton soutien sans faille à chaque instant. Tu es la preuve vivante que l'on peut gravir des montagnes.

Pour ces instants passés ensemble, pour nos éclats de rires, merci pour tout.

Avec toute ma tendresse.

A Alice

Pour notre amitié depuis plus de 20 ans, pour ta loyauté et toutes nos confidences.

Pour toutes nos randonnées et nos inoubliables souvenirs d'enfance. Tu es un véritable rayon de soleil.

A Elisa

Pour ta fidélité depuis le collège, pour tes petits mots d'encouragements et ton humanité. Pour tous ces moments partagés avec toi.

A Charles

En souvenir de cette multitude de fous rires et de ces soirées à Nancy. Ton franc parler et ta générosité font de toi quelqu'un d'unique. Je sais que je peux compter sur toi.

A Marie-Hélène, « ma Mike »

Pour ce que tu m'as appris et pour ton sourire chaque jour. C'est un réel bonheur de te connaître.

A Mélody

Pour toutes nos petites discussions autour d'un café, pour les étiquettes collées sur mes affaires. Pour ton soutien pendant la rédaction de ce manuscrit. Tu es un modèle de courage et de générosité.

A Joséphine

Pour ces samedis travaillés à la pharmacie, qui sans toi, n'auraient pas été pareils.

A Charlène

Pour la fabuleuse binôme que tu as été durant tout ce cursus. Ces années d'études n'auraient pas été les mêmes sans toi.

A Arnaud

Pour ta joie de vivre au quotidien, pour tes innombrables blagues et anecdotes.

A Claire

Pour ton sourire et ces belles années passées ensemble à la fac.

A Maelle et Julie

En souvenir de nos révisions à la BU et pour les bons moments partagés. C'est toujours un réel plaisir de vous revoir.

A Océane, Anthony, Manon

Malgré la distance, je ne vous oublie pas, vous êtes gravés dans mon cœur.

Table des matières

Liste des figures	17
Liste des tableaux.....	18
Liste des abréviations	19
Introduction.....	1
Partie 1 : Généralités sur la prééclampsie.....	2
I. Définition et clinique.....	2
II. Physiopathologie.....	3
1. Défaut de remodelage utérin	5
a. Mise en place du trophoblaste	5
b. Mise en place des villosités placentaires	6
c. Anomalie d'invasion trophoblastique.....	7
d. Secrétions enzymatiques	8
e. Tension en oxygène.....	9
f. Molécules d'adhésion.....	9
g. Système immunitaire	10
h. Exposition au sperme	11
2. Anomalie placentaire et libération de molécules dans le sang maternel	12
a. Statut hypoxique du placenta.....	12
b. Stress oxydant	13
c. Fragment syncytiotrophoblastique	14
3. Maladie endothéliale maternelle.....	14
a. Dysfonction endothéliale.....	14
b. sFlt-1 et PlGF	15
c. Un autre marqueur : l'endogline.....	17
d. Angiotensine II	17

III. Epidémiologie	18
IV. Facteurs de risques	19
1. Obésité	20
2. Nulliparité	21
3. Ethnie	21
4. Age maternel	21
5. Tabagisme.....	22
6. Diabète	22
7. Endométriose	22
8. Autres facteurs de risques.....	23
V. Diagnostic	25
VI. Prédiction de la prééclampsie	26
1. Tension artérielle.....	26
2. Marqueurs biologiques	26
a. Fibronectine	26
b. Acide urique.....	27
c. Kallikréine	28
d. sFLT-1 / PIGF	28
e. Antiphospholipides.....	28
f. Autres marqueurs.....	29
3. Echographie	30
4. Diagnostic précoce	31
VII. Les conséquences pour la mère.....	35
1. Maladies cardio-vasculaires	35
2. Troubles métaboliques	36
3. Maladie rénale.....	36

VIII. Les conséquences pour le fœtus.....	37
Partie 2 : La prééclampsie et ses complications.....	38
I. Eclampsie	38
1. Définition et physiopathologie.....	38
2. Epidémiologie.....	38
3. Facteurs de risques	39
4. Diagnostic.....	39
5. Les conséquences pour la mère et le fœtus.....	40
6. Prise en charge	40
II. Syndrome HELLP	41
1. Définition et physiopathologie.....	41
2. Facteurs de risques	42
3. Les risques pour la mère et le fœtus	42
4. Diagnostic.....	43
5. Prise en charge	44
III. Hypertension artérielle	45
1. Définition	45
2. Classification	46
3. Quel lien avec la prééclampsie ?.....	48
4. Diagnostic.....	49
a. Mesure de la tension artérielle	49
b. Analyses biologiques	49
5. Prise en charge	50
a. Prise en charge non pharmacologique	50
b. Prise en charge pharmacologique	50
IV. Autres complications	51

1. Néphropathie	51
2. Complications pulmonaires	53
3. Hématome rétroplacentaire	54
4. Hémostase	56
5. Et après la grossesse ?	57
Partie 3 : Prise en charge non médicamenteuse de la prééclampsie	58
I. Interruption de grossesse	58
II. L'accouchement.....	61
III. Surveillance renforcée	62
IV. Mesure de la tension artérielle	63
V. Nouvelle stratégie	64
Partie 4 : Prise en charge médicamenteuse de la prééclampsie	65
I. Les anticoagulant et antiagrégant plaquettaire	65
1. Aspirine	65
2. Héparine.....	67
II. Les antihypertenseurs.....	68
1. Les antihypertenseurs d'action centrale	70
a. Méthylidopa	70
b. Clonidine.....	70
c. Urapidil.....	70
2. Les antihypertenseurs d'action périphérique	71
a. Dihydralazine	71
b. Inhibiteurs de flux calciques.....	71
3. Les β -bloquants.....	72
a. Labétalol	72
4. Autres molécules antihypertensives	73

5.	Recommandations de l'usage des antihypertenseurs	74
III.	La corticothérapie	77
IV.	Médicament anticonvulsivant	78
1.	Sulfate de magnésium.....	78
2.	Autres molécules.....	79
V.	Molécules faisant l'objet d'études	80
1.	Metformine	80
2.	Arginine	80
3.	Statines	81
4.	Inhibiteur de la pompe à protons	81
5.	Vésicules d'hémoglobine nanométriques	83
6.	Vitamines.....	83
a.	Vitamine D	83
b.	Vitamines C et E	84
7.	Calcium	84
8.	Autres alternatives.....	85
a.	Acide folique	85
b.	Monoxyde d'azote.....	86
c.	Inhibiteurs de phosphodiesterase	86
d.	Protéine Storkhead box 1.....	86
e.	Zinc, magnésium et ail	87
Partie 5 :	Prévention de la prééclampsie : réalisation d'une fiche conseil	88
I.	Association « Grossesse Santé contre la Pré-éclampsie ».....	88
II.	La prééclampsie à l'officine : le rôle du pharmacien	90
III.	Fiche conseil à destination de l'équipe officinale dans la prévention de la prééclampsie.....	91

Conclusion.....	93
Annexe	110
I. Annexe 1 : fiche conseil	110
II. Annexe 2 : questionnaire pour les entretiens femme enceinte	112

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de la physiopathologie de la prééclampsie	4
Figure 2 : Schéma des interfaces trophoblastiques.....	5
Figure 3 : Les cellules cytotrophoblastiques envahissent les artères spiralées et la caduque.....	6
Figure 4 : Comparaison entre une invasion trophoblastique et un remodelage des artères spiralées au cours d'une grossesse normale versus absence d'invasion trophoblastique et de remodelage artérielle au cours d'une gestation prééclamptique	8
Figure 5 : Le récepteur sFlt-1 soluble et l'endogline soluble (sEng) provoquent un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire par antagonisation du VEGF	16
Figure 6 : Spectre Doppler normal versus notch	31
Figure 7 : Résumé du modèle proposé pour le dépistage, la prédiction et la gestion de la prééclampsie à partir du premier trimestre tout au long de la grossesse (68)	34
Figure 8 : Représentation d'un hématome rétroplacentaire au niveau de l'utérus lors d'une grossesse	55
Figure 9 : Schéma représentant le mode d'action de l'aspirine dans la PE	67
Figure 10 : Cibles thérapeutiques dans la prise en charge de PE	82
Figure 11 : Le mode d'action de BH4 sur STOX1 au niveau cellulaire	87
Figure 12 : Symbole de l'association grossesse santé contre la prééclampsie	88

Liste des tableaux

Tableau I : Tableau des troubles hypertenseurs de la grossesse.....	3
Tableau II : Résumé des facteurs de risques de la PE	24
Tableau III : Classification des facteurs de risques maternels utilisés dans la prédiction de la PE	33
Tableau IV : Classification de l'hypertension artérielle durant la grossesse	47
Tableau V : Prise en charge de la PE selon sa sévérité et l'âge gestationnel	58
Tableau VI : Indications relatives à l'arrêt de la gestation dans le cadre d'une PE sévère	59
Tableau VII: Médicaments antihypertenseurs ayant une AMM dans le traitement de la PE.....	69
Tableau VIII : Résumé de l'utilisation de molécules antihypertensives dans la prise en charge de la PE	73
Tableau IX : Les signes de gravité dans la PE sévère	75
Tableau X : Les thérapeutiques antihypertensives recommandées par le CNOGF dans la PE sévère	76
Tableau XI : Récapitulatif de l'utilisation de la corticothérapie anténatale	78

Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

β HCG : hormone beta chorionique gonadotrope humaine

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CRAT : centre de référence sur les agents tératogènes

CTEV : cytotrophoblaste extravilleux

DFG : débit de filtration glomérulaire

EDHF : facteur endothélial hyperpolarisant

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HDL : lipoprotéine de haute densité

HELLP : Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet

HLA : antigène d'histocompatibilité

HPR : hématome rétroplacentaire

HTA : hypertension artérielle

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IM : intramusculaire

IMA : albumine modifiée par l'ischémie

IMC : indice de masse corporelle

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

IRA : insuffisance rénale aiguë

IV : intraveineuse

MMP : métalloprotéase matricielle

LFH : lactate déshydrogénase

LDH : lactate déshydrogénase

LDL : lipoprotéines de faible densité

NFS : numération formulaire sanguine

NK : natural killer

NO : monoxyde d'azote

OMS : organisation mondiale de la santé

PA : pression artérielle

PAD : pression artérielle diastolique

PAI : inhibiteur de l'activateur du plasminogène

PAS : pression artérielle systolique

PE : prééclampsie

PIGF : facteur de croissance placentaire

RCIU : retard de croissance intra-utérin

SA : semaines d'aménorrhées

sENG : endogline soluble

sFlt-1 : récepteur soluble de tyrosine kinase

SNC : système nerveux central

SRAA : système rénine angiotensine aldostérone

TNF : facteur de nécrose tumoral

TGF : facteur de croissance transformant

uPA : activateur du plasminogène

VCAM : molécule d'adhésion vasculaire

Introduction

La morbi-mortalité maternelle est considérée comme un indicateur essentiel vis-à-vis de la santé des femmes dans le monde. Au cours des dernières décennies, nous avons pu constater de véritables progrès en termes de diminution des décès chez les femmes enceintes. Cependant, la mortalité maternelle reste un enjeu majeur de nos sociétés actuelles. Les femmes décèdent à la suite de complications survenues au cours ou après leur grossesse ou accouchement. Parmi les diverses causes mises en jeu, nous retrouvons les infections, les hémorragies, les troubles hypertenseurs comme la prééclampsie et l'éclampsie, ou encore les avortements pratiqués dans de mauvaises conditions. (1)

Ce travail s'intéresse à la prééclampsie, également nommée toxémie gravidique. Cette pathologie est spécifique de la grossesse. Aujourd'hui, les mécanismes permettant d'expliquer l'origine de cette maladie ne sont pas totalement élucidés. De nombreuses études sont actuellement mises en œuvre pour comprendre le fonctionnement de ce trouble afin de mieux le prendre en charge.

En effet, il existe un retard de diagnostic et de prise en charge de la toxémie gravidique. Cela est dû, en partie, à un manque de connaissances de la part des différents professionnels de santé sur le sujet. C'est ici que le pharmacien d'officine aurait un rôle à jouer puisqu'il fait partie des acteurs de santé de proximité de la population. Il pourrait intervenir dans la détection des premiers symptômes de la prééclampsie et participer à l'accompagnement de la patiente dans le cadre de l'instauration d'une thérapie médicamenteuse et du suivi médical.

Pour débiter, nous définirons la toxémie gravidique afin de comprendre sa physiopathologie. Dans une seconde partie, les complications possibles de cette maladie seront abordées, nous détaillerons également la prise en charge non pharmacologique et médicamenteuse. L'objectif final de cette thèse est d'élaborer une fiche conseil relative à la prééclampsie, à destination des pharmaciens d'officine et de leurs équipes afin de mieux connaître ce dysfonctionnement et de repérer les premiers symptômes pour prévenir la maladie.

Partie 1 : Généralités sur la prééclampsie

I. Définition et clinique

La prééclampsie (PE) est une pathologie vasculaire placentaire qui est définie par l'association d'une hypertension artérielle gravidique et d'une protéinurie. Nous retrouvons une dysfonction de l'endothélium vasculaire maternel à l'origine d'une atteinte multi-organique. (2)

Cette maladie survient après 20 semaines d'aménorrhée (SA) et s'achève avant la fin de la 6^{ème} semaine du post-partum. Les chiffres tensionnels déterminant la PE sont une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg, ainsi qu'une protéinurie de plus de 300mg/24h.

Parmi les éléments cliniques en faveur d'une PE sévère, sont notés :

- Une hypertension artérielle sévère caractérisée par une PAS \geq 160 mmHg et/ou une PAD \geq à 110 mmHg
- La sensation d'une barre épigastrique persistante
- Un HELLP (*Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet*) syndrome
- Un œdème aigu du poumon
- Une atteinte rénale avec une oligurie inférieure à 500 mL/jour
- Une créatininémie $>$ à 135 μ mol/L
- Une protéinurie ($>$ 5 g/24 heures)
- Une thrombopénie ($<$ 100 000 G/L)
- Un hématome rétroplacentaire
- Un retard de croissance intra-utérin du fœtus
- Une éclampsie
- Des troubles neurologiques de type céphalées, vertiges, troubles de la vision...(3)

Tableau I : Tableau des troubles hypertenseurs de la grossesse (4)

	Pression artérielle normale	Prééclampsie	Prééclampsie sévère
Pression artérielle systolique	90 - 140 mmHg	≥ 140 mmHg	≥ 160 mmHg
Pression artérielle diastolique	60 - 90 mmHg	≥ 90 mmHg	≥ 110 mmHg

II. Physiopathologie

A l'heure actuelle, les mécanismes de la physiopathologie de la PE ne sont pas totalement établis. Cette pathologie survient uniquement au cours de la gestation, à partir du deuxième trimestre de grossesse ou, dans de très rares cas, en l'absence d'embryon durant une grossesse molaire. Cette dysfonction disparaît une fois le placenta retiré et est spécifique de l'espèce humaine. On ne retrouve pas de PE innée chez l'animal. C'est pourquoi les expériences, permettant de mieux comprendre la physiopathologie, sont compliquées à mettre en place. (3)

Selon les études actuelles (5), les modalités d'apparition de la PE reposeraient sur un schéma physiopathologique regroupant plusieurs phases progressives comprenant : un défaut de remodelage de l'utérus, une hypoxie placentaire et une altération de l'endothélium de la mère (figure 1).

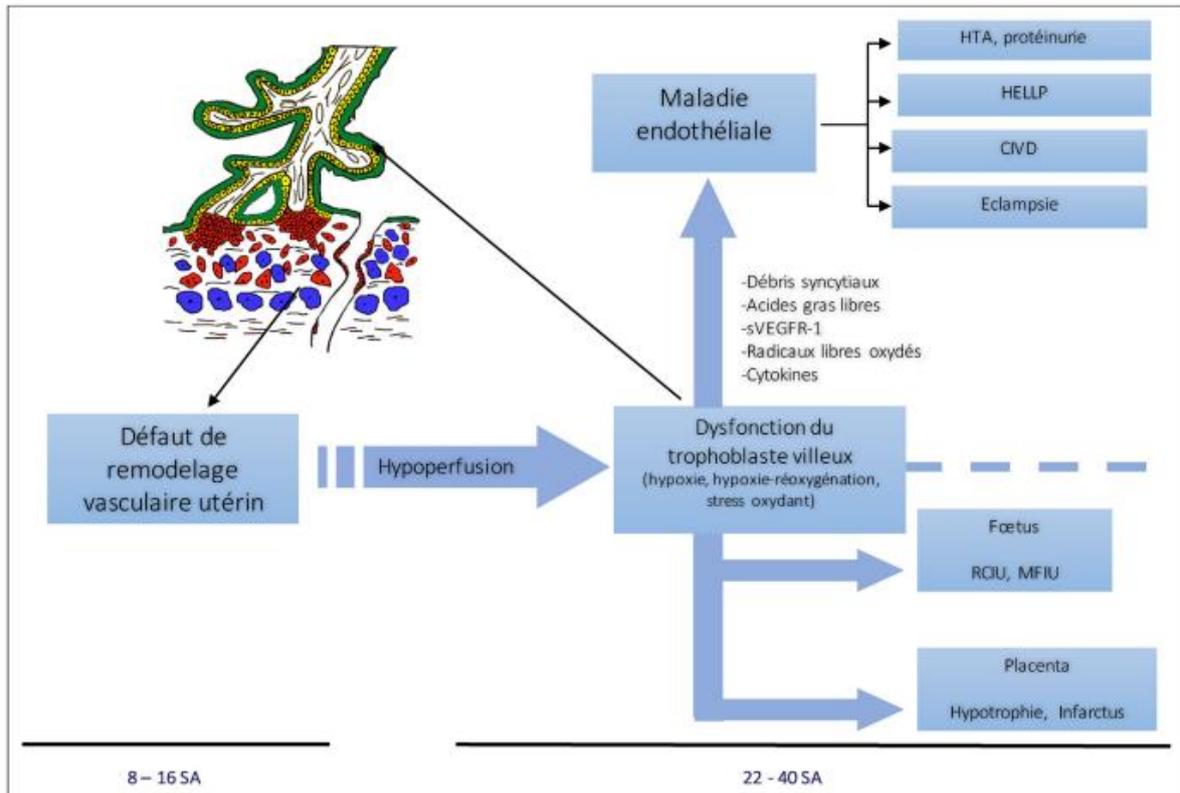


Figure 1 : Schéma de la physiopathologie de la prééclampsie (5)

1. Défaut de remodelage utérin

a. *Mise en place du trophoblaste*

Après la nidation, le trophoblaste se différencie en trophoblaste villosité et en trophoblaste extra-villosité. Le trophoblaste villosité entoure la villosité chorionale et donnera le syncytiotrophoblaste qui est un tissu embryonnaire situé à l'interface entre le sang maternel et le sang fœtal, assurant ainsi les échanges gazeux et nutritionnels entre la mère et le fœtus. Le trophoblaste extra-villosité permet l'invasion de l'utérus grâce à son ancrage dans la muqueuse utérine, jusqu'au myomètre, à l'origine du remodelage des artères spiralées utérines (figure 2) (6). Cette transformation de la paroi superficielle de l'utérus engendre l'apparition du cytotrophoblaste extravillosité après la disparition de l'endothélium maternelle et des cellules musculaires lisses artérielles. Le cytotrophoblaste extra-villosité CTEV (figure 2) fait référence à la couche de cellules externes entourant l'embryon. C'est un tissu qui secrète des enzymes afin d'ancrer profondément le placenta dans le myomètre. Le CTEV prolifère et se différencie pour donner : les cellules géantes constituant la décidua basale et l'endothélium vasculaire de la mère. (3)

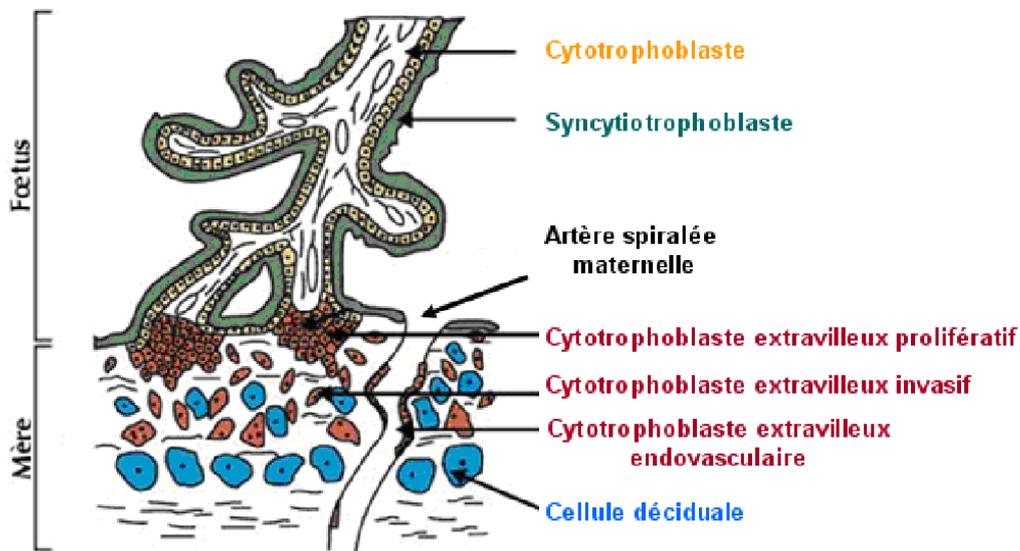


Figure 2 : Schéma des interfaces trophoblastiques (8)

b. Mise en place des villosités placentaires

Les cytotrophoblastes prolifèrent au niveau du myomètre, des artères utérines spiralées et de la caduque. Les cellules cytotrophoblastiques vont remplacer partiellement l'endothélium de la paroi vasculaire maternelle et détruire les cellules musculaires lisses (figure 3). Ce processus aboutira à l'augmentation du diamètre des artères spiralées et à une insensibilité de celles-ci vis-à-vis des molécules vasoactives. Ces phénomènes conduisent à l'élévation progressive et harmonisée du débit sanguin maternel uroplacentaire et à une diminution de la vitesse de circulation du sang au niveau des chambres intervillieuses dont la perfusion sanguine est améliorée par des artères devenues atones. (7)

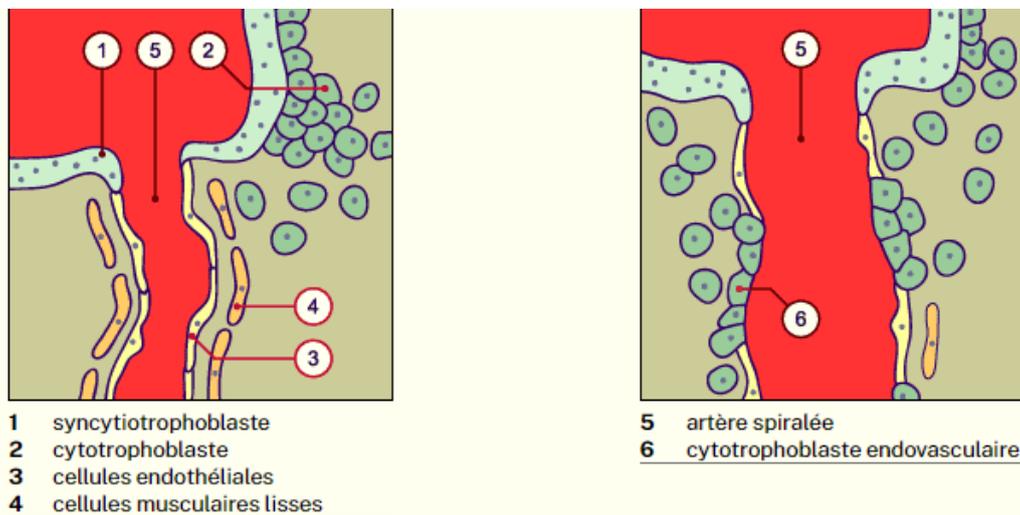


Figure 3 : Les cellules cytotrophoblastiques envahissent les artères spiralées et la caduque (7)

c. Anomalie d'invasion trophoblastique

La survenue d'une PE, pourrait donc s'expliquer par un défaut d'invasion trophoblastique ainsi qu'une déficience de remodelage par les CTEV.

L'étude de Meekins *et al* (1994), a permis de comparer l'invasion des trophoblastes par les CTEV et des changements vasculaires des artères spiralées entre des grossesses normales et des grossesses avec une prééclampsie sévère. Il en résulte que lors d'une PE, une invasion des trophoblastes a été observée pour les segments de la décidua basale et du myomètre dans respectivement 44% et 18% des cas. Alors qu'au cours d'une grossesse normale, une pénétration du trophoblaste est représentée par 100% des artères spiralées déciduales et 76% des artères myométriales (figure 4).(8)

Une perturbation du remaniement des CTEV pourrait être causée par l'absence du remodelage des cellules musculaires lisses et le manque de substitution de l'endothélium vasculaire par le tissu trophoblastique. Ce qui aboutit à l'obtention d'artères utérines de plus petit calibre avec une capacité de vasoconstriction inchangée à l'origine d'une hypoxie placentaire. En effet, le stress oxydant peut favoriser la survenue d'une PE, par défaut de réorganisation des artères spiralées de l'utérus, ayant pour conséquence une ischémie placentaire. (9)

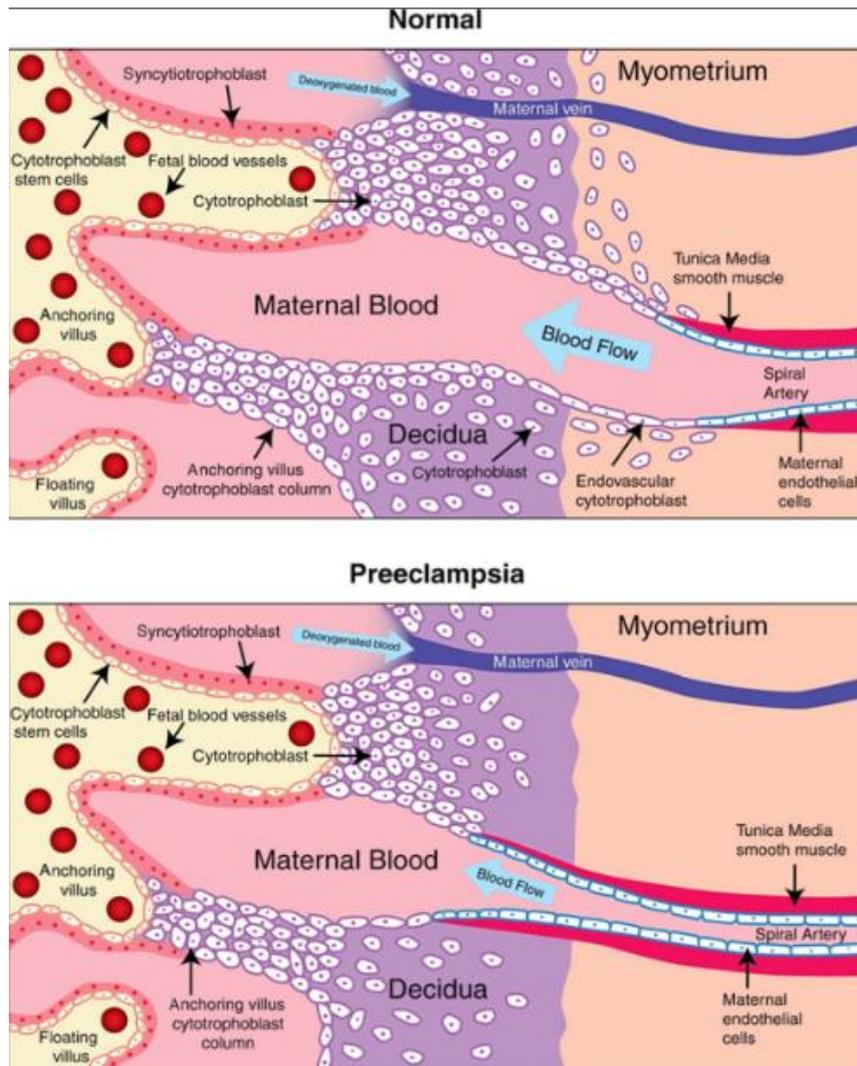


Figure 4 : Comparaison entre une invasion trophoblastique et un remodelage des artères spiralées au cours d'une grossesse normale versus absence d'invasion trophoblastique et de remodelage artérielle au cours d'une gestation prééclampsique (10)

d. Secrétions enzymatiques

Le trophoblaste sécrète des protéines nécessaires à la mise en place des vaisseaux utérins qui facilitent l'ancrage du placenta. Les CTEV libèrent de l'urokinase – type *plasminogen activator* (uPA) et son inhibiteur le PAI-1. Lors d'une grossesse normale, la concentration en uPA est plus importante que celle en PAI-1. L'uPA active le plasminogène en plasmine ce qui favorise la fluidité et les échanges sanguins entre l'utérus et l'unité foeto-placentaire. Cependant, durant une PE, on constate une diminution de la concentration en uPA et une élévation du taux de son inhibiteur PAI-1. Selon Plaks *et al* (2013), un déficit en métalloprotéinase MMP-9 entraîne un retard

de développement causé par une altération de la décidualisation de l'endomètre et une anomalie de l'invasion trophoblastique à l'origine d'un réseau vasculaire materno-fœtal peu développé et inefficace. La MMP-9 est une enzyme impliquée dans le remodelage tissulaire et l'angiogenèse ce qui facilite l'implantation et le bon fonctionnement du placenta. Cette expérimentation a montré qu'en cas de PE, les MMP-9 ont une expression modifiée au niveau du placenta, entraînant la diminution de l'activation de ces molécules et altèrent donc le comportement invasif du trophoblaste. (11)

e. Tension en oxygène

Après l'implantation, les cellules trophoblastiques endovasculaires migrent dans la lumière des artères spiralées. Elles vont dans un premier temps obstruer les vaisseaux ce qui diminue le flux sanguin maternel dans le placenta. L'embryon se développe donc dans un milieu appauvri en oxygène ce qui limite les anomalies de différenciation cellulaire délétère par l'activité des radicaux libres. Lorsque l'embryogenèse est terminée, la circulation sanguine se met en place au cœur des villosités maternelles et la concentration en oxygène est multipliée par 3. Le trophoblaste extra-villeux présente un gradient en oxygène croissant au fur et à mesure de sa migration vers les artères utérines. Plus cette tension en oxygène augmente plus le pouvoir invasif des trophoblastes est favorisé.

f. Molécules d'adhésion

Au cours du premier trimestre d'une grossesse normale, l'invasion trophoblastique s'accompagne d'une modification de l'expression des molécules d'adhésion cellulaire, permettant ainsi l'envahissement des artères utéroplacentaires par le trophoblaste et leur remodelage. Cependant, une anomalie de production de cadhérine, d'intégrine et de sélectine par le cytotrophoblaste, pourrait occasionner une perturbation de la transformation des artérioles utérines. Néanmoins, il subsiste des interrogations à ce sujet, car le mécanisme exact à l'origine de ce phénomène n'est pas connu à ce jour.(12) (13)

g. Système immunitaire

Une perturbation de l'invasion trophoblastique pourrait être causée par un excès de macrophages dans le périmètre des artères spiralées utéroplacentaires, à l'origine d'apoptose des cellules des CTEV.

Au cours d'une grossesse normale, les cellules immunitaires ne reconnaissent pas les cellules constitutives du trophoblaste ce qui limite l'activation immunitaire et donc la lyse du trophoblaste. A l'inverse, dans une situation de grossesse prééclampsique, on observe une hausse du nombre de macrophages actifs dans la paroi de l'utérus.

L'investigation de Reister *et al* (2001) consiste à mettre en culture des cellules issues de trophoblastes extravilloux dans un environnement comprenant : des macrophages activés, exposés au facteur de nécrose tumorale exogène alpha ($TNF\alpha$), aux récepteurs I du $TNF\alpha$ (TNF-RI) et à une faible concentration en tryptophane. Les taux d'apoptose des cellules trophoblastiques ont ensuite été mesurés dans le milieu ce qui a révélé un pourcentage important de mort cellulaire. A l'inverse, l'apoptose est inhibée lorsque l'on ajoute du tryptophane et des anti-TNF-R1 dans l'environnement cellulaire de culture. L'étude montre qu'en cas de PE, il y a un excès de macrophages au niveau du lit placentaire, ce qui aboutit à la limitation de l'invasion trophoblastique des artères spiralées. Ce phénomène s'explique par la sécrétion de $TNF\alpha$ associée à de faibles concentrations en tryptophane. Toujours est-il que nous ne savons encore pas par quel mécanisme les macrophages sont davantage recrutés au niveau placentaire. (14)

L'apoptose des lymphocytes activés repose sur l'homéostasie immunitaire. En effet, les lymphocytes activés sont normalement éliminés par le système programmé de mort cellulaire, médié par le couple ligand FasL et son récepteur CD95 présent à la surface des cellules immunitaires activées. Une expérience a permis de comparer l'expression de l'antigène Fas disponible à la surface des macrophages et des cellules Natural Killer (NK), ainsi que les concentrations solubles en antigène Fas, chez des mères en bonne santé versus des mères atteintes de PE. Ainsi, il a été constaté qu'en cas de défaut de placentation, les concentrations en FasL soluble sont plus élevées, les LTCD8+ de la mère surexpriment CD95 et les trophoblastes de la villosité crampon secrètent FasL. En outre, ce mécanisme suggère une altération du processus de contrôle de mort cellulaire des lymphocytes par l'activation Fas/FasL. (15)

Durant le développement placentaire humain, les cellules cytotrophoblastiques modulent leur expression de classe antigénique spécifique permettant ainsi des interactions immunitaires à l'origine de l'invasion de l'utérus par le cytotrophoblaste. Pendant une grossesse normale, l'expression HLA-G et HLA-E protègent les CTEV de l'effet cytotoxique des cellules NK. Or, pendant une PE, il y a une absence ou une diminution de la présence de HLA-G au niveau du tissu trophoblastique ce qui modifie la différenciation et l'invasion utérine. (16)

Par ailleurs, la concentration en polynucléaires neutrophiles semble plus importante chez les femmes enceintes présentant des troubles hypertenseurs ou en cas de toxémie gravidique, par comparaison avec des femmes non enceintes et des grossesses normales. Ces cellules secrètent une enzyme nommée élastase pouvant occasionner des lésions du tissu endothélial. (17)

h. Exposition au sperme

La durée d'exposition antérieure au sperme du père pourrait être impliquée dans les anomalies de placentation. En effet, une exposition paternelle chez les femmes nullipares et la cohabitation sexuelle supérieure à 12 mois avant la grossesse, diminue le risque de développer une PE.(18)

Une étude cas témoins a conclu qu'une courte période de cohabitation, inférieure à 4 mois et l'utilisation de méthodes contraceptives jouant un rôle de barrière (préservatifs, diaphragme, spermicides...), favorisent le développement de la PE par rapport à des femmes ayant le même partenaire sexuel, avant la conception du fœtus, depuis plus de 12 mois. (19)

Le mécanisme à l'origine de ce phénomène reposerait sur le fait que le sperme n'est pas stérile et peut être une source de transmission d'agents pathogènes. Chez la femme enceinte, l'effet protecteur du partenaire s'expliquerait par l'expression d'une faible réactivité immunologique conférant une tolérance aux antigènes d'histocompatibilité présents dans l'éjaculat. Le sperme est composé de spermatozoïdes en suspension dans le liquide séminal dans lequel se trouve le facteur de croissance TGF- β ou encore, la prostaglandine E impliquée dans la tolérance immunitaire. Une étude chez les rongeurs a mis en évidence que le sperme provoque

un afflux de cellules présentatrices de l'antigène dans le muscle utérin ce qui est responsable de l'activation des lymphocytes. Le TGF- β initie cette réponse inflammatoire en stimulant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines au niveau de l'utérus. Ainsi, au cours du temps, pour un même partenaire sexuel, le système immunitaire de la mère développe une immunotolérance vis-à-vis du sperme de son conjoint et donc d'une certaine manière, ce mécanisme serait un facteur protecteur contre la survenue de PE. (20) (21)

2. Anomalie placentaire et libération de molécules dans le sang maternel

a. Statut hypoxique du placenta

Les perturbations du remodelage des vaisseaux utérins laissent place à une mauvaise vascularisation du placenta.

Le manque d'oxygène au niveau des tissus trophoblastiques entraîne une augmentation de l'index mitotique et de l'épaisseur de syncytium. Les facteurs de transcription sont impliqués dans la mise en place des tissus embryonnaires. Le manque d'oxygène dans ces tissus, peut être à l'origine d'anomalie de placentation. En situation hypoxique, le placenta secrète des facteurs de transcription comme HIF (facteur induit par l'hypoxie). Une étude de l'université de Pittsburgh en Pennsylvanie, a comparé les placentas issus de grossesses normales avec ceux provenant de gestations prééclampsiques. En cas de PE, il a été constaté que l'expression de la protéine HIF-2 α était multipliée par 1,7 dans le syncytiotrophoblaste et l'endothélium vasculaire fœtal du placenta villos. Néanmoins, le mécanisme à l'origine de cette hypoxie reste encore inconnu. (22)

Dans une situation d'hypoxie placentaire, une augmentation des concentrations de VEGF-A total et VEGFR-1 soluble ainsi qu'une baisse du facteur de croissance placentaire PIGF circulant ont été constatées. (3)

b. Stress oxydant

Un déséquilibre redox placentaire favorise la libération de molécules apoptotiques dans le sang de la mère. L'hypoxie-réoxygénation au sein du syncytiotrophoblaste entraîne, de manière accrue, la genèse de divers marqueurs de l'apoptose comme le cytochrome c mitochondrial, la caspase 3, des fragments PARP clivés, de lactate déshydrogénase... A l'inverse lorsque l'on administre dans le milieu des piègeurs de radicaux libres comme la desferrioxamine, on observe une réduction de certains marqueurs de mort cellulaire comme le cytochrome c mitochondrial. (23)

Il a été prouvé que le dépôt de lipides dans les artères spiralées déciduales est une spécificité de la PE. Ce phénomène va de pair avec une genèse importante de peroxydes lipidiques qui s'accumulent avec le cholestérol dans la *décidua basale*, impliqués dans le dysfonctionnement endothélial en cas de toxémie gravidique. (24)

Le tissu placentaire issu de gestation prééclampsique est associé à une anomalie de la balance d'oxydo-réduction favorisant alors un stress du réticulum endoplasmique cellulaire. L'accumulation de radicaux libres engendre des désordres protéiques par accumulation dans la cellule à l'origine du stress du réticulum endoplasmique. (25)

Dans le cadre d'une toxémie gravidique, les taux de molécules antioxydantes sont plus bas que dans une gestation normale. Il demeure un stress oxydant local au niveau du CTEV prééclampsique, comme en témoigne la présence de nitrotyrosines, qui sont des facteurs résultant de l'oxydation des protéines. L'isoprostane libre a un pouvoir de vasoconstriction et est antiagrégant plaquettaire. C'est un produit issu de la réaction catalytique de l'acide arachidonique via le stress oxydant comme peuvent le témoigner les faibles concentrations en vitamines C et E mesurées chez des femmes atteintes de PE. Le placenta prééclampsique exprime, de manière accrue, la xanthine oxydase responsable de la production de radicaux libres. (3)

c. Fragment syncytiotrophoblastique

Huppertz *et al* (2003) ont comparé le taux de prolifération des cytotrophoblastes en fonction de différentes concentrations en oxygène dans le milieu de culture. Ainsi, plus le pourcentage en oxygène est faible, plus il y a de prolifération cytotrophoblastique et d'excrétion de cellules syncytiales dans la circulation maternelle. Un faible taux d'oxygène conditionne un manque de fusion syncytiale qui provoque la séquestration des protéines impliquées dans le mécanisme de l'apoptose. A l'inverse, en présence de condition en oxygène favorable, nous retrouvons la synthèse de facteurs apoptotiques. La conclusion de cette expérience est que chez une femme atteinte de PE sévère, il y a davantage d'excrétion nécrotique des débris syncytiaux dans le sang de la mère que d'apoptose. Ce mécanisme pourrait donc expliquer les origines ischémiques du placenta dans les grossesses avec une PE.(26)

Par ailleurs, les fragments actifs du syncytium favorisent la présence de sFlt-1 (tyrosine kinase 1 soluble) dans le sang maternel. Ce marqueur est fabriqué par le tissu placentaire. A la surface externe du placenta se distinguent des nœuds syncytiaux dont une partie se détache et forme des débris placentaires libérés dans le sang de la femme enceinte. Ces fragments tissulaires ont une activité transcriptionnelle à l'origine de la sécrétion de sFlt-1. Ce processus semble plus important en cas de PE que de grossesse normale car les fragments syncytiaux endommagent l'endothélium vasculaire de la mère. (27)

3. Maladie endothéliale maternelle

a. Dysfonction endothéliale

Une perturbation de la physiopathologie de l'endothélium vasculaires pourrait intervenir dans la survenue de toxémie gravidique. Ce trouble vasculaire est marqué par des molécules impliquées dans l'activation endothéliale comme l'endothéline, le Vascular Cell Adhesion Molecule (VECAM), la fibronectine, la thrombomoduline ou encore le facteur von Willebrand. En cas de PE, survient une perturbation de la vasodilatation chez la mère. Au cours d'une grossesse normale, on constate une diminution des pressions artérielles et de la résistance périphérique qui est permise par la relaxation des cellules musculaires lisses constitutives des vaisseaux. Cette décontraction musculaire est due à la libération de monoxyde d'azote (NO), de

prostacycline (PGI₂), de EDHF (endothelium derived hyperpolarizing factor). Cependant, la toxémie gravidique laisse place à la libération : de cytokines qui empêchent la vasodilatation, d'endothéline et de thromboxane responsables d'une vasoconstriction. (28)

b. sFlt-1 et PlGF

La protéine fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) est secrétée dans le sang de la mère et est conçue par le trophoblaste, ainsi que d'autres éléments sanguins comme les monocytes, les macrophages ou encore les thrombocytes. Une perturbation de l'équilibre, entre les marqueurs angiogéniques sFlt-1 et PlGF, pourrait être impliquée dans la physiopathologie de la PE. En effet, après l'accouchement, les concentrations sériques du récepteur soluble diminuent rapidement, ce qui laisse supposer que le placenta est à l'origine de l'élaboration de ce marqueur.

Le récepteur soluble sFlt-1 est l'antagoniste de vascular epithelial growth factor (VEGF) et de PlGF qui sont respectivement un facteur de croissance vasculaire et un facteur de croissance du placenta (figure 5). L'étude montre que dans une situation de PE, il y a une hausse de la circulation de sFlt-1 dans le sang maternel et une diminution de VEGF et PlGF libres, ayant pour conséquence une dysfonction endothéliale *in vitro* pouvant être contrecarrée en cas d'administration de VEGF et PlGF exogènes. En laboratoire, les scientifiques ont constaté que les VEGF et PlGF provoquent une relaxation des cellules musculaires lisses des artérioles rénales chez le rat en gestation alors que l'administration de sFlt-1 induit une protéinurie, une hypertension artérielle (HTA), et une atteinte de l'endothélium des glomérules rénaux. (29)

Le récepteur soluble sFlt-1 est une forme tronquée, retrouvée dans la circulation sanguine, du récepteur membranaire Flt-1. Une expérimentation a consisté à exposer des cellules endothéliales de veine issues du cordon ombilical humain dans un milieu appauvri en oxygène. Puis des mesures de l'expression de Flt-1 ont été établies révélant ainsi une faible manifestation de ces derniers *in vitro*. L'expérience a révélé que le gène qui code pour le récepteur soluble Flt-1 est directement régulé, de manière positive, dans des conditions hypoxiques.(30)

Actuellement, les mécanismes justifiant l'augmentation de sFlt-1 dans le sang de la mère ne sont pas clairement élucidés. Cependant il existe des postulats qui permettraient de comprendre ce processus. Nous avons déjà évoqué l'implication de l'hypoxie placentaire causée par une hypoperfusion du placenta, à l'origine du stress oxydant au niveau placentaire qui se manifesterait par l'excrétion de sFlt-1. Par ailleurs, il a été constaté en laboratoire que la sérine protéase chymotrypsine like et la protéase ADAM10 favorisent la libération de sFlt-1. L'hypothèse d'un clivage membranaire de la partie extracellulaire de Flt-1 par des sécrétases est à l'étude. La piste d'un épissage alternatif a également fait l'objet d'expérience : cette transcription pourrait être à l'origine de la genèse de récepteur membranaire de la famille des sFlt-1. Des facteurs de transcription comme Egr-1 ou GADD45, sembleraient également impliqués dans l'augmentation des concentrations sanguines maternelles en sFlt-1 en cas de défaut de placentation. (5)

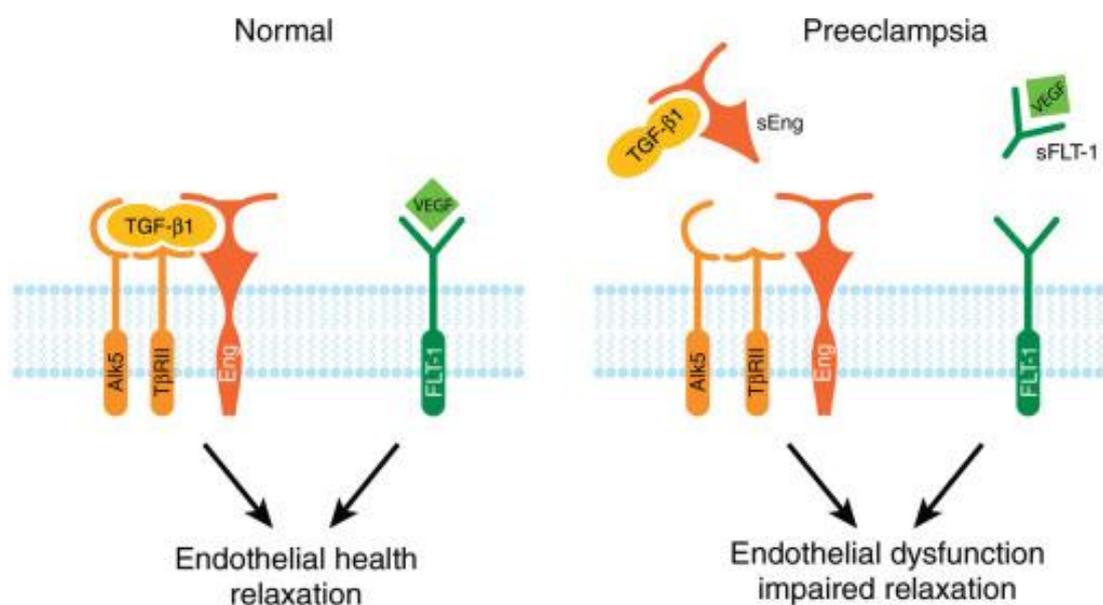


Figure 5 : Le récepteur sFlt-1 soluble et l'endogline soluble (sEng) provoquent un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire par antagonisation du VEGF (31)

c. Un autre marqueur : l'endogline

L'endogline, aussi connue sous le nom de CD105, est un récepteur de membrane cellulaire possédant 2 isoformes : TGF β 1 et TGF β 2. L'endogline dérive du placenta, son taux s'élève dans le sérum des individus prééclamptiques, en corrélation avec la gravité de la maladie et chute après l'accouchement. Cette protéine altère la formation des capillaires in vitro et induit la perméabilité vasculaire et l'hypertension chez la femme enceinte. En laboratoire, les effets chez les rates gravides sont amplifiés par la co-administration de sFlt1, entraînant une prééclampsie sévère, notamment le HELLP syndrome (Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count) et une restriction de la croissance fœtale. L'endogline altère la liaison du TGF- β 1 à ses récepteurs et la signalisation en aval, y compris les actions avec l'enzyme NO synthase et la vasodilatation, ce qui suggère que l'isoforme conduit à une signalisation dérégulée du TGF- β dans le système vasculaire. Les données présentées supposent que l'endogline peut agir de concert avec sFlt-1 dans la mise en place d'une prééclampsie sévère (figure 5).(32)

Levine *et al* (2022) ont remarqué que les quantités circulantes d'endogline solubles augmentent de façon marquée 2 à 3 mois avant le début de la prééclampsie.

Une fois le début de la maladie clinique, le taux sérique moyen chez les femmes atteintes de prééclampsie prématurée était de 46,4 ng/mL contre 9,8 ng/mL chez les témoins. De plus, au cours de l'expérience, un niveau accru d'endogline soluble était généralement accompagné d'un rapport de sFlt1 / PIGF augmenté. Ainsi, la hausse des niveaux circulants d'endogline soluble et des ratios sFlt-1 / PIGF, seraient annonciateurs de la PE. (33)

d. Angiotensine II

De nombreuses études ont récemment montré que les personnes atteintes de PE possèdent des auto-anticorps, nommés AT1, qui se lient en activant le récepteur de l'angiotensine II, causant ainsi une augmentation des pressions sanguines chez la femme enceinte. De plus, l'activité agoniste à l'angiotensine II de ces anticorps est corrélée à l'accroissement de la présence du sFlt-1 sérique. Cette observation pourrait permettre le dépistage et le diagnostic de la PE. (34)

III. Epidémiologie

La PE est une pathologie spécifique de la grossesse, qui affecte 2 à 8% des femmes enceintes dans le monde. C'est une cause majeure de morbi-mortalité maternelle et périnatale. (35) Chaque année en France, la PE touche en moyenne 40 000 femmes et est à l'origine d'un tiers des naissances de grands prématurés. Elle se classe au deuxième rang des causes de décès maternels dans notre pays. (36) Avec la plus grande morbi-mortalité, la PE est responsable de 700 000 décès maternels et 500 000 décès fœtaux dans le monde chaque année. (37)

L'incidence de la PE est de l'ordre de 1 à 3% des grossesses pour les nullipares et 0,5 à 1,5% des grossesses pour les multipares. (3)

Une étude rétroactive menée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a permis de présenter les estimations de la mortalité maternelle associée aux troubles hypertenseurs de la grossesse dans les régions du globe où la mortalité maternelle et périnatale sont les plus importantes. Ainsi, les troubles hypertenseurs sont responsables de 16% de l'ensemble des mortalités maternelles dans les pays développés, 9% en Afrique et sur le continent asiatique contre 26% dans les Caraïbes et en Amérique latine. La majorité des décès sont imputables à l'éclampsie plutôt qu'à la PE. (35)

Une étude américaine menée par les *Centers for Disease Control and Prevention* entre 1987 et 2004 a montré que le pourcentage de PE lors de l'admission pour l'accouchement à l'hôpital, a augmenté de 25% au cours de cette période tandis que la proportion d'éclampsie a chuté de 22 %. La PE est la deuxième cause d'admission en unité de soins intensifs lors d'une grossesse, après l'hémorragie obstétricale. (38)

De manière générale, le risque de développer une PE est en lien avec l'accroissement des pathologies telles que le diabète, l'hypercholestérolémie totale hypertriglycéridémie, la diminution de la concentration en HDL-cholestérol, le surpoids, l'obésité, les maladies cardio-vasculaires... Bien que les décès maternels dus à la PE soient moins fréquents dans les pays développés, les troubles hypertenseurs de la grossesse demeurent un enjeu majeur de santé publique à travers le monde. (3)

IV. Facteurs de risques

Actuellement, les facteurs de risques de PE font encore l'objet de débat. Toutefois, de nombreuses expériences suggèrent que le placenta est au centre de la pathogenèse de ce syndrome. Les éléments en faveur du développement d'une PE sont le fruit de nombreuses études.

Parmi les facteurs de risques les plus cités, sont retrouvés :

- La nulliparité
- L'âge avancé de la mère
- Un intervalle entre deux grossesses de plus de 10 ans
- Le surpoids et l'obésité
- Des antécédents familiaux de PE
- L'ethnie
- Des grossesses multiples
- Diabète de type I ou II
- HTA préexistante
- Maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé)
- Troubles de la coagulation
- Syndrome anti-phospholipides
- Maladie rénale chronique
- Endométriose (39)
- Procréation médicalement assistée (40)
- Antécédent de mortinaissance
- Décollement placentaire antérieur (37)
- Fœtus atteint de trisomie 13 (41)

1. Obésité

Selon l'OMS, la prévalence de l'obésité a été multipliée par 3 au cours de ces 30 dernières années. Nous rappelons que l'obésité se caractérise par l'atteinte d'un index de masse corporelle (IMC) égale ou supérieur à 30 kg/m² et le surpoids se définit pour un IMC égal ou supérieur à 25 kg/m². Une étude de cohorte prospective menée aux Etats-Unis en 2004, a permis d'explorer la relation entre l'IMC avant la grossesse et le risque de développer une PE au cours de la gestation. Il a été observé que pour un IMC de 26 kg/m², le risque de survenue d'une PE est multiplié par 2, et pour un IMC de 30 kg/m² par 3. Ainsi, le risque de PE augmente proportionnellement avec les valeurs de masse corporelle. De ce fait, la recrudescence de surpoids et d'obésité à travers le monde pourrait être en faveur d'une élévation de l'incidence de la PE. (42)

Des expériences cliniques suggèrent que l'obésité semble affecter les capacités de perfusion placentaire par des altérations métaboliques à l'origine de la PE. En effet, chez les femmes enceintes obèses, il a été constaté une augmentation des taux plasmatiques en leptine, cholestérol et insuline... Ces modifications métaboliques seraient encore plus élevées en cas de grossesse chez une femme obèse et paraissent impliquées dans les altérations de l'endothélium vasculaire maternel en faveur de la survenue de PE. Les adipocytes contribuent à la production de leptine et de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et les Interleukines-6, stimulant la résistance à l'insuline et le dysfonctionnement endothélial. Les mécanismes à l'origine de cette perturbation ne sont actuellement pas connus. De plus, les valeurs de concentration en cholestérol pourraient prédire la survenue de PE au cours des deuxième et troisième trimestres. Ainsi des taux élevés de LDL (*low density lipoprotein*) cholestérol et de triglycéride associés à une faible concentration plasmatique en HDL (*high density lipoprotein*) seraient annonciateurs de troubles hypertenseurs gravidiques. (43) Par ailleurs, le récepteur nucléaire activé par les proliférateurs de peroxyosomes- γ , fortement exprimés dans le placenta prééclampsique, impliqués dans l'inhibition de l'invasion du trophoblaste, sont davantage exprimés en présence de forte concentration en LDL-cholestérol, triglycérides et acides gras. (44)

2. Nulliparité

Un déséquilibre angiogénique semblerait être à l'origine de la PE. Il a été remarqué que chez les nullipares les taux circulants de sFlt-1 et les ratios sFlt-1/PIGF sont plus élevés que chez les multipares. D'autres analyses sont nécessaires pour comprendre l'origine de ce phénomène. (45)

3. Ethnie

De nombreuses études comparatives élaborées à travers le monde, constatent que les populations noires (afro-américaines) sont plus amenées à faire une grossesse prééclampsique que les ethnies blanches. L'origine de ce mécanisme n'est pas clairement comprise mais serait d'ordre génétique. (3)

4. Age maternel

La probabilité de développer une toxémie gravidique, une fois l'âge maternel de 35 ans atteint, est multiplié par 2 voire 4. Une étude transversale rétrospective (46) réalisée en Indonésie (2019), a permis d'analyser l'effet de l'âge maternel avancé (> 35 ans) vis-à-vis de la survenue de complications périnatales des femmes atteintes de PE. A l'issue de cette investigation, il a été observé que chez les patientes souffrantes de PE avec un âge avancé, le risque de complications maternelles et néonatales (œdème pulmonaire, syndrome HELLP, déficience visuelle, hémorragie post-partum et éclampsie) augmente par rapport au groupe témoin de femme plus jeunes (20-34 ans). Cette perturbation pourrait s'expliquer par le fait que le développement de pathologies chroniques comme l'HTA s'installent avec l'âge. (3)

5. Tabagisme

En règle générale, le tabac est un facteur de risques de nombreuses maladies et est à l'origine de complications chez la femme enceinte. Cependant, il semblerait que le tabac, indépendamment des autres facteurs de risques, diminue le risque de PE et serait même protecteur. Néanmoins, il est préférable de ne pas fumer pendant la grossesse car cela favorise la survenue de retard de croissance intra-utérin (RCIU), d'hématome rétro-placentaire (HRP) et de rupture précoce des membranes. (3)

6. Diabète

La forte prévalence de la PE chez les femmes atteintes de diabète préexistant souligne le besoin de mettre en place d'autres expériences afin de mieux comprendre la physiopathologie de ce trouble. Des recherches supplémentaires sont également nécessaires pour examiner l'hypothèse que le diabète gestationnel et la PE partagent une voie étiologique commune. Toutefois, quelques études (47) proposent que les femmes atteintes de diabète de type I et qui ont eu une PE, courent un risque accru de rétinopathie et de néphropathie plus tard dans leur vie. De récentes études ont montré qu'une modification du phénotype de l'haptoglobine et qu'un déséquilibre des facteurs angiogéniques et antiangiogéniques au cours du deuxième trimestre de gestation chez les femmes enceintes atteintes de diabète de type I, seraient prédictifs de la PE.

7. Endométriose

Un article basé sur une revue systématique et une méta-analyse, publié en février 2021 (39), met en évidence que les femmes atteintes d'endométriose présenteraient un risque accru de complications gestationnelles par rapport aux femmes sans endométriose. Les complications rencontrées sont les suivantes : hypertension gestationnelle, prééclampsie, accouchement prématuré, *placenta praevia*, décollement placentaire, naissance par césarienne, mortinaissance.

Diverses théories existent concernant le risque augmenté d'issue défavorable de la grossesse chez les femmes atteintes d'endométriose.

Premièrement, l'épaississement de la zone jonctionnelle, particulièrement observé chez les patientes à un stade avancé d'endométriose, peut entraîner un remodelage anormal des artères spiralées et donc une placentation profonde défectueuse. De plus, la réponse inflammatoire provoquée par les cellules endométriales extra-utérines peut conduire à une augmentation des niveaux de prostaglandines, des cytokines et de l'activité des macrophages. Par ailleurs, la résistance à la progestérone et l'augmentation des taux d'œstrogènes observées chez les femmes atteintes d'endométriose contribuent à une réponse inflammatoire anormale.

8. Autres facteurs de risques

D'autres facteurs de risques comme les facteurs nutritionnels (faible consommation de poisson et carence en acide folique), les infections urinaires à répétition, vivre en altitude (au-delà de 1600 mètres), le stress, ou encore le manque d'activité physique, sont à l'étude car ils seraient liés à une hausse du risque de développement d'une PE.

(3)

Tableau II : Résumé des facteurs de risques de la PE (3)

Catégories de facteurs	Facteurs de risque
Physiologique	<ul style="list-style-type: none"> - Age maternel avancé (> 35 ans) - Ethnie - Surpoids, obésité
Génétique	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de PE dans la famille
Immunologique	<ul style="list-style-type: none"> - Maladies auto-immunes - Changement de partenaire associé à une courte exposition au sperme - Nulliparité, primiparité
Environnemental	<ul style="list-style-type: none"> - Stress - Altitude
Gestationnel	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse multiple - Anomalies congénitales - Mole hydatiforme - Infection urinaire - Antécédents de PE ou de HTA gestationnelle lors d'une précédente grossesse
Maternel	<ul style="list-style-type: none"> - Obésité - Diabète - HTA chronique - Maladie rénale chronique - Coagulopathie / thrombophilie

V. Diagnostic

Le diagnostic de la PE se caractérise par l'apparition récente et inexpliquée d'une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg associée à une protéinurie pathologique supérieure à plus de 300 mg/24h ou un rapport protéines/créatininurie supérieur ou égal à 30 mg/mmol. (48)

La mesure de la pression artérielle doit être réalisée avec un appareil adapté, bien étalonné et reconnu par les sociétés savantes. Deux mesures, au minimum, sont établies à 4 heures d'intervalle.

L'évaluation de la protéinurie est mise en œuvre après le recueil d'urine sur 24 heures. Il est possible d'utiliser un test à la bandelette pour établir la protéinurie uniquement si d'autres méthodes quantitatives ne sont pas disponibles. Une lecture de bandelette réactive de +1 témoigne d'une protéinurie. Si la protéinurie n'est pas détectée, cela n'exclut pas la présence d'une PE. Les examens réalisés en cas de suspicion de PE sont les suivants : numération formulaire sanguine, numération plaquettaire, bilan hépatique, créatininémie, clairance de la créatinine, urée sanguine. Chez le fœtus on réalisera un profil biophysique qui permet l'évaluation du volume du liquide amniotique, ou une échographie Doppler permettant de vérifier le poids fœtal ou encore un test non-stress. (49) Ce test consiste à évaluer le rythme cardiaque et les mouvements du fœtus dans des conditions non anxiogènes pour le bébé et la mère. (50)

D'autres symptômes et variations biologiques, associés à l'HTA, peuvent être en faveur d'une gestation prééclampsique :

- Œdème pulmonaire
- Œdème / gonflement du visage, des membres inférieurs ou supérieurs plus ou moins associé à une prise de poids soudaine
- Diurèse < 500mL/24h
- Thrombopénie (plaquettes < 100 000 G/L)
- Insuffisance rénale (diminution du DFG)
- Céphalées, troubles visuels, phosphènes
- Douleur épigastrique
- Insuffisance hépatique (transaminases > 2N)
- RCIU suspecté
- Echographie Doppler ultra-sons anormale

VI. Prédiction de la prééclampsie

Le diagnostic de PE reste compliqué à établir en raison de l'absence de caractéristique clinique ou biologique propre à la maladie, c'est pourquoi nous évoquerons plutôt comment prédire la maladie. Nous savons que la pathologie est déclarée en cas d'HTA survenant après 20 semaines de grossesse associée à une protéinurie.

1. Tension artérielle

Un holter tensionnel permet la prise de mesure des valeurs de pression artérielle sur 24 heures. C'est un bon moyen d'évaluer la tension artérielle et d'identifier ces potentielles variations au cours de la journée et ainsi d'adapter la prise en charge. De plus, la mesure tensionnelle durant une consultation médicale peut engendrer un effet « blouse blanche » et ainsi fausser les résultats. Une prise de tension avec un appareil adapté peut également se faire à domicile, mais cette méthode est moins fiable car elle comporte des biais.

2. Marqueurs biologiques

A l'heure actuelle, aucun marqueur n'est utilisé en pratique courante pour prédire la PE. Pour cause, les mécanismes d'action ne sont pas clairement élucidés et des controverses subsistent. Cependant, de nombreuses études ont permis de mettre en évidence que les concentrations de certains constituants biologiques sont modifiées en cas de PE.

a. *Fibronectine*

L'augmentation des taux plasmatiques de fibronectine peut être un indicateur de la PE. (51,52) Selon Chavarria *et al* (2002), les concentrations sanguines maternelles en fibronectine augmentent de manière générale au fur et à mesure de la grossesse, mais cette hausse est d'autant plus marquée en cas de PE. Ainsi, des valeurs de fibronectine cellulaire supérieures ou égales à 3,8 µg/mL dans les 22 à 26 semaines de gestation, peuvent aider à la détection précoce de la PE chez les femmes nullipares en bonne santé.(53)

La fibronectine plasmatique est élevée dans la PE en raison de la libération des lésions vasculaires, d'une production accrue de protéines ou d'une dégradation enzymatique entraînant des multimères. La hausse de ce marqueur pourrait reposer sur une anomalie de liaison entre la fibronectine et le collagène. (54)

b. Acide urique

Il existe de nombreux articles montrant qu'une hyperuricémie jouerait un rôle dans la pathogenèse de la PE. (55) Dans la population générale, l'hyperuricémie est un facteur prédictif indépendant de maladies cardiovasculaires et rénales à la fois dans la population générale et chez les sujets souffrant d'hypertension chronique. L'hyperuricémie est une constatation courante dans les grossesses prééclamptiques et est généralement considérée comme secondaire à une altération de la fonction rénale. L'hypothèse d'un taux élevé d'acide urique chez les femmes ayant développé une toxémie gravidique n'est pas simplement un marqueur de la gravité de la maladie, mais contribue plutôt directement à la pathogenèse de ce trouble. Il a été observé que la fréquence accrue d'accouchement prématuré et de retard de croissance étaient présents chez les femmes hypertendues présentant une concentration élevée d'acide urique, même en l'absence de protéinurie. (55) Nous savons que l'acide urique favorise l'inflammation, le stress oxydant et la dysfonction endothéliale pouvant de ce fait contribuer à la gravité de la PE. Par ailleurs, un essai sur des rats rendus expérimentalement avec une hyperuricémie, ont développé des lésions rénales et des maladies vasculaires en plus de l'hypertension glomérulaire et systémique. (55) Néanmoins, l'utilité clinique de l'hyperuricémie dans la prise en charge de la PE demeure controversée.

c. Kallikréine

Un test prédictif du développement de protéinurie et de PE durant la grossesse fait actuellement l'objet de recherches. Ce dernier est basé sur la mesure du rapport kallikréine urinaire inactive (IUK) sur créatinine (Cr) à partir d'un échantillon d'urine prélevé entre la 16^{ème} et la 20^{ème} semaine de grossesse. (56) En effet, une concentration plasmatique maternelle de kallikréine tissulaire plus faible pourrait être un marqueur de risque qui reflèterait la sévérité de la maladie. (57)

d. sFLT-1 / PIGF

Comme évoqué précédemment (Partie 1.II.3.b) le rapport sFlt-1 / PIGF pourrait être un bon moyen pour prédire la toxémie gravidique. Un résultat inférieur à 38 serait en faveur d'une absence de PE à court terme, avec une excellente valeur prédictive négative. (58) A l'inverse, l'augmentation du rapport pourrait prédire la survenue d'une PE à court terme, mais à l'heure actuelle, il n'existe pas de seuil décisionnel validé ainsi qu'une cinétique de surveillance.

D'autres études sont nécessaires afin de déterminer les outils biologiques à utiliser et les valeurs de références pour permettre le diagnostic de la maladie.

e. Antiphospholipides

Le syndrome antiphospholipides est une maladie auto-immune, causée par la production d'anticorps antiphospholipides. Il se définit par la survenue de désordres thromboemboliques et peut engendrer le développement de certaines pathologies pendant la grossesse comme un RCIU, une mort fœtale ou encore des troubles hypertenseurs gestationnels. La détection des anticorps antiphospholipides pourrait permettre de prédire la survenue de complication de la grossesse comme la PE. (59)

f. Autres marqueurs

Diverses expériences ont récemment fait le lien entre des variations de concentrations sanguines maternelles de certains paramètres et la survenue de PE. Ainsi pour des taux élevés d'hormone chorionique gonadotrope humaine (β hCG) au cours du deuxième trimestre de gestation, sans malformation du tube neural, il y a un risque plus élevé de développer une PE. Il en va de même pour des concentrations importantes en α FP (*alpha foetoprotein*). Ces deux marqueurs seraient le reflet de troubles de la placentation. (60)

L'inhibine A et la PAPP-A2 (une metalloprotéine de haut poids moléculaire) s'avèreraient être de bons marqueurs pour la détection précoce de la PE. (56) (61)

Selon Balat *et al* (2005), un accroissement des niveaux d'urotensine-II, un peptide vasoactif, serait utile dans la détection de la toxémie gravidique. (62)

Les concentrations de molécules d'adhésion solubles telles que ICAM-1, VCAM-1, sélectine E sont élevées dans le cadre de gestation prééclampsique. La physiopathologie de l'activité de ces molécules d'adhésion n'est pas clairement élucidée, mais il a été constaté que des cytokines favorisent le clivage des molécules d'adhésion solubles et que la PE est associée à des valeurs accrues en cytokines. (63)

Une expérience a fait le lien entre des taux sériques maternelles d'albumine modifiée par ischémie (IMA) élevés chez les patientes atteintes de PE par rapport à ceux de femmes enceintes sans complications. L'IMA est formée sous l'action du stress oxydatif, impliqué dans la pathogenèse de la PE. (64)

De nombreux marqueurs biologiques font actuellement l'objet d'études. Leur dosage chez la femme enceinte pourrait être un bon moyen de prédire la survenue de la PE. Cependant d'autres investigations restent nécessaires pour comprendre le rôle physiopathologique de ces molécules et leur utilisation en pratique clinique dans le suivi de la grossesse.

3. Echographie

La prédiction du risque de PE et de RCIU serait permise par l'utilisation de l'échographie Doppler des artères utérines. Des études ont révélé qu'au cours du premier trimestre de gestation, les artères utérines peuvent présenter des anomalies en lien avec l'âge gestationnel, le surpoids, l'obésité maternel, l'origine ethnique, ou encore les antécédents de diabète préexistant. (65) Une évaluation par échographie Doppler à ultrasons paraît utile dans le diagnostic de la PE, puisque l'analyse de la vitesse des artères utérines peut être considérée comme un outil important pour déterminer la répercussion hémodynamique engendrée par la maladie. L'échographie Doppler a pour objectif d'étudier la circulation sanguine dans les vaisseaux de l'utérus et du placenta. (66)

L'interprétation de l'examen permet donc l'appréciation de l'existence d'anomalies de l'indice de pulsatilité, de l'index de résistance, la présence de notch ou encore le rapport entre la diastole et la systole des vaisseaux utérins. Ces modifications sont en faveur d'un défaut d'invasion trophoblastique. Ainsi quand la diastole et la systole diminuent, on observe une élévation des indices de pulsatilité et de résistance des artères utérines. D'autres part, un autre paramètre est à prendre en compte sur l'échographie Doppler : il s'agit de la présence ou non d'un notch (figure 6). Ce paramètre représente une incisure qui est le ralentissement de la vitesse de circulation du sang, se caractérisant par une encoche sur le spectre. Si un notch est visible cela témoigne de la persistance de l'élasticité de la paroi des vaisseaux et d'un reflux sanguin diastolique à l'origine d'une grossesse pathologique (67).

Néanmoins, il s'avère que de tels tests semblent plus pertinents à mettre en place pour des populations de femmes enceintes à haut risque de PE en raison d'une valeur prédictive élevée. En effet, le bénéfice apporté par cette méthode pour prédire une anomalie de placentation est faible pour les populations à faible risque de PE. (66)

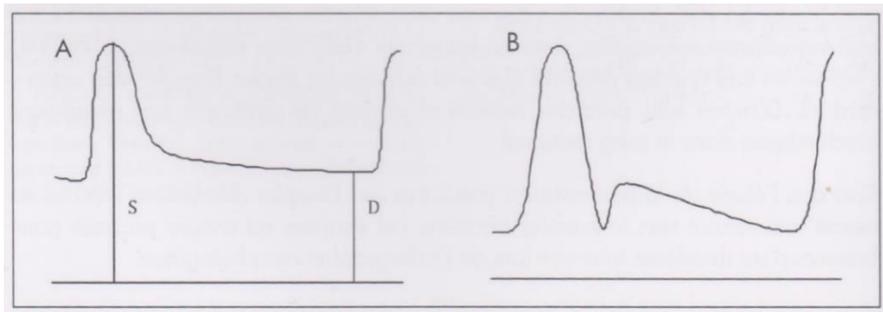


Figure 6 : Spectre Doppler normal versus notch (67)

Ce schéma représente un spectre Doppler illustrant la vitesse des globules rouges dans le sang des artères utérines. Le spectre A est un Doppler normal, le spectre B montre la présence d'un notch. Les lettres S et D font respectivement références à la systole et à la diastole.

4. Diagnostic précoce

Il existe un modèle de prédiction de la PE, mesuré au cours du premier trimestre. (68) Selon l'algorithme de la fondation FMF (Fetal Medicine Foundation) (69), cette modélisation permet d'identifier les femmes enceintes à risque de développer une PE, dans le but de mettre en place une intervention thérapeutique le plus tôt possible. L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) et le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ont proposé le dépistage de la PE grâce à l'utilisation de : facteurs maternels, mesures de la pression artérielle moyenne, mesure de l'indice de pulsatilité de l'artère utérine, la croissance placentaire via des marqueurs sériques. Ainsi, le triple test FMF permettrait de prédire 90 % de PE précoce et 75 % de PE prématurée. (68)

Il a été démontré que l'utilisation de ce modèle, suivie de l'administration d'aspirine à faible dose, réduit le taux de PE prématurée de 62 %. (68)

Une étude multicentrique internationale ASPRE (aspirin for evidence-based preeclampsia prevention study) (2017) (70) a mis en avant la supériorité du dépistage précoce de la PE grâce à l'utilisation de l'algorithme de la FMF.

L'objectif est de détecter le plus tôt possible les grossesses à risque de toxémie gravidique, afin d'instaurer, avant la 16^{ème} semaine de grossesse, un traitement par

acide acétylsalicylique faiblement dosé. Ainsi cela aboutit à une diminution de : 90 % de risque de PE précoce (c'est-à-dire survenant avant la 34^{ème} semaine de gestation) et de 50 % de PE tardive (avant la 37^{ème} semaine de gestation).

Le triple test FMF fait référence à une approche basée sur l'utilisation d'un logiciel incluant un algorithme de prédiction de la PE (figure 7) consistant à utiliser une régression logistique prenant en compte : les facteurs de risques maternels (tableau III), la pression artérielle, l'index de pulsatilité des artères utérines, une analyse sanguine permettant de mesurer les taux de PLGF et de PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A), cités précédemment.

La clé pour maintenir une performance de dépistage optimale est d'établir et de respecter des protocoles bien définis pour les mesures de ces différents paramètres. La mesure de la PA doit se soustraire à un protocole standardisé : le brassard est adapté au périmètre brachial de la mère, qui est posé à même la peau, placé au niveau du cœur, le tensiomètre utilisé est étalonné et validé par les sociétés savantes, la prise de mesure se fait au repos avec le dos maintenu et les pieds au sol. (68)

Ce dépistage ne figure encore pas dans les recommandations car son intérêt vis-à-vis de l'amélioration de la santé n'a pas été clairement prouvé. De plus, le taux de faux positifs est supérieur à 95%, et cela nécessite la formation des équipes soignantes, l'installation de matériels et logiciels adéquats. Néanmoins, selon le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), il est important de continuer à évaluer de nouvelles approches, comme le dépistage évoqué ici, dont l'objectif est de pouvoir établir un dépistage de la PE de manière systématique. (71)

Tableau III : Classification des facteurs de risques maternels utilisés dans la prédiction de la PE (68)

Facteurs de risques élevés	<ul style="list-style-type: none"> - PE lors d'une grossesse antérieure - Hypertension artérielle chronique - Maladie auto-immune (Lupus érythémateux disséminé) - Diabète de type I ou II ou diabète gestationnel lors d'une précédente grossesse - Maladie rénale chronique - Syndrome antiphospholipide - Gestation multifoetale
Facteurs de risques intermédiaires	<ul style="list-style-type: none"> - Nulliparité - Antécédant de PE familiale (mère, sœur) - Surpoids / obésité - Age maternel > 35 ans
Facteurs de risques modérés	<ul style="list-style-type: none"> - Facteurs socio-environnementaux : population noire, à faible revenu - Intervalle de temps de plus de 10 ans entre deux grossesses - Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaires précoce - Faible poids à la naissance ou naissance prématurée de la mère - Thrombophilie héréditaire - Absence de tabagisme - Fausse-couche antérieure à 10 semaines, avec le même partenaire - Hypertriglycémie avant la grossesse - Consommation de cocaïne et de méthamphétamine - Saignements vaginaux en début de gestation - Maladie gestationnelle du trophoblaste - Exposition au sperme paternel < 6 mois

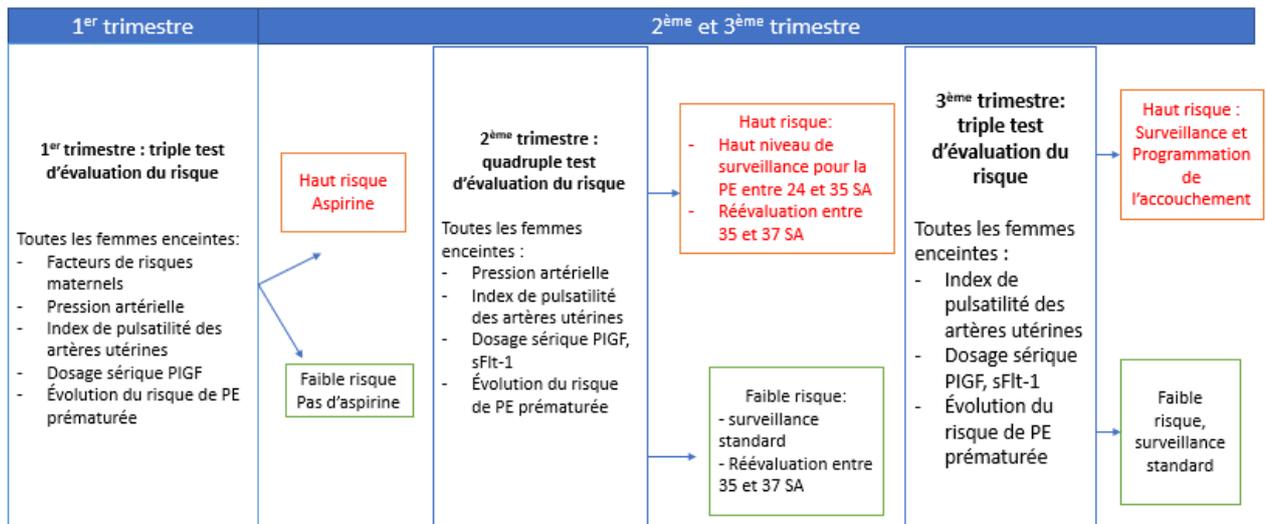


Figure 7 : Résumé du modèle proposé pour le dépistage, la prédiction et la gestion de la prééclampsie à partir du premier trimestre tout au long de la grossesse (68)

VII. Les conséquences pour la mère

La prééclampsie est un facteur de risque accru de morbidité chez la femme enceinte. Elle peut entraîner une crise d'éclampsie chez la mère pouvant conduire à une perte de conscience, à un coma voire au décès de la patiente si elle n'est pas prise en charge à temps. La maladie peut également engendrer la survenue de nombreuses pathologies après l'accouchement et même plusieurs années ensuite.

1. Maladies cardio-vasculaires

Il existe de plus en plus de preuves que la PE et l'éclampsie prédisposent au risque cardiovasculaire à long terme, y compris le risque d'hypertension, de maladie artérielle périphérique, maladie coronarienne, maladie cérébro-vasculaire, insuffisance cardiaque congestive, démence vasculaire et décès. D'après une méta-analyse (2017) (72) basée sur plusieurs études, la PE serait associée à une multiplication par 4 des futures insuffisances cardiaques et à un risque multiplié par 2 de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral et de décès par coronaropathie ou maladie cardiovasculaire. Une expérience de 2 centres médicaux tertiaires aux Pays-Bas a révélé qu'un total de 42 % des femmes ayant des antécédents de PE présentaient des facteurs de risques cardiovasculaires importants, contre 14,3 % chez les femmes ayant des antécédents de grossesse sans complication. (3)

L'explication de ce phénomène pourrait reposer sur les lésions endothéliales causées par la maladie. En effet, au cours de la période péripartum, on observe des concentrations plasmatiques élevées en prolactine et du récepteur soluble sFlt-1 chez la mère. Ceci pourrait être responsable d'une augmentation du risque de cardiomyopathie, pouvant évoluer vers une insuffisance cardiaque chronique.

À l'échelle mondiale, il existe de plus en plus de preuves selon lesquelles les antécédents de PE devraient être pris en compte dans la stratification du risque de maladies cardiovasculaires. Ainsi, il serait important de mettre en place une surveillance à vie, en fonction des facteurs de risques cardiovasculaires, chez les femmes ayant des antécédents de PE.

2. Troubles métaboliques

Des taux sanguins augmentés en glucose, en cholestérol total, en triglycéride, des concentrations basses en HDL-cholestérol ainsi que l'obésité abdominale peuvent contribuer au développement de troubles hypertenseurs pendant la gestation. (73) Nous savons également que ces marqueurs sont des facteurs de risques des maladies cardiovasculaires. Une méta-analyse (2016) (74) à effets aléatoires, a révélé que la PE est indépendamment associée à une multiplication par 2 du risque de développer un diabète après la grossesse. Dans ce contexte, il serait peut-être intéressant de mettre en place un programme de dépistage du diabète chez les femmes atteintes de PE.

D'autres investigations doivent être menées afin de comprendre le mécanisme entre ces désordres métaboliques et l'apparition de la pathologie chez les femmes enceintes.

3. Maladie rénale

La toxémie gravidique est également associée à un risque multiplié par 4,7 d'insuffisance rénale terminale et peut être la cause de lésions rénales à long terme. Les femmes atteintes de PE courent également un risque quadruple d'accident vasculaire cérébral et un risque triple de démence vasculaire plus tard dans leur vie. Des études supplémentaires sont nécessaires pour élucider la pathogenèse de ces complications à long terme. (37)

VIII. Les conséquences pour le fœtus

La PE est l'une des pathologies les plus sévères de la grossesse et peut engager le pronostic vital de l'enfant. Ce trouble peut affecter le développement du fœtus in utero et être la cause de mort fœtal et de RCIU. Une étude de cohorte réalisée en 2015 (75), a permis de montrer que le risque de mort fœtale dans les grossesses compliquées de PE est plus élevé, surtout en début de grossesse, que dans les gestations normales. L'altération endothéliale retrouvée en cas de PE et les modifications de PA affectent l'irrigation sanguine des différents organes en particulier l'afflux sanguin à destination de l'entité foeto-placentaire. La conséquence est une diminution des apports sanguins, notamment en oxygène et en nutriments ce qui affecte la dynamique d'évolution et de maturation du fœtus pouvant aboutir à un RCIU caractérisé par un bébé de faible poids à la naissance, par comparaison aux courbes de référence. (76)

De plus, la toxémie gravidique est associée à la manifestation de naissance prématurée car la seule solution pour mettre fin à la maladie est l'accouchement avec ablation du placenta. La programmation de l'accouchement dépend à la fois de l'âge gestationnel mais également de la sévérité de la pathologie. Ainsi, un bébé né prématuré, c'est-à-dire avant 37 SA, est plus à risque de présenter des difficultés respiratoires et des retards de développement cérébraux.

A court terme, les nouveau-nés peuvent avoir des effets vasculaires secondaires engendrés par des taux élevés de facteurs anti-angiogéniques. Par ailleurs, selon une expérience menée sur des rats, des concentrations importantes en sFlt-1 perturbent l'angiogenèse pulmonaire du fœtus ce qui augmente l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire ; alors qu'à l'inverse, en cas d'injection intra-amniotique d'anticorps monoclonaux anti-sFlt-1, le nombre d'alvéoles et la densité du réseau vasculaire pulmonaire augmente chez les bébés rongeurs issus d'une grossesse prééclampsique. De plus, le RCIU pourrait être en faveur du développement de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. En effet, les enfants nés de femmes atteintes de PE ont un risque accru de cardiopathies. Les nouveau-nés peuvent également être à risque d'hypertension pulmonaire pendant leur adolescence et une fois adulte. Les investigations actuelles tentent de mieux caractériser les maladies cardiovasculaires chez les enfants nés de mères prééclampsiques.(37)

Partie 2 : La prééclampsie et ses complications

I. Eclampsie

1. Définition et physiopathologie

L'éclampsie est considérée comme une complication de la PE sévère. Elle se définit comme une complication neurologique caractérisée par l'apparition d'une activité convulsive ou encore des troubles de la conscience, pouvant être associés à un coma inexplicable pendant la grossesse ou le post-partum chez une femme présentant des signes ou des symptômes de PE. Elle survient généralement pendant ou après la 20^{ème} semaine de gestation ou dans la période du post-partum.(3)

La pathogenèse d'une crise d'éclampsie n'est pas bien comprise. Cependant, la perturbation de la barrière hémato-encéphalique avec le passage de fluide, d'ions et de protéines plasmatiques dans le parenchyme cérébral reste la théorie principale. De nouvelles données suggèrent que la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique peut augmenter en raison des facteurs circulants présents dans le plasma des femmes prééclamptiques, tels que les facteurs de croissance endothélial vasculaire et placentaire.

2. Epidémiologie

Une crise d'éclampsie surviendra chez 2 % des femmes atteintes de PE. Elle touche davantage les femmes qui vivent dans les pays émergents que celles demeurant dans les pays développés. Cela serait en partie dû aux manques d'accès aux soins périnataux, aux ressources de soins de santé d'urgence et à l'absence de suivi au cours de la grossesse. De plus, il existe un manque de recul et de connaissance sur cette complication. Néanmoins, des protocoles de prises en charge, pour de meilleurs résultats maternels et néonataux, ont été établis afin d'éviter au maximum la survenue ces crises de PE. (77)

3. Facteurs de risques

Les facteurs de risques les plus cités dans la littérature sont : un mauvais suivi obstétrical, un âge maternel inférieur à 20 ans ou supérieur à 35 ans, des infections urinaires, la nulliparité, des antécédents de PE ou d'éclampsie familiaux ou encore des pathologies telles que le diabète de type I et II, l'obésité, l'HTA chronique. (78)

4. Diagnostic

La plupart des cas d'éclampsie se manifestent au cours du troisième trimestre de la grossesse, avec environ 80 % des crises d'éclampsie qui apparaissent durant l'accouchement ou dans les 48 premières heures suivant l'accouchement. Bien qu'il existe de nombreuses études basées sur l'exploration échographique et la prédiction des biomarqueurs chez les patientes à risque de PE, aucun test fiable ne peut prédire le développement de l'éclampsie pour l'instant.

Les manifestations cliniques de ce trouble peuvent être la survenue de prodromes caractérisés par une augmentation rapide de la pression artérielle systolique, des troubles visuels, des céphalées intenses, des agitations, des mouvements anormaux comme des frissons ou des clonus. La crise tonico-clonique est, dans la majorité des cas, unique. Des troubles de la conscience peuvent persister après la crise ce qui peut témoigner d'un mauvais pronostic. (3) Une période d'hyperventilation survient après la crise tonico-clonique. Cela compense l'acidose respiratoire et lactique qui se développent lors de la crise pendant laquelle la respiration cesse.

Les complications induites par les manifestations tonico-cloniques peuvent être des morsures de la langue, des traumatismes crâniens, des fractures, ou encore des lésions neurologiques engendrées par l'apparition d'œdèmes cérébraux, comme des encéphalopathies postérieures, visibles à l'IRM ou au scanner. (78)

5. Les conséquences pour la mère et le fœtus

L'éclampsie est associée à un risque accru de mortalité et de morbidité maternelles, comme le décollement placentaire, la CIVD (coagulation intravasculaire disséminée), l'œdème pulmonaire, la pneumonie par aspiration, l'arrêt cardiorespiratoire et l'insuffisance rénale aiguë. De plus, des antécédents de crises d'éclampsie peuvent être liés à un risque cardiovasculaire à long terme et à des troubles cognitifs, qui apparaissent des années après la grossesse.(77)

Une étude prospective anglaise (1992) a été menée dans le but de mesurer l'incidence de l'apparition d'éclampsie et la morbidité associée. Ainsi, l'éclampsie prématurée ou antepartum est à l'origine de complications maternelles, de fœtus de petite taille et de taux élevés de mortinaissance.(79)

6. Prise en charge

L'éclampsie est une urgence médicale qui nécessite une prise en charge immédiate afin de prévenir la mortalité maternelle et fœtale.

L'administration de sulfate de magnésium constitue le traitement de première intention en cas d'éclampsie et permet le contrôle de la survenue des crises tonico-cloniques. Il est recommandé d'administrer une dose de charge de 4 à 6 mg, et de poursuivre ce traitement dans les 24 heures suivant la dernière crise de la patiente, avec une dose d'entretien de 2g/h. Le sulfate de magnésium peut être à l'origine d'une toxicité et d'une paralysie respiratoire, d'une dépression du SNC ou encore d'un arrêt cardiaque ; c'est pourquoi une surveillance stricte est nécessaire. En cas d'absence d'efficacité du sulfate de magnésium, il est possible d'administrer en seconde intention des benzodiazépines.

Le traitement d'une crise d'éclampsie comprendra également des soins de soutien pour prévenir les blessures maternelles graves et la promotion de l'accouchement. En effet, en cas de crise d'éclampsie, l'accouchement doit être programmé dans les plus brefs délais. En fonction de la gravité de la situation et du terme de la grossesse, un délai de 48 heures peut être mis en place afin d'administrer des corticostéroïdes dans le but de permettre la maturation des différents organes chez le fœtus.

Une surveillance étroite de la pression artérielle chez la mère, après l'accouchement est de rigueur car le risque d'une crise d'éclampsie est élevé dans les 48 heures suivant la naissance du fœtus. C'est pourquoi l'administration de sulfate de magnésium peut être poursuivie jusqu'à 24 heures après l'accouchement.

II. HELLP syndrome

1. Définition et physiopathologie

Le HELLP Syndrome (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count*) se définit par l'association d'une hémolyse, d'une augmentation des enzymes hépatiques et d'une thrombopénie. Il s'agit d'une forme sévère de la PE qui apparaît au cours du deuxième ou troisième trimestre de la gestation.

Actuellement, il n'existe pas de définition unique concernant les critères de diagnostics biologiques permettant d'établir un HELLP Syndrome. Selon Sibai (80), les femmes enceintes atteintes d'un HELLP Syndrome peuvent présenter divers symptômes comme des malaises, des douleurs épigastriques au niveau de l'hypochondre droit, des nausées et vomissements. L'HTA et la protéinurie ne sont pas systématiquement présentes. Cependant, les critères de diagnostic les plus retrouvés dans la littérature correspondent à un taux de plaquettes inférieur à $100\,000/\text{mm}^3$ associé à une concentration en ASAT supérieure à 70 UI/L, et une hémolyse établie selon deux méthodes : soit par un taux sanguin en LDH de plus de 600UI/L et la présence de schizocytes, soit par une concentration en bilirubine sérique supérieure à 12mg/L. Néanmoins, il existe des formes de HELLP Syndrome incomplètes qui sont toutefois responsables de complications materno-fœtales graves telles que des crises d'éclampsie, des hématomes rétro-placentaires, des ischémies cérébrales, une détresse néonatale, un RCIU.

Les mécanismes à l'origine du HELLP Syndrome ne sont pas clairement élucidés. La physiopathologie est en lien avec celle de la PE. Le HELLP Syndrome est la conséquence d'une anomalie d'invasion du trophoblaste et correspond à une microangiopathie gravidique disséminée causée par l'ischémie placentaire. Les dépôts de fibrine et l'adhésion cellulaire sont responsables d'une hémolyse. On observe également un excès de thromboxane A2 ainsi qu'une activité d'agrégation plaquettaire augmentée induite par le déficit en prostacycline ce qui favorise la

destruction des thrombocytes. De plus, en cas de HELLP Syndrome, les cellules endothéliales libèrent des multimères de von Willebrand qui accélèrent la destruction des thrombocytes. (81) L'atteinte hépatique retrouvée pourrait être la conséquence de dépôt de fibrine qui obstruent les sinusoides des cellules hépatiques. Ce phénomène mène ensuite à la nécrose du tissu hépatique ainsi qu'à la cytolyse, des hémorragies et des thromboses au niveau du foie, provoquant des douleurs épigastriques. (82)

2. Facteurs de risques

Les facteurs de risques sont semblables à ceux de la PE car le HELLP Syndrome est l'une de ses complications. Parmi les facteurs de risques, nous retrouvons :

- L'obésité
- La maladie rénale
- Le diabète
- L'HTA préexistante
- Un âge maternel > 35 ans
- Une origine ethnique afro-américaine
- Des antécédents de PE

3. Les risques pour la mère et le fœtus

Les complications maternelles sont fonctions des atteintes hémorragiques d'ordre cérébro-méningées ou hépatiques. Les complications associées au HELLP Syndrome incluent les risques de : rupture hépatique, insuffisance rénale aiguë, œdème pulmonaire, hémorragies, décollement placentaire, AVC, décès maternel et fœtal. La prise en charge en urgence de ce trouble est l'interruption de grossesse avec ablation placentaire. Ainsi, les risques encourus par le fœtus dépendent du degré de prématurité. (83)

4. Diagnostic

Le HELLP Syndrome est très souvent diagnostiqué au cours de la surveillance d'une PE sévère déjà établie. Cette anomalie est en faveur d'un mauvais pronostic et doit être prise en charge dans les plus brefs délais. Les signes cliniques couramment rencontrés sont des douleurs épigastriques en barre au niveau de l'hypochondre droit, une protéinurie, une HTA, des nausées et vomissement, l'apparition d'œdème, une prise de poids. (84) L'hématome sous-capsulaire hépatique est responsable des douleurs épigastriques et peut être détecté par des techniques d'imagerie comme l'échographie, la tomodensitométrie (TDM) , l'échographie Doppler qui montre dans ce cas une augmentation de la mesure de l'index de pulsatilité de l'artère hépatique.(85) (86) La rupture d'un hématome hépatique représente une urgence chirurgicale pouvant nécessiter une embolisation des artères hépatiques, une hépatectomie voire une transplantation hépatique. (87)

D'autres symptômes en faveur d'un HELLP Syndrome, mais non présents de manière systématique, ont été rapportés dans la littérature : hypoglycémie, hyponatrémie, hémorragie digestive, hémopéritoine, hémorragie méningée, hémorragies de la délivrance, embolie pulmonaire, AVC, insuffisance rénale aiguë, hématome rétroplacentaire. (88)

La biologie est l'un des éléments clés pour déterminer un HELLP Syndrome. Trois éléments sont essentiels au diagnostic, à savoir : la thrombocytopénie, la cytolyse hépatique et l'hémolyse. De ce fait un bilan hépatique sera réalisé pour mettre en évidence une cytolyse hépatique : ASAT > 70UI/L, une élévation de l'activité sérique de la GGT qui est un marqueur de l'atteinte hépatique. L'hémolyse est démontrée par la réalisation d'une NFS ayant pour caractéristique une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite ; une hausse de la bilirubine et de la concentration en LDH, un taux d'haptoglobine < 0,4g/L, la présence d'une hémoglobinurie. Un frottis sanguin permettra de mettre en évidence une hémolyse avec l'observation de réticulocytes, de schizocytes et de globules rouges anormaux. (89)

5. Prise en charge

Une fois la pathologie diagnostiquée, la mère doit être prise en charge dans une unité de réanimation maternelle et néonatale. En fonction du tableau clinique retrouvé, différents traitements peuvent être utilisés.

En cas d'HTA avec une PAS de plus de 150 mmHg ou de PAD supérieure à 105 mmHg, des antihypertenseurs tels que la nicardipine ou le labétalol sont administrés.

Si l'accouchement doit être programmé, une corticothérapie anténatale peut être utilisée afin de permettre la maturation pulmonaire du fœtus. Une étude prospective, randomisée a permis d'établir que la dexaméthasone administrée par voie IV semble plus efficace que la bétaméthasone injectée par voie IM dans le traitement des patientes atteintes d'un HELLP Syndrome. (90)

Si la thrombopénie est inférieure à 50 000 /mm³, plus ou moins associée à un risque hémorragique ou un saignement actif, une transfusion de plaquette peut s'avérer nécessaire. L'équipe de soins peut avoir recourt à la transfusion de culot globulaire si une anémie grave est constatée, et en cas de coagulopathie, du plasma frais congelé ou du fibrinogène peut être administré. Selon les signes cliniques constatés (chiffres tensionnels élevés, céphalées invalidantes, confusion, hyperréflexie ostéotendineuse), du sulfate de magnésium est proposé. (83)

D'un point de vue obstétrical, la prise en charge repose sur l'interruption de grossesse, en particulier si la patiente présente :

- Des signes de souffrance fœtale importante avec anomalie du rythme cardiaque
- Une thrombopénie < 50 000 /mm³
- Des signes de CIVD
- Un hématome rétroplacentaire ou sous-capsulaire. (91)

III. Hypertension artérielle

1. Définition

L'HTA se détermine par une augmentation persistante des pressions sanguines artérielles systolique et diastolique. Par définition, on parle d'HTA chez l'adulte, pour des valeurs de pression artérielle systolique supérieures ou égales à 140 mmHg et/ou des valeurs de pression artérielle diastolique supérieures ou égales à 90 mmHg, à deux reprises.

Il existe des variations de pression artérielle tout au long de la vie. La PA augmente de manière physiologique avec les années et est habituellement plus basse chez une femme que chez un homme du même âge. Ce trouble peut apparaître également à la suite d'une maladie rénale, d'un trouble endocrinien, d'antécédents familiaux, ou pendant la gestation.

Dès le début de la grossesse, des modifications hormonales et hémodynamiques sont observées. Les déterminants d'une adaptation cardiovasculaire de la femme enceinte sont l'hypervolémie et la vasodilatation artérielle précoce à l'origine d'une augmentation du débit cardiaque. Durant le premier trimestre de grossesse la PA diminue puis remonte ensuite lors des six derniers mois de gestation pour atteindre les valeurs normales chez l'adulte. Ainsi, on parle d'hypertension artérielle chez la femme enceinte pour des valeurs de PA systolique et diastolique supérieures ou égales à 140 et 90 mmHg.

Lors d'une gestation normale, on retrouve une résistance vasculaire à l'angiotensine II et à la noradrénaline ainsi que la production de vasodilatateurs par les cellules endothéliales à l'origine une baisse des résistances vasculaires périphériques. On peut également constater l'activation du système rénine angiotensine aldostérone qui sollicite la vasodilatation des artères maternelles et l'augmentation des concentrations en aldostérone et en œstrogène. (3)

2. Classification

Selon l'*American Collège of Cardiology* (ACC) et l'*American Heart Association* (AHA), nous retrouvons deux types d'HTA pendant la grossesse : l'HTA chronique et l'HTA gestationnelle. (92)

L'HTA gestationnelle apparaît après la 20^{ème} semaine de grossesse et prend fin 6 semaines après l'accouchement. Il n'y a pas de protéinurie détectée et les valeurs de tension artérielle mesurées sont augmentées de 30 mmHg ou plus pour la PAS et de 15 mmHg ou plus pour la PAD, par rapport aux chiffres obtenus avant 20 semaines de gestation.

L'HTA chronique peut être présente avant la grossesse ou apparaître avant la 20^{ème} semaine de gestation. Elle est en lien avec la hausse de l'obésité et du diabète à travers le monde. Elle se caractérise par une absence de protéinurie et des pressions artérielles systoliques et diastoliques, respectivement supérieures ou égales à 140 / 90 mmHg. L'HTA peut être présente avant la grossesse mais ignorée de la mère. Cependant, les différents contrôles médicaux, pendant la gestation, permettent un suivi plus rigoureux et peuvent s'avérer être un bon moyen de détection de problèmes de santé.

Parmi cette classification, nous identifions au cours de la grossesse, 4 troubles hypertenseurs décrits dans le tableau suivant. (93)

Tableau IV : Classification de l'hypertension artérielle durant la grossesse (93)

Type	Début	Critères	Protéinurie
Hypertension chronique	Avant la grossesse ou avant 20 semaines de grossesse	PAS > 140 mmHg Ou PAD > 90 mmHg	Non
PE compliquant une HTA chronique	Avant la grossesse ou avant 20 semaines de grossesse	Augmentation PAS > 30 mmHg ou augmentation PAD > 15 mmHg ou PAM > 20 mmHg	Oui (≥ 300 mg/24h)
HTA gestationnelle	Après 20 semaines de grossesse	Augmentation PAS > 30 mmHg ou augmentation PAD > 15 mmHg	Non
PE / éclampsie	Après 20 semaines de grossesse	Augmentation PAS > 30 mmHg ou augmentation PAD > 15 mmHg éclampsie : avec convulsions	Oui (≥ 300 mg/24h)

3. Quel lien avec la prééclampsie ?

L'origine de l'HTA est difficile à établir et est souvent liée à différentes étiologies dont la génétique ou encore l'hygiène de vie font partie.

Chez la femme enceinte, l'activité hémodynamique est modifiée, influencée en parti, par sa posture. L'utérus gravidique comprime les veines iliaques en position assise et la veine cave en position décubitus dorsale, ce qui impacte la PA. (3)

Il existe différentes causes à l'origine d'une HTA pendant la gestation. La hausse des résistances vasculaires chez la mère, est influencée par une diminution du volume intravasculaire, de la pression oncotique, du débit cardiaque et par l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux. L'HTA peut également être concomitante à une insuffisance placentaire secondaire ou encore à un défaut de mise en place des artères spiralées. Au cours d'une insuffisance placentaire, on remarque un dysfonctionnement de l'endothélium systémique. En réponse à cette modification, le placenta libère des substances vasoactives à l'origine d'une augmentation des résistances vasculaires. Cela est accentué par la diminution du volume circulant qui entraîne un défaut de perfusion du placenta. L'ischémie utéro-placentaire ainsi que la coagulation intravasculaire pourraient expliquer la survenue d'HTA pendant la gestation. La coagulation intravasculaire est mise en évidence par une thrombopénie, une diminution des concentrations plasmatiques en magnésium et en fibrinogène ainsi qu'une élévation des produits de dégradation du fibrinogène présents dans le sang maternel. Ce phénomène a pour conséquence des troubles de la vascularisation placentaire marqués par une hypovolémie. (93)

4. Diagnostic

a. Mesure de la tension artérielle

La prise de mesure de la pression artérielle au cours de la grossesse est réalisée en position assise ou décubitus latéral gauche, avec un brassard adapté au bras de la patiente, placé au niveau du cœur, en utilisant la méthode de KOROTKOFF. (93) Les sphygmomanomètres à mercure sont toujours une référence en matière de mesure de la tension artérielle. En effet, ce sont des dispositifs validés par les protocoles scientifiques. Les appareils automatiques quant à eux, sous enregistrent la véritable tension artérielle et ne sont pas fiables en cas de PE sévère.

b. Analyses biologiques

Le diagnostic établi par les techniques de laboratoire permet un suivi tout au long de la grossesse. Chez une patiente hypertendue, on effectuera une analyse d'urine, une NFS, un dosage des enzymes hépatiques, une mesure du taux de créatinine sérique, un dosage de l'acide urique sérique. Toutes les femmes enceintes doivent effectuer une protéinurie en début de gestation afin de détecter une maladie rénale préexistante et un deuxième dosage sera réalisé dans la seconde partie de la grossesse, dans le but de détecter une éventuelle PE. Si le test à la bandelette est positif, des examens complémentaires sont réalisés : dosage de l'albumine sérique, rapport des concentrations albumine/créatinine, échographie des glandes surrénales, dosage fractionné de métanéphrine, échographie Doppler des artères utérines, rapport sFlt-1/PIGF.

5. Prise en charge

La prise en charge de l'HTA chez la femme enceinte est fonction de l'âge de la mère, des chiffres tensionnels mesurés, des risques maternels et fœtaux encourus.

a. Prise en charge non pharmacologique

L'activité physique peut être poursuivie avec prudence afin de limiter la prise de poids et les complications qui en dépendent. Une alimentation équilibrée est conseillée mais une restriction sodée n'est pas recommandée. (41)

b. Prise en charge pharmacologique

Une récente étude a été publiée en avril 2022 au sujet du traitement de l'HTA gravidique modérée. Un essai ouvert, multicentrique et randomisé, mené aux Etats-Unis a permis de montrer les bénéfices et l'innocuité de l'utilisation de certains traitements antihypertenseurs au cours de la gestation. L'expérience a inclus 2408 femmes enceintes, avec des grossesses non gémellaires, avant leur 23^{ème} semaine de gestation, atteintes d'HTA modérée chronique avec une tension artérielle de 160/90mmHg. L'objectif a été de leur administrer un traitement médicamenteux afin d'obtenir une PA inférieure à 140/90 mmHg. Le groupe ayant reçu un traitement antihypertenseur a présenté une diminution du taux de survenue d'éclampsies sévères et d'accouchements prématurés. Les molécules antihypertensives utilisées en monothérapie sont le labétalol et la nifédipine (3) (93)

IV. Autres complications

1. Néphropathie

Le rein est l'un des organes impliqués dans la régulation de la pression artérielle et joue un rôle prépondérant dans les modifications physiologiques de la gestation. Durant la grossesse a lieu une adaptation rénale maternelle caractérisée par une augmentation progressive du débit sanguin rénal et une élévation du DFG. Une diminution de la fraction filtrée est également observée, associée à une hausse du débit plasmatique rénal. Le DFG revient à la normale quelques mois après l'accouchement grâce à la récupération de la capacité de filtration rénale. Le SRAA influence également la fonction rénale chez la femme enceinte. En effet, la grossesse implique une augmentation du débit cardiaque et du volume plasmatique, accompagnée d'une baisse de la pression artérielle et des résistances vasculaires périphériques. Pour combler ses modifications, l'organisme va répondre en favorisant la sécrétion de rénine et d'angiotensine à l'origine d'une hausse de la libération d'aldostérone augmentant donc les pressions artérielles. Cependant, dans une situation de toxémie gravidique, on observe des taux inchangés ou diminués de rénine, angiotensine et aldostérone ainsi qu'une diminution du volume plasmatique. (94)

L'insuffisance rénale et la PE entretiennent donc une relation étroite puisque la présence d'une maladie rénale peut favoriser la survenue de toxémie gravidique au cours de la grossesse, et la PE peut elle aussi amplifier le développement d'une néphropathie. Les femmes enceintes avec un DFG diminué avant la grossesse sont plus à risque de développer des troubles hypertenseurs gestationnels. La toxémie gravidique est liée à un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire qui pourrait influencer le système rénine-angiotensine-aldostérone et ainsi provoquer une HTA. La PE pourrait altérer les glomérules via l'apparition de lésion rénale, en particulier de l'endothélium des vaisseaux irriguant le néphron, engendrant la perte de podocytes. (95) Selon une étude cas témoins, publiée en 2007 par Garovic *et al* (96), l'excrétion de podocytes dans les urines semble être un marqueur très sensible et spécifique de la PE. La podocyturie contribuerait au développement de la protéinurie dans la PE. Il a également été constaté une diminution de la néphrine, qui est une protéine jouant un rôle dans la filtration du rein, ainsi que du VEGF et une hausse de l'endothéline, impliquée dans les altérations des cellules endothéliales, ce qui induit une perte des fenestrations des capillaires rénaux, menant ainsi à la perte de protéines dans les

urines. Selon Sugimoto *et al* (97), le VEGF aurait un rôle à jouer dans la perméabilité capillaire des glomérules des reins puisqu'il permet le maintien des cellules endothéliales. Une expérience publiée en 2003, a révélé que l'administration d'anticorps anti-VEGF et sFlt-1 peut induire un détachement et une hypertrophie de l'endothélium vasculaire, menant ensuite à une diminution de la sécrétion de néphrine. Cette étude suggère que le manque de VEGF contribue à la survenue d'une protéinurie. Par ailleurs, le récepteur soluble sFlt-1 se fixerait davantage au tissu rénal chez la femme enceinte atteinte de toxémie gravidique. Ceci aboutit à l'altération de l'endothélium rénal à l'origine de l'insuffisance rénale. (98) Une expérimentation a également conclu que les patientes atteintes de toxémie gravidique développent des anticorps stimulant le récepteur de l'angiotensine I à l'origine de lésion vasculaire. (96).

L'insuffisance rénale sous-jacente présente un risque lors d'une grossesse et favorise le développement de toxémie gravidique. Le risque de PE chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale avant la grossesse, s'élève à 30%. Il a été rapporté dans la littérature que les femmes ayant eu une transplantation rénale sont également plus à risque de développer une PE et ont 4 fois plus de risque de développer une insuffisance rénale terminale dans les dix années suivant leur grossesse. (96)

L'évaluation de la fonction rénale au cours de la grossesse repose sur la mesure de la créatinine sérique et de la clairance de la créatinine mesurée sur une collecte d'urines sur 24 heures. Le diagnostic de la PE repose en partie sur la présence d'une concentration en protéine urinaire supérieure à 300mg/24h ou pour des valeurs de créatinine supérieure à 90 mmol/L associées ou non, à une oligurie. Néanmoins, il est important de rappeler que la présence d'une protéinurie n'est pas systématique en cas de PE.

L'IRA fait partie des complications de la toxémie gravidique. Cette manifestation rare, fait suite au développement de troubles tels que le HELLP Syndrome, une CIVD ou encore des troubles de l'hémostase. L'IRA peut donner lieu à une nécrose tubulaire, à un œdème pulmonaire, et alourdit le pronostic maternel. Toutefois, la récupération de la fonction rénale semble complète dans la majorité des cas. Il subsiste un doute quant à l'origine de l'atteinte rénale dans le cadre de la toxémie gravidique : soit la néphropathie était déjà présente avant la grossesse et cela a favorisé l'installation de troubles hypertenseurs gestationnels, ou alors la PE engendre une IRA pouvant

persister dans la vie future de la patiente. Dans ce contexte, il existe une augmentation du risque d'être dialysé. (3)

L'hypovolémie occasionnée par l'IRA peut être compensée par l'administration de solutions cristalloïdes. Les autres options de prise en charge restent limitées car l'utilisation de dopamine ne corrige pas la fonction rénale. Dans une situation d'IRA accompagnée d'une surcharge pulmonaire il est possible d'avoir recourt aux diurétiques. Néanmoins, il est important de préciser que leur utilisation n'est pas recommandée en première intention dans la prise en charge de la PE sévère. Le risque de l'utilisation des diurétiques est d'accentuer l'hypovolémie influençant ainsi le débit sanguin au niveau de l'unité foeto-placentaire. (3) Une enquête menée en 2005 par Ascarelli *et al* (99), a constaté que l'utilisation de furosémide en post-partum chez les patientes souffrantes de PE sévère, contribue à la récupération et permet l'obtention plus rapide de PA normales, raccourcit le temps d'hospitalisation, diminue les complications post-partum et le recourt à un traitement antihypertenseur.

2. Complications pulmonaires

Les modifications cardiovasculaires et hémodynamiques observées au cours d'une grossesse prééclampsique sont fonction du stade et de la gravité de la pathologie. Il a été remarqué que chez les femmes présentant une toxémie gravidique, la PA mesurée en début de grossesse reste dans les valeurs normales, mais se trouve augmentée par rapport à une gestation normale. En cas de PE, le volume circulatoire est diminué de 600 à 800 mL par rapport à une gestation sans complication. (100) Les lésions endothéliales rencontrées dans la toxémie gravidique accentuent la perméabilité capillaire et la pression oncotique diminue proportionnellement à la sévérité de la PE. Ce phénomène contribue aux mouvements de flux liquidiens du milieu intravasculaire vers le secteur interstitiel à l'origine d'œdème des voies respiratoires. L'œdème pulmonaire aigu est également une manifestation potentielle de la PE, pouvant survenir avant, pendant ou après l'accouchement. Le traitement de l'œdème aigu du poumon chez une femme prééclampsique est symptomatique et comprend l'administration d'agents vasodilatateurs et de diurétiques, la mise en place d'une ventilation artificielle peut également être de rigueur. La surveillance échographique de l'état hémodynamique peut être utile dans ces circonstances. Il a été rapporté que

20% des œdèmes pulmonaires se manifestant durant la gestation sont imputables à la toxémie gravidique. Le risque pour les cas les plus sévères est la détresse respiratoire. (3)

Nous l'avons déjà évoqué : en cas de PE, l'accouchement reste la seule option pour mettre fin à la pathologie. Cependant, en fonction de l'âge gestationnel, des complications peuvent survenir si le fœtus est né prématurément. C'est pourquoi il est possible d'utiliser des traitements dont l'objectif est de limiter les complications pulmonaires. L'utilisation d'un traitement antihypertenseur est suggérée pour des PA élevées lorsque la PAD est supérieure ou égale à 110 mmHg et/ou la PAS supérieure ou égale à 160 mmHg. L'utilisation d'un traitement antihypertenseur fait l'objet de controverse et le choix de la thérapeutique est en particulier basé sur l'expérience du praticien.

Les molécules antihypertensives diminuent le risque de nombreuses complications maternelles comme l'éclampsie, l'hématome hépatique, l'œdème pulmonaire. Néanmoins, cette stratégie peut être nocive pour le fœtus car cela réduit la perfusion placentaire ce qui peut mener à une RCIU, en particulier en cas de traitement prolongé.

Dans les situations où la correction de la baisse de la volémie semble indispensable, le remplissage vasculaire peut être employé. Cependant cette stratégie dépend de la balance bénéfique / risque et est décidée par l'équipe de soin au cas par cas. (3)

3. Hématome rétroplacentaire

L'HRP (hématome rétroplacentaire) se définit par un décollement prématuré, partiel ou total, du placenta dans l'utérus, initialement bien implanté (figure 8). Un hématome se forme entre le tissu basal placentaire et la caduque maternelle pouvant engendrer des anomalies d'échanges de l'unité foeto-placentaire. Ce phénomène survient en général après 20 semaines de grossesse et est considéré comme une urgence obstétricale.

L'HRP augmente le risque de morbi-mortalité materno-fœtale et représente, avec la prématurité, une cause de mort périnatale importante chez les patientes prééclampsiques. La gravité de ce trouble dépend du degré de décollement du placenta. La toxémie gravidique constitue l'un des facteurs de risques de l'HRP.(101)

Actuellement, la physiopathologie à l'origine de l'HRP n'est pas totalement comprise. Cependant, il semble exister un lien entre la PE et l'HRP qui serait basé sur l'ischémie utéroplacentaire. L'étude cas témoin élaborée par Parker *et al* (2015) (102) a permis d'observer l'association entre le décollement placentaire et le risque de PE lors d'une prochaine grossesse. L'utilisation de données issues de naissances en Finlande entre 1996 et 2010 ont été utilisées. L'étude a conclu que le risque de développer une PE est multiplié par 2 lorsque qu'un décollement placentaire a eu lieu au cours d'une grossesse précédente. Par ailleurs, des antécédents de PE augmenteraient le risque de survenue d'HRP. En revanche, il a également été constaté que si l'HRP apparaît à proximité du terme, il n'est pas lié à la toxémie gravidique. Naruse *et al* (2021) (103) ont analysé une cohorte rétrospective d'une base de données japonaise, identifiant une incidence plus élevée de décollement placentaire chez les femmes atteintes de PE sévère lorsqu'elles étaient admises à moins de 34 semaines d'âge gestationnel.

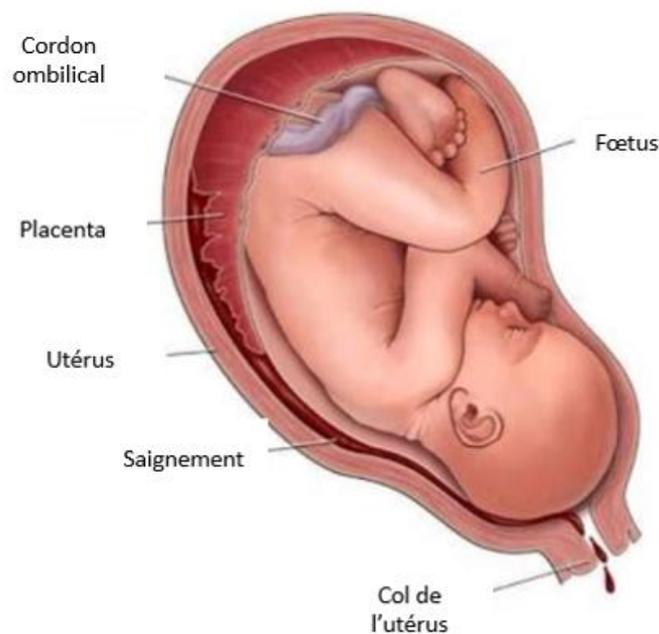


Figure 8 : Représentation d'un hématomate rétroplacentaire au niveau de l'utérus lors d'une grossesse (104)

4. Hémostase

Les formes sévères de la PE semblent liées à la survenue de coagulopathie comme en témoigne la hausse de la formation de fibrine, de l'activation du système fibrinolytique accompagné d'une augmentation de l'activation plaquettaire et une thrombocytopénie.

Les tests utilisés pour diagnostiquer une CIVD chez un patient lambda ne peuvent pas être utilisés pour les patientes prééclamptiques car les valeurs obtenues sont limitées. Dans cette situation, il est plutôt préconisé de doser l'antithrombine III, le complexe thrombine-antithrombine III, les D-dimères, le rapport antigène / activité du facteur VIII ainsi que la β -thromboglobuline. (105)

Les troubles de l'hémostase seraient la conséquence des lésions endothéliales retrouvées dans la toxémie gravidique. En effet, une réaction inflammatoire au niveau vasculaire pourrait être à l'origine d'endothéliopathie impliquée dans la PE. Ce phénomène est marqué par l'activation des leucocytes, des hématies, des thrombocytes, du complément et de la coagulation. En cas de toxémie gravidique sévère, l'activation de l'hémostase peut aboutir à une hypercoagulation. Dans ce cas, une compensation va se mettre en place grâce à l'activation endothéliale et thrombocytaire accompagnée d'un excès de thrombine. Néanmoins, la fonctionnalité de ces inhibiteurs de la coagulation ne perdure pas, ce qui laisse place à la formation de microthromboses formées au niveau placentaire et maternel. A ce stade, nous parlons de CIVD chronique pouvant aboutir à des hémorragies.

Les troubles de l'hémostase observés au cours d'une toxémie gravidique sont une augmentation du taux plasmatique de fibronectine ainsi que du facteur von Willebrand et du ratio antigène libre / fraction VIII coagulante témoignant de l'activation de l'endothélium qui induit la stimulation des plaquettes. Chez les femmes enceintes prééclamptiques, il existerait une réponse inflammatoire systémique définie par : une hausse de la protéine C réactive dans le plasma, une élévation des concentrations de cytokines inflammatoires et des débris placentaires relargués dans la circulation maternelle. Par ailleurs, la thrombopénie est l'une des altérations de l'hémostase les plus rencontrées en cas de PE. L'activation des thrombocytes peut apparaître précocement, avant même les premiers symptômes, et est corrélée aux formes sévères de la pathologie. Un excès de production de thrombine est également l'une

des caractéristiques des perturbations de l'hémostase constatées. Cela pourrait s'expliquer par la présence des phospholipides à la surface des globules rouges des patientes prééclampsiques qui seraient davantage exprimés. De plus, le manque de souplesse et de déformation des hématies favorise la viscosité sanguine et l'hémoconcentration. Les microthromboses engendrent la cytolysse observée dans le HELLP Syndrome et contribuent à la formation de territoires ischémiques au niveau cérébral au cours d'une éclampsie ; provoquent également des infarctus placentaires et sont impliqués dans le développement du RCIU et des atteintes rénales causées par des dépôts de fibrine au niveau glomérulaire. (3)

5. Et après la grossesse ?

Différents pronostics peuvent subsister après l'accouchement. Une tension artérielle post partum élevée peut perdurer. L'HTA sera fréquente durant la première semaine qui suit l'accouchement. On évite l'administration de méthildopa car il y a un risque de dépression du post-partum. L'HTA est compatible avec l'allaitement mais il faut être vigilant et en parler avec son médecin car les molécules antihypertensives sont éliminées dans le lait maternel.

La mère doit également être avertie que si elle désire une grossesse ultérieure, il existe une augmentation du risque de récurrence de PE pendant cette grossesse ultérieure.

Des expériences ont également mis en avant que la mère a plus de risque de développer des maladies cardiovasculaires dans sa vie future. Les femmes souffrant de PE durant leur grossesse sont à risque accru de présenter par la suite une HTA chronique, un AVC, une cardiopathie ischémique. (41)

Partie 3 : Prise en charge non médicamenteuse de la prééclampsie

En fonction de la sévérité de la maladie, la prise en charge de la PE repose sur l'hospitalisation de la patiente. Dans une situation de PE sévère, la patiente est admise à l'hôpital, pour une surveillance rapprochée, généralement jusqu'à la naissance de l'enfant. Alors qu'en cas de toxémie gravidique modérée, un retour à la maison associé à une surveillance ambulatoire peut être envisagé. L'accouchement avec ablation placentaire est le seul moyen de mettre fin à la maladie. La décision de l'accouchement est fonction de divers éléments comme la gravité de la maladie ou encore l'âge gestationnel. (3)

I. Interruption de grossesse

Actuellement, peu de données sont disponibles concernant les critères précis d'interruption médicale de grossesse compliquée d'une PE. La décision d'interrompre la gestation dépend de l'état de santé maternel et fœtal mais également de l'âge gestationnel (Tableau V).

Tableau V : Prise en charge de la PE selon sa sévérité et l'âge gestationnel (106)

	<i>Prééclampsie < 24 SA</i>	<i>Prééclampsie 24 – 34 SA</i>	<i>Prééclampsie 34 – 36 SA</i>	<i>Prééclampsie > 37 SA</i>
Prééclampsie sévère	Interruption de grossesse à discuter	Expectative à discuter	Accouchement	Accouchement
Prééclampsie moyenne	Expectative	Expectative	Expectative	Accouchement

Les informations relatives à ce sujet, reposent sur des études observationnelles ou rétrospectives. Cependant, d'après la littérature scientifique (106) et les avis des praticiens, certains critères d'interruption de grossesse peuvent être établis dans le cadre d'une toxémie gravidique sévère. Ces caractéristiques peuvent être groupées en deux catégories comme indiqué dans le tableau VI.

Tableau VI : Indications relatives à l'arrêt de la gestation dans le cadre d'une PE sévère (106)

Critères maternels	Critères fœtaux
<ul style="list-style-type: none"> - HTA sévère non contrôlée - Éclampsie ou des symptômes persistants d'éclampsie tels que des troubles visuels et céphalées intenses - OAP - HRP - Oligurie (< 100mL / 24 heures) persistant malgré un remplissage vasculaire - Douleurs épigastriques persistantes - HELLP Syndrome - Insuffisance rénale d'apparition récente - Durée de gestation < à 24 SA - Créatinine > 120 µmol/L de novo 	<ul style="list-style-type: none"> - Décélérations prolongées ou variables sévères du rythme cardiaque fœtal - Variabilité à court terme < 3ms, contrôlée - Score de Manning ≤ à 4 à deux reprises - Oligohydramnios sévère - Poids fœtal estimé inférieur au cinquième percentile au-delà de la 32^{ème} SA - Flux diastolique de l'artère ombilicale inversé au-delà de la 32^{ème} SA.

Une fois la 36^{ème} SA et dans une situation de PE non sévère, une interruption de grossesse peut être envisagée. En dessous de 24 SA, l'arrêt de la grossesse est compliqué à mettre en place en raison du risque élevé d'atteintes neurologiques fœtales et de décès néonatal. Par ailleurs, la prolongation de la gestation peut s'avérer néfaste pour la mère qui encourt davantage de complications telles que l'éclampsie, le HELLP Syndrome ou l'HRP. (41) (107)

L'étude rétrospective de Budden *et al* (2006), repose sur l'observation du pronostic maternel et périnatal chez les mères atteintes de PE à moins de 25 SA, dans le cadre d'une prise en charge conservatrice. Ainsi, dans une situation de PE modérée à moins de 24 SA, la prolongation de la gestation est possible, mais en cas de toxémie gravidique sévère à moins de 24 SA, l'expectative n'est pas recommandée, il s'agirait plutôt de programmer l'accouchement. L'expectative dépend donc de la sévérité de la pathologie, notamment pour un âge gestationnel compris entre 24 et 32 SA. Cette décision permet de prolonger la grossesse de 7 à 10 jours, ce qui diminue les risques maternels et fœtaux. (108)

En résumé, en cas de PE sévère la prise en charge se fait au cas par cas, même si l'interruption de grossesse reste l'une des options les plus envisagées. Dans le cadre d'une toxémie gravidique modérée et pour un âge gestationnel inférieur à 37 SA, il est recommandé de prolonger la grossesse, avec l'instauration d'une surveillance maternelle et fœtale accrue.

II. L'accouchement

Pour mettre fin à la maladie, le seul moyen est l'accouchement avec ablation placentaire. Toutefois il peut être réalisé, une fois que la mère est stabilisée, en particulier en cas de PE sévère ou d'éclampsie.

Dans une situation où le travail est actif, les membranes rompues, et le col de l'utérus favorable, il est possible d'envisager l'accouchement par voie basse. Dans ces circonstances, la mise en place d'une perfusion intraveineuse d'ocytocine est suggérée afin d'accélérer le travail. En revanche si l'accouchement spontané et si le col de l'utérus ne sont pas propices à une naissance par voie naturelle, une césarienne est proposée.

D'après le Collège National des Obstétriciens et Gynécologues de France (CNOGF) (2020), en raison du manque de bénéfice, il n'est pas recommandé d'avoir recours, de manière systématique à la césarienne dans une PE sévère.

Une étude rétrospective a été menée afin d'établir le mode d'accouchement le plus favorable chez les patientes présentant une PE, entre la 37^{ème} et la 41^{ème} semaine de gestation. Les données utilisées ont été recueillies entre 2003 et 2011 et montrent que le mode d'accouchement le plus fréquent chez les patientes atteintes de PE est la césarienne. (109)

L'étude rétrospective d'Alexander *et al* (1999), a comparé les effets engendrés par l'induction du travail avec ceux de l'accouchement réalisé par césarienne sans travail sur les résultats périnataux lors de gestations compliquées de PE sévère, associées à un faible poids à la naissance. Il a été conclu qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes puisque les issues néonatales comme le syndrome de détresse respiratoire, les hémorragies intraventriculaires de grade 3 ou 4, la septicémie, les convulsions ou encore la mort néonatale étaient similaires. Ainsi, la provocation du travail ne semble pas être nocif pour le nourrisson. (111)

III. Surveillance renforcée

Si la PE ne présente pas de signes sévères et survient avant 37 SA, un traitement ambulatoire est possible, il comprend une activité modifiée (repos modifié), des mesures de la pression artérielle, une surveillance biologique, un examen de réactivité fœtale et des consultations médicales au moins une fois par semaine. En revanche, dans une situation de PE sévère associée à des signes de gravité, la patiente sera hospitalisée et mise sous surveillance multidisciplinaire dans un service adapté permettant un monitoring permanent, de la mère et du fœtus. (110)

Les patientes ambulatoires sont habituellement évaluées au moins une fois par semaine pour rechercher des signes de convulsions, des symptômes d'une PE sévère et de saignements vaginaux. La PA, les réflexes ostéotendineux et le rythme cardiaque fœtal (avec analyse de la réactivité fœtale et un profil biophysique) sont également surveillés. La numération des plaquettes, la créatininémie et les enzymes hépatiques sériques sont fréquemment évaluées jusqu'à ce que ces paramètres soient stables.

Concernant le repos et l'activité physique, aucune étude à ce jour ne montre les effets bénéfiques ou néfastes du repos et/ou de l'activité physique dans la survenue de la toxémie gravidique. (3) (112)

IV. Mesure de la tension artérielle

L'HTA durant la grossesse impacte la santé maternelle et fœtale, et peut aboutir à des anomalies de croissance fœtal intra-utérine. Ainsi, il est important de mener à bien un contrôle étroit de l'évolution de la PA en cas de troubles tensionnels. Cette surveillance est aussi bien valable pour ajuster le traitement antihypertenseur administré que pour contrôler les variations de chiffres tensionnels pouvant indiquer une détérioration de l'état de santé de la patiente et *in fine* du fœtus.

L'une des caractéristiques de la PE est l'obtention de chiffres tensionnels supérieurs à 140/90 mmHg. Le contrôle de la PA est réalisé lors de chaque visite médicale durant la grossesse. Néanmoins, pour éviter le syndrome de la blouse blanche et l'obtention de valeurs tensionnelles altérées liées au stress et aux mauvaises conditions de prise de tension, il est également préconisé aux patientes de prendre leur tension artérielle à domicile avec un appareil adapté.

Une étude a évalué les avantages de la méthode de surveillance de la PA sur 24 heures avec un Holter, chez des patientes hypertendues gravidiques. Cette expertise a mis en évidence que la surveillance sur 24 heures permet d'adapter de manière plus précise le dosage des molécules antihypertensives, comparé à la prise de plusieurs mesures de la PA réparties dans la journée. (113)

V. Nouvelle stratégie

Une nouvelle approche fait actuellement l'objet de recherche à l'hôpital Cochin à Paris. Cette récente stratégie thérapeutique, dans le traitement de la PE, est basée sur une épuration extracorporelle par aphérèse des facteurs angiogénique sFlt-1 libre et PIGF libre. Aujourd'hui, de nombreuses études ont mis en évidence le rôle majeur que joue le récepteur soluble sFlt-1 au sein de la physiopathologie de la PE. Ce récepteur se fixe au VEGF favorisant l'angiogenèse et au PIGF qui a une fonction essentielle dans le développement de l'unité vasculaire foeto-placentaire. En se liant à ces molécules angiogéniques, leurs biodisponibilités diminuent laissant place à des anomalies de placentation. Ainsi, la protéine sFlt-1 représente une cible stratégique dans la recherche et le développement de traitement permettant de lutter contre la PE. Par ailleurs, il existe deux types de récepteur sFlt-1 : soluble et membranaire. Le but de ce projet est de trouver une cible spécifique du récepteur soluble. L'hypothèse serait d'éliminer la molécule non membranaire présente en excès dans le sang maternel. Un système d'aphérèse sur lit fluidisé permettrait l'utilisation de billes magnétiques à la surface desquelles sont disposés des agonistes compétitifs du PIGF avec une capacité de fixation plus forte pour le sFlt-1. Ce processus diminuerait les concentrations circulantes du récepteur soluble tout en favorisant la libération du PIGF déjà fixé avec sFlt-1. (114)

Cependant des études supplémentaires sur l'innocuité de l'aphérèse pendant la grossesse doivent être envisagées car les données actuelles sur le sujet restent peu nombreuses. Pendant la grossesse, l'échange de plasma thérapeutique est un événement peu fréquent et son application repose en grande partie sur l'extrapolation de l'efficacité et de l'innocuité chez une population non enceinte. L'aphérèse est principalement appliquée dans la prise en charge des microangiopathies thrombotiques, des troubles lipidiques et certaines maladies auto-immunes. L'usage de cette thérapeutique au cours de la gestation reste largement empirique et repose sur des rapports de cas individuels en l'absence d'études de haute qualité et de lignes directrices définitives fondées sur des preuves. Selon la littérature, le profil d'innocuité de l'aphérèse pendant la grossesse semble être comparable aux patientes non enceintes. (115)

Partie 4 : Prise en charge médicamenteuse de la prééclampsie

I. Les anticoagulant et antiagrégant plaquettaire

1. Aspirine

L'acide acétylsalicylique est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Cette molécule inhibe, de manière irréversible et dose dépendante, la synthèse du thromboxane A2 secrété par les thrombocytes via le blocage de l'acétylation de la cyclo-oxygénase. (116).

Le placenta et les plaquettes secrètent du thromboxane A2 ayant des propriétés d'agrégation entraînant une vasoconstriction ainsi qu'un remodelage vasculaire. A l'inverse, certaines prostaglandines sont vasodilatatrices comme la prostacycline, antiagrégantes et inhibent le remodelage des vaisseaux.

Au cours d'une PE, on constate une augmentation du taux de thromboxane A2 et une diminution des concentrations de prostaglandines chez la mère. Ce mécanisme favorise l'activation des cellules endothéliales, des plaquettes et des leucocytes (figure 9) ainsi qu'une vasoconstriction engendrant une hausse de la tension artérielle. L'aspirine traverse la barrière placentaire à l'origine d'une diminution du taux de thromboxane A2 chez le fœtus. Cela est réversible 48 à 72 heures après l'arrêt de la prise de la molécule.

Des études ont conclu que l'usage de l'acide acétylsalicylique à de faibles doses pendant la grossesse n'a pas d'effet délétère sur la morbi-mortalité périnatale. (117) (118) Dans une situation de toxémie gravidique, les concentrations sériques en sFlt-1 sont élevées par rapport à une grossesse dépourvue d'anomalie. Or, l'aspirine inhibe l'expression du récepteur soluble en milieu hypoxique. (119) Une méta-analyse a montré que l'utilisation des antiagrégants plaquetitaires, en particulier l'aspirine à faible dose, peut prévenir ou retarder la survenue de PE. Il a été observé que l'administration de ce principe actif implique une diminution du risque relatif : de développer une toxémie gravidique, d'accouchement avant 34 SA et d'avoir une grossesse avec une issue défavorable (120).

Une méta-analyse (121) a rapporté que l'aspirine à faible dose est associée à une réduction significative de la PE et du RCIU quand elle est administrée avant la 16^{ème}

semaine de gestation. Passé ce délai, l'antiagrégant plaquettaire ne semble plus être aussi efficace.

Par ailleurs, il serait conseillé d'administrer l'aspirine en une prise quotidienne au coucher puisqu'il semblerait que la prise au réveil réduit la réactivité plaquettaire qui dépend de la cyclooxygénase 1. (122)

La haute autorité de santé (HAS) recommande l'administration de 75 – 160 mg par jour d'acide acétylsalicylique dans le traitement préventif de la PE. La thérapie est à débiter avant la 16^{ème} SA et peut être poursuivie jusqu'à la 32^{ème} SA (123).

Le schéma suivant (figure 9) illustre l'effet de l'aspirine en cas de PE. Des études en laboratoire basées sur l'utilisation de faible dose d'aspirine (acide acétylsalicylique) ont permis de constater une réduction de l'activation de composants cellulaires dans le sang maternel ainsi que la prévention de la survenue de la PE. En effet, les modifications de placentation induites par la toxémie gravidique favorisent la libération de vésicules extracellulaires entraînent l'activation des leucocytes, des plaquettes et de l'endothélium vasculaire chez la mère.

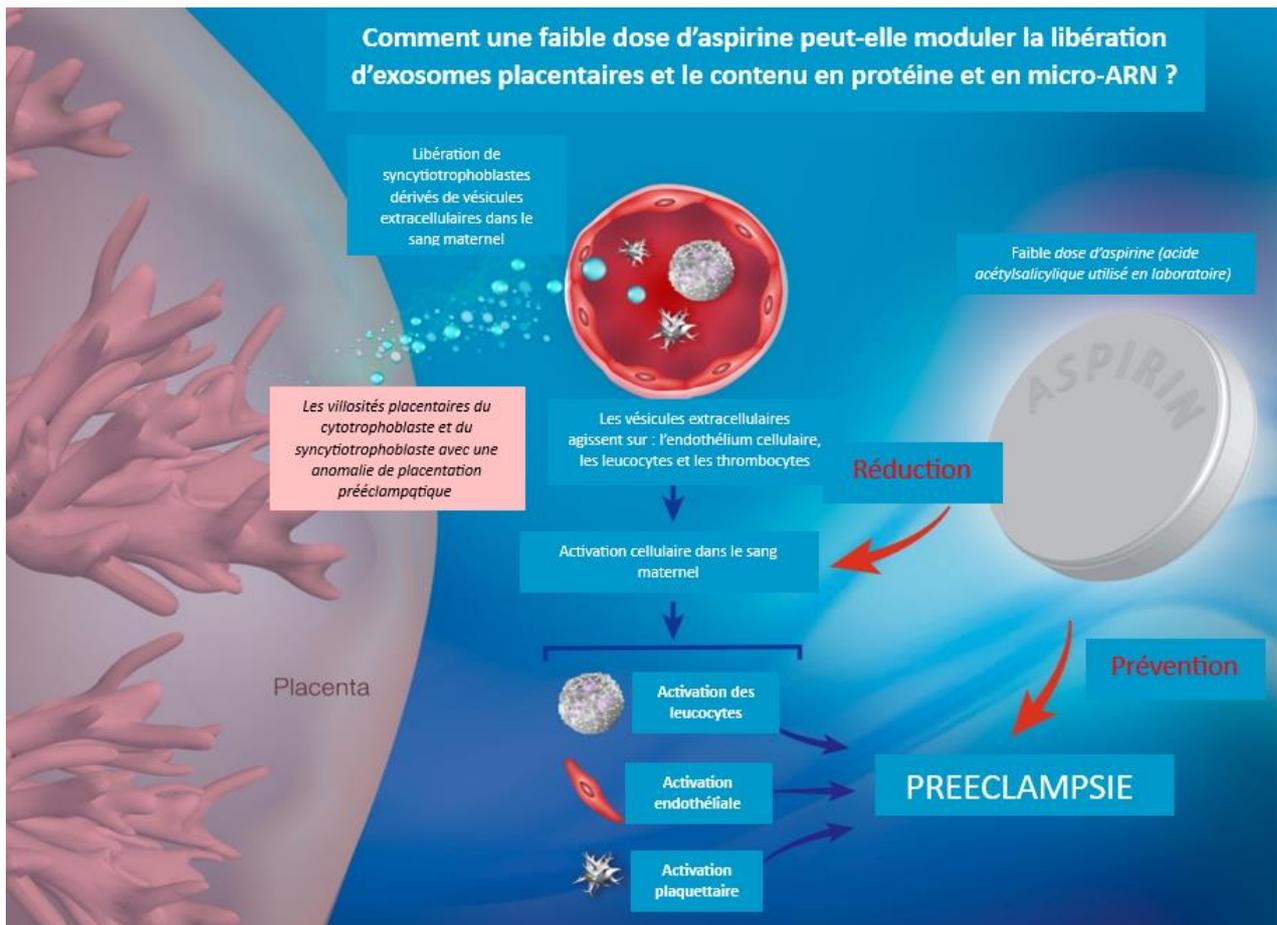


Figure 9 : Schéma représentant le mode d'action de l'aspirine dans la PE (124)

2. Héparine

L'administration d'HBPM (héparine de bas poids moléculaire) au cours de la grossesse, constituerait un facteur antithrombotique et anti-inflammatoire alternatif dans la prévention de la PE, seul ou en association avec l'aspirine. Des études *in vitro* et *in vivo* suggèrent que l'HBPM peut prévenir le RCIU, mais les preuves issues d'essais contrôlés randomisés sont incohérentes. Une méta-analyse s'appuyant sur des données d'essais multicentriques ne démontre aucun effet préventif positif de l'HBPM dans la prévention du RCIU. (124)

Il est important de noter que les mécanismes d'action de l'HBPM dans la prévention précoce de la toxémie gravidique pourraient être indépendants de ses actions anticoagulantes, car l'héparine n'exerce pas d'activité anticoagulante évidente dans le placenta des femmes à risque de PE. Des expériences *in vivo* chez des femmes enceintes et d'autres essais cliniques ont démontré que l'HBPM présente des actions

bénéfiques directement sur le système vasculaire maternel, entraînant une baisse de la pression artérielle, une amélioration de la fonction endothéliale et une modification positive des taux circulants de protéines angiogéniques. Récemment, il a été démontré que l'HBPM améliore la relaxation de l'endothélium chez les femmes enceintes à haut risque de toxémie gravidique sévère et augmente significativement les niveaux maternels circulants de protéine angiogénique et de PIGF.

Cependant, les conclusions incohérentes de ces études cliniques remettent en question le potentiel thérapeutique de l'HBPM dans la prise en charge de la PE. Des preuves supplémentaires sont nécessaires pour comprendre le mécanisme d'action de l'héparine chez les patientes prééclamptiques et ainsi espérer avoir recours à cette thérapie.(125)

II. Les antihypertenseurs

L'*American College of Obstetrics and Gynecology* recommande la mise en place d'un traitement antihypertenseur chez les patientes ayant des valeurs de pression artérielles systoliques supérieures à 160 mmHg et/ou des valeurs de pression artérielles diastoliques supérieures à 110 mmHg, mesurées à deux reprises et à 4 heures d'intervalle. Les traitements de premières lignes sont : le labétalol, la nifédipine et la dihydralazine. Il est impératif d'utiliser des principes actifs qui passent faiblement la barrière placentaire et ayant la meilleure innocuité possible.

Depuis 2000, quatre molécules disposent d'une AMM dans le traitement de la PE. Il s'agit de la clonidine, de la nicardipine, de la dihydralazine et du labétalol (tableau VII). A noter que la dihydralazine, le labétalol et la nicardipine sont compatibles avec l'allaitement.

Tableau VII: Médicaments antihypertenseurs ayant une AMM dans le traitement de la PE (126)

Médicaments	Indications AMM	Mention grossesse et allaitement maternel (Afssaps 2002, Vidal 2008)
Clonidine, Catapressan® Injection 0,15 mg/mL	Traitement d'attaque des urgences hypertensives et hypertensions sévères qui imposent une voie d'abord parentérale de courte durée Traitement d'attaque des hypertensions sévères.	La clonidine (par voie IM plutôt que IV) peut être prescrite chez ces patientes mais ses caractéristiques pharmacocinétiques (long délai d'action et longue demi-vie) font qu'elle ne doit pas être utilisée en première intention (Afssaps 2002). Aucun effet tératogène chez l'animal. Aucun effet nocif chez la femme enceinte. Toutefois, des études épidémiologiques sont nécessaires pour vérifier l'absence de risque. Conclusion : son utilisation ne doit être envisagée que si nécessaire.
Nicardipine, Loxen® Injection 10mg/mL	HTA accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic à court terme, notamment lors de certaines PE graves mettant en jeu le pronostic vital maternel.	L'utilisation de la nicardipine ne doit être envisagée au cours des deux premiers trimestres de la grossesse que si nécessaire. Son utilisation lors du troisième trimestre gestationnel est à l'origine d'un effet tocolytique marqué pouvant entraver le déclenchement spontané du travail, mais n'a révélé aucun effet fœtotoxique propre de cette molécule. Il existe un faible passage dans le lait maternel. L'utilisation brève (<1 semaine) de ce traitement en post-partum autorise l'allaitement sous réserve d'une surveillance de la PA néonatale.
Labétalol, Trandate® Injection 100mg	HTA accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic à court terme, notamment lors de PE graves mettant en jeu le pronostic vital maternel.	Aucun effet tératogène chez l'animal. En clinique, aucun effet tératogène n'est rapporté à ce jour. Chez le nouveau-né de mère traitée, l'effet β -bloquant persiste plusieurs jours après la naissance avec parfois une défaillance cardiaque... Par ailleurs, bradycardie, détresse respiratoire et hypoglycémie ont été signalées. Une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant 3-5 jours) est recommandée en milieu spécialisé.
Dihydralazine, Nepressol® Injection 25mg/mL	Certaines PE graves mettant en jeu le pronostic vital maternel. En l'absence de contre-indication, le Nepressol® sera administré en association à un β -bloquant injectable.	

1. Les antihypertenseurs d'action centrale

Les antihypertenseurs d'action centrale diminuent les pressions artérielles diastolique et systolique par blocage de l'activité sympathique via les centres vasomoteurs bulbaires.

a. *Méthylidopa*

La littérature scientifique souligne que l'utilisation de méthylidopa chez la femme enceinte, n'entraîne pas d'effet adverse chez le fœtus et chez la patiente. En effet, son administration diminue le nombre de fœtus mort-né, ainsi que le risque de naissance associé à un faible poids. (126)

Le méthylidopa s'administre per os. Le traitement est débuté avec une posologie de 250mg 2 à 3 fois par jour pendant 48 heures puis une augmentation de posologie est possible toutes les 48 heures jusqu'à l'obtention de chiffres tensionnels satisfaisants. La dose journalière maximale s'élève à 3g. (127)

b. *Clonidine*

La clonidine peut être utilisée dans le traitement de l'HTA gestationnelle et ne semble pas engendrer de malformation fœtale ou d'effets indésirables chez le nouveau-né. La posologie est établie en fonction de l'hypertension artérielle mesurée, et des résultats thérapeutiques souhaités. (126) La posologie moyenne est de 3 à 4 ampoules de 0,15 mg/mL de clonidine par 24 heures, à diluer dans une solution glucosée à 5% pour la voie IM ou du sérum physiologique pour la voie IV. (*Vidal, juillet 2022*)

c. *Urapidil*

L'urapidil est un α_1 -bloquant ayant une action sur les récepteurs 5-HT_{1A} au niveau post-synaptique. La molécule est compatible avec la grossesse et l'allaitement.

Une étude européenne publiée en 2006, a montré que l'urapidil paraît être aussi efficace que la dihydralazine pour abaisser la tension artérielle chez les patientes prééclamptiques. L'expérience a également montré une meilleure contrôlabilité ainsi qu'une meilleure tolérance. (128)

2. Les antihypertenseurs d'action périphérique

a. *Dihydralazine*

Cette molécule existe uniquement sous forme injectable et diminue les résistances vasculaires périphériques.

La dihydralazine ne présente pas d'effet tératogène mais est responsable de malformations squelettiques chez l'animal. Les effets indésirables retrouvés sont une hypotension artérielle sévère, une élévation du rythme cardiaque et des résistances vasculaires diminuées. La molécule est également responsable d'une baisse de la perfusion placentaire. Selon une méta-analyse, la dihydralazine entraîne plus de troubles maternels et fœtaux de type céphalées, palpitations, tachycardie chez la patiente, un score Apgar plus bas, des anomalies du rythme cardiaque fœtal ; que d'autres molécules antihypertensives comme le labétalol ou la nifédipine. (126)

b. *Inhibiteurs de flux calciques*

Les inhibiteurs de flux calciques diminuent la pression artérielle en bloquant l'entrée de calcium dans la cellule musculaire lisse constitutive des vaisseaux, ce qui limite la contraction cellulaire et diminue les résistances périphériques vasculaires.

La nicardipine peut être administrée en IV ou per os chez la femme enceinte. Les expériences réalisées sur l'animal témoignent d'une inhibition des contractions du myomètre, d'une tachycardie maternelle, d'une diminution de la pression sanguine et du flux sanguin placentaire. Ce principe actif semble limiter le nombre de naissance par césarienne et la survenue d'effets indésirables chez le nouveau-né. (126)

La nifédipine est efficace dans la prise en charge de la PE sévère en fin de gestation. (129) Une expérience menée sur la brebis gestante a conclu que l'administration en IV de nifédipine aboutit à la baisse des chiffres tensionnels, limite un faible flux sanguin de l'unité foeto-placentaire et le risque d'hypoxie chez le fœtus. Cependant, il est possible d'observer une hypotension brutale et sévère chez la mère et une détresse fœtale, en particulier lors de l'usage de nifédipine per os à 33 SA.

La nifédipine est administrée par voie orale, à la dose initiale de 10 mg. Après administration, si au bout de 30 minutes les chiffres tensionnels sont toujours

supérieurs à 160/110 mmHg, une dose supplémentaire de nifédipine de 20 mg peut être injectée.

Plusieurs articles basés sur des études avec un niveau de preuves élevés, montrent que l'usage des inhibiteurs de flux calciques (nifédipine et nicardipine) dans le traitement de la PE présentent une bonne tolérance et efficacité. (126)

3. Les β -bloquants

Les β -bloquants sont des antagonistes des récepteurs β , divisés en 2 groupes : les récepteurs β_1 présents sur le muscle cardiaque, le rein et les récepteurs β_2 qui se situent au niveau oculaire, des bronches pulmonaires, des artères, du muscle de l'utérus et du pancréas. Sur le plan cardio-vasculaire, ces molécules seront responsables d'une vasodilatation, d'une diminution du rythme, de la contractilité et de la conduction cardiaque ainsi que d'une baisse de la sécrétion de rénine. Les β -bloquants sont classés selon leur caractère cardiosélectif. Un β -bloquant cardiosélectif intervient au niveau des récepteurs β_1 du cœur et a une action limitée sur les récepteurs β_2 .

Les β -bloquants passent la barrière placentaire, mais n'entraînent pas de malformations chez le fœtus. Néanmoins, l'administration de β -bloquant sur une longue période au cours de la grossesse, peut être responsable de nombreux effets indésirables comme le RCIU, des bradycardies ou encore des hypoglycémies chez le fœtus.

a. Labétalol

Le labétalol est un α/β -bloquant qui diminue la PA maternelle sans modifier les paramètres de la vascularisation placentaire. (130) Des études font l'objet de controverse car certaines montrent que la molécule peut occasionner des bradycardies néonatales et des hypotensions artérielles transitoires. (126)

La dose initiale est de 20 mg en IV. Cette posologie peut être doublée toutes les 10 minutes jusqu'à obtention d'une tension artérielle normale.

4. Autres molécules antihypertensives

Selon le CRAT, tous les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversions de l'angiotensine) et les ARA II (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ne peuvent pas être utilisés au cours de la gestation. Ils sont contre-indiqués car il existe un risque de fœtotoxicité. L'utilisation des diurétiques n'est pas recommandée en raison de l'effet hypovolémiant pouvant engendrer une chute de la perfusion placentaire et accentuer l'ischémie fœtal.

Tableau VIII : Résumé de l'utilisation de molécules antihypertensives dans la prise en charge de la PE (131)

Médicaments	Dosage	Effets indésirables
Dihydralazine	5-10 mg en IV ou IM toutes les 15 minutes avec un dosage maximal de 20 mg en IV et 30 mg en IM	Hypotension, tachycardie, palpitations, céphalées, troubles visuels, nausées, vomissements, diarrhées, rétention d'eau
Labétalol	20 mg en IV toutes les 2 minutes, avec un dosage maximal de 300 mg	Hypotension, céphalées, vertiges, fatigue, nausées, vomissements, bronchospasmes
Nifédipine	10-20 mg per os toutes les 30 minutes pour un dosage maximal de 50 mg	Tachycardie, céphalées, palpitations, œdèmes des membres inférieurs et supérieurs, éviter l'administration concomitante de sulfate de magnésium car il y a un risque d'hypotension important
Nicardipine	5 mg/h en IV avec un accroissement de 2,5 mg/h toutes les 5 minutes, pour un dosage maximal de 10 mg/h	Œdèmes des membres inférieurs et supérieurs, tachycardie réflexe, céphalées

5. Recommandations de l'usage des antihypertenseurs

Selon le Collège des Obstétriciens et Gynécologues de France (CNOGF) (2020), la prise en charge thérapeutique de la PE sévère est fonction des seuils de valeurs tensionnelles. (111)

Ainsi, pour une PAS \geq 160 mmHg et/ou une PAD \geq 110 mmHg au repos et persistante durant plus de 15 minutes, il est recommandé d'administrer systématiquement un traitement antihypertenseur chez les patientes avec une PE sévère, dans le but de limiter la survenue de complications maternelles, fœtales et néonatales sévères.

En cas de PE sévère avec au moins un signe de gravité clinique ou biologique (tableau IX), ou en cas d'HTA sévère persistante malgré un traitement antihypertenseur oral en mono ou bithérapie, il est recommandé d'administrer le traitement antihypertenseur par voie intraveineuse (tableau X). Dans ce cas, il est préconisé d'avoir recours au labétalol en première intention. Si la pression artérielle n'est toujours pas contrôlée avec cette molécule ou si les bêtabloquants sont contre-indiqués, il est possible d'administrer la nicardipine ou l'urapidil en association au labétalol IV.

Dans le cadre d'une PE sévère, maintenue avec un antihypertenseurs IV, les scientifiques recommandent la poursuite de la thérapeutique et de mettre en place, si les conditions le permettent, un relais par voie orale. Cette démarche consiste à diminuer le risque de récurrence de troubles hypertenseurs. On utilisera en première intention le labétalol per os. Si la PA n'est pas contrôlée en monothérapie il est possible d'y associer la nicardipine ou l'alpha-méthyl dopa en association au bêtabloquant.

Tableau IX : Les signes de gravité dans la PE sévère (111)

Signes de gravité
<ul style="list-style-type: none">- Une PAS \geq 180 mmHg et/ou une PAD \geq 120mmHg- Une douleur épigastrique et/ou de l'hypochondre droit en barre persistante ou intense- Des céphalées sévères ne répondant pas au traitement- Des troubles visuels ou auditifs persistants- Un déficit neurologique- Des troubles de la conscience- Des réflexes ostéo-tendineux vifs, diffusés et polycinétiques- Une crise d'éclampsie- Une détresse respiratoire- Un œdème aigu du poumon- Un HELLP syndrome- Une insuffisance rénale aiguë- LDH $>$ 600 UI/L- ASAT / ALAT $>$ 2N- Plaquettes $<$ 100 000 / mm³- Protéinurie $>$ 3g/24 heures

Tableau X : Les thérapeutiques antihypertensives recommandées par le CNOGF dans la PE sévère (111)

Agent anti-hypertenseur IV	Modalités et précautions d'utilisation	Stratégie de titration par bolus IV (Indication: PAS \geq 180 mmHg et/ou PAD \geq 120 mmHg)	Perfusion continue IVSE
Labétalol (TRANDATE®)	<ul style="list-style-type: none"> • A privilégier en première intention • Hors contre-indications : (asthme, BPCO, bradycardie, présence ou antécédent de trouble de conduction intra-cardiaque, antécédent de réaction d'hypersensibilité) 	<p>1^{er} bolus: 20 mg en IV sur >2 minutes</p> <p>↓ <i>si échec *</i></p> <p>2^{ème} bolus: 40 mg en IV sur >2 minutes</p> <p>↓ <i>si échec *</i></p> <p>3^{ème} bolus: 80 mg en IV sur >2 minutes</p> <p>↓ <i>si échec *</i></p> <p>4^{ème} bolus: 80 mg en IV sur >2 minutes</p> <p>↓ <i>si échec *</i></p> <p>poursuite labétalol 1 mg/kg/h IVSE et ajout d'un 2^{ème} antihypertenseur IVSE</p>	<p>0.5 à 1 mg/Kg/h</p> <p><i>Objectif : PAS < 160 mmHg et PAD < 110 mmHg</i></p>
Nicardipine (LOXEN®)	<ul style="list-style-type: none"> • A privilégier en seconde intention ou en association 	<p>Bolus de 0,5 mg en IV sur >2 minutes à répéter 3 fois si échec*</p> <p>↓ <i>si échec *</i></p> <p>Poursuite nicardipine 4 mg/h IVSE et ajout d'un autre antihypertenseur IVSE</p>	<p>0.5 à 4 mg/h</p> <p><i>Objectif : PAS < 160 mmHg et PAD < 110 mmHg</i></p>
Urapidil (EUPRESSYL®)	<ul style="list-style-type: none"> • A privilégier en seconde intention ou en association 	<p>Bolus de 6,25 à 12,5 mg en IV sur >2 minutes à répéter 3 fois si échec*</p> <p>↓ <i>si échec *</i></p> <p>Poursuite urapidil 50 mg/h IVSE et ajout d'un autre antihypertenseur IVSE</p>	<p>10 à 60 mg/h</p> <p><i>Objectif : PAS < 160 mmHg et PAD < 110 mmHg</i></p>

* échec = persistance d'une PAS \geq 180 mmHg et/ou d'une PAD \geq 120 mmHg à 10 minutes (dès obtention de la PAS < 180 mmHg et de la PAD < 120 mmHg, contrôlées à 10 minutes, poursuite du traitement antihypertenseur IVSE continu à la dose minimale efficace pour PAS < 160 mmHg et PAD < 110 mmHg)

III. La corticothérapie

L'administration de corticoïdes peut être réalisée entre 24 et 34 SA, dans le but de permettre la maturation des organes du fœtus : poumons, système cardio-vasculaire, intestins, cerveau, reins, peau ; et de diminuer le risque de morbi-mortalité chez les nouveau-nés prématurés.

Les corticoïdes employés doivent être actifs lorsqu'ils passent la barrière placentaire. Les corticoïdes de synthèse tels que la bétaméthasone et la dexaméthasone sont davantage utilisés car ils possèdent une plus forte affinité pour leur récepteurs cellulaires. Le Celestène Chronodose® (bétaméthasone) est utilisé pour un dosage de 12 mg en injection IM, à 2 reprises à 24 heures d'intervalle afin de saturer le plus de récepteurs possibles. Le Soludécadron® (dexaméthasone) est administré pour un dosage de 6 mg toutes les 12 heures pendant 48 heures par voie IM.

La prednisolone, la prednisone, la méthylprednisolone ne sont pas utilisées dans ce contexte car ils ne sont pas actifs lors du passage transplacentaire. L'utilisation de l'hydrocortisone n'est pas indiquée pour la maturation anténatale car les doses nécessaires administrées seraient trop importantes.

La corticothérapie anténatale diminue la survenue de pneumopathie chez le nouveau-né comme la maladie des membranes hyalines. D'autres effets bénéfiques ont été constatés tels que la décroissance du nombre d'enfant présentant une leucomalacie périventriculaire, une amélioration de la fonction respiratoire, un meilleur équilibre hémodynamique post-natal associé à une régulation tensionnelle et une baisse du risque hémorragique intra-cérébrale. Au niveau du système digestif, la maturation des intestins permet une régulation de la réponse inflammatoire qui diminue le risque de développement d'entérocolite ulcéro-nécrosante. La corticothérapie a également son avantage sur la fonction rénale. En effet, des études ont mis en évidence une bonne tolérance des expansions volémiques, une diminution du syndrome de fuite capillaire et une amélioration de la clairance de la créatinine.

Des effets secondaires peuvent survenir en particulier, à la suite de plusieurs cures de corticoïdes comme des troubles du développement cérébral, un retard de croissance, des atteintes cardio-vasculaires chez le nouveau-né, ou encore un risque de diabète et d'infections chez la mère. Cependant, les effets indésirables pouvant survenir à la suite de la première cure de corticoïde sont faibles.

En cas de PE, il est préférable d'utiliser la bétaméthasone en raison du risque plus important de leucomalacie avec la dexaméthasone. (3) (111)

Tableau XI : Récapitulatif de l'utilisation de la corticothérapie anténatale (111)

<i>Spécialités utilisées</i>	<i>Dosage</i>	<i>Posologie</i>	<i>Voie d'administration</i>
Betaméthasone Célestène Chronodose®	12 mg	24 heures d'intervalle entre 2 injections	Intra-musculaire
Dexaméthasone Soludécadron®	6 mg	Une injection toutes les 12 heures pendant 48 heures	Intra-musculaire

IV. Médicament anticonvulsivant

1. Sulfate de magnésium

L'administration de sulfate de magnésium constitue le traitement de première intention en cas d'éclampsie et permet le contrôle de la survenue des crises tonico-cloniques.

Le magnésium est un ion à l'origine de modulations des cellules excitables tels que les neurones, les cardiomyocytes, les cellules musculaires... Un déséquilibre des taux extracellulaires en magnésium peut engendrer des vasospasmes. (5)

Le sulfate de magnésium peut être administré à titre prophylactique en cas de PE sévère associé avec au moins un signe clinique de gravité, pour prévenir la survenue de la crise ou à titre curatif dans le cadre d'une crise d'éclampsie. (111) Le sulfate de magnésium a fait l'objet de diverses études et a été comparé à d'autres molécules dans la prise en charge de PE sévère ou de l'éclampsie. Ainsi, ce médicament diminue significativement la survenue de convulsions, de décès, de complications maternelles comme les pneumopathies, le recours à l'intubation ; par rapport à des molécules comme le diazépam, la phénytoïne ou encore le cocktail lytique (composé de chlorpromazine, prométhazine, péthidine). Des bénéfices maternels mais également

néonataux ont été remarqués, puisque l'administration du produit permet une amélioration du score Apgar (5), diminue les troubles de développement moteur et l'admission du nouveau-né en unité de réanimation néonatale. Néanmoins, la posologie adéquate reste encore à l'étude. D'une part, il est recommandé d'administrer en IV une dose de charge de sulfate de magnésium de 4 à 6 mg, en 15 à 20 minutes, puis une dose d'entretien de 2g/h sur 24 heures après la crise. D'autre part, il a été décrit l'administration d'une dose de charge après la crise, puis de renouveler la prise si de nouvelles convulsions apparaissent. (3)

Le sulfate de magnésium peut être à l'origine d'une toxicité et d'une paralysie respiratoire, d'une dépression du SNC ou encore d'un arrêt cardiaque, c'est pourquoi une surveillance stricte est nécessaire. Le sulfate de magnésium en IV peut entraîner une léthargie, une hypotonie et une dépression respiratoire transitoire chez le nouveau-né. Cependant, les complications néonatales graves sont rares.

2. Autres molécules

En cas d'absence d'efficacité du sulfate de magnésium dans la prise en charge d'éclampsie, il est possible d'administrer en deuxième intention une benzodiazépine (diazépam, midazolam, lorazépam). Néanmoins, cette classe thérapeutique passe facilement la barrière placentaire pouvant être à l'origine d'une intoxication ou encore d'un syndrome de sevrage chez le nourrisson de type cyanose, convulsions, hyperexcitabilité, hypertonie, troubles digestifs. Les benzodiazépines augmenteraient également le risque de malformations comme la survenue de fentes labiopalatines. Des antiépileptiques comme le lévétiracétam, la phénytoïne peuvent également être administrés en cas de crises tonico-cloniques. (111) (126)

V. Molécules faisant l'objet d'études

1. Metformine

La metformine est indiquée dans le traitement du diabète non-insulinodépendant et insulino-dépendant en complément des injections d'insuline. C'est un biguanide à l'origine d'une baisse du taux de glucose sanguin, qui augmente son utilisation au niveau périphérique.

Il est à noter que lors d'une gestation, le traitement médicamenteux du diabète repose sur l'utilisation d'insuline et de mesures hygiéno-diététiques. Selon le CRAT (centre de références sur les agents tératogènes) (132) les données relatives à l'administration de la metformine pendant la grossesse, se veulent rassurantes. Toutefois, la molécule passe la barrière foeto-placentaire.

Une étude sur du tissu placentaire et des cellules endothéliales de veine ombilicale, récupérés après l'accouchement, a été mise en place afin d'observer si la metformine pouvait être utilisée dans la prévention de la PE. Il semblerait que la molécule inhibe HIF-1 α qui est un hétérodimère impliqué dans l'hypoxie. La metformine réduirait la sécrétion de sFlt-1 et d'endogline soluble des tissus humains primaires, en inhibant la chaîne de transport d'électrons mitochondriale qui paraît augmentée dans le placenta prééclampsique. L'expérimentation a permis de constater une réduction de la dysfonction endothéliale, une amélioration de la vasodilatation artérielle et l'induction de l'angiogenèse. Ainsi, la metformine pourrait s'avérer efficace dans la prévention de la PE. (133)

2. Arginine

La L-arginine, un médiateur de la vasodilatation, jouerait un rôle préventif dans les maladies hypertensives liées à la grossesse. Selon la littérature scientifique, chez les femmes à risque de PE, la L-arginine a été associée à une réduction de la toxémie gravidique, ainsi que du risque d'accouchement prématuré. (134) Un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo chez des patientes présentant des facteurs de risques élevés de PE, a été réalisé dans le but d'estimer l'efficacité de la L-arginine dans la prévention de la maladie. Cette étude a conclu que le groupe

placebo présentait un nombre plus élevé de PE, de naissance prématurée et de faible poids à la naissance comparé au groupe ayant reçu la L-arginine. (135)

3. [Statines](#)

Les statines sont des inhibiteurs de l'hydroxy-Méthyl-Glutaryl Coenzyme A réductase et inhibent la synthèse de cholestérol. Selon le CRAT (136), leur administration n'est pas recommandée chez la femme enceinte mais les données témoignant de leur utilisation lors de la gestation se veulent rassurantes.

Selon Brownfoot *et al* (2016), la pravastatine diminue la sécrétion placentaire de sFlt-1 (figure 10) *in vitro* et fait actuellement l'objet d'essais cliniques en tant que traitement potentiel de la PE. Cependant, il est possible que différentes classes de statines soient plus efficaces pour diminuer la sécrétion de sFlt-1. Il a été comparé la puissance relative de 3 générations différentes de statines sur la sécrétion de sFlt-1 et d'endogline soluble à partir de cellules endothéliales humaines, de cellules trophoblastiques et d'explants de placenta issus de gestations prééclamptiques. Les effets de la simvastatine, rosuvastatine et pravastatine ont été comparés en fonction de leur impact sur la sécrétion de sFlt-1 et d'endogline soluble. Toutes les statines ont permis de réduire la sécrétion de sFlt-1. La simvastatine était l'inhibiteur le plus puissant vis-à-vis de la sécrétion de sFlt-1 par rapport à la pravastatine ou à la rosuvastatine. Néanmoins, il a été constaté que toutes les statines ont augmenté la sécrétion de sENG. (137)

4. [Inhibiteur de la pompe à protons](#)

Selon les données de Cluver *et al* (2018), l'ésoméprazole un IPP (inhibiteur de la pompe à protons), utilisé dans la prise en charge du reflux gastro-œsophagien pourrait être un candidat thérapeutique dans le traitement médicamenteux de la PE. Il diminuerait, de façon importante la sécrétion du sFlt-1 et d'endogline soluble du placenta et des cellules endothéliales (figure 10). L'ésoméprazole aurait également une action biologique pour atténuer le dysfonctionnement endothélial et le stress oxydant, impliqués dans la pathogenèse de la PE. Un essai clinique randomisé de phase II mené en double aveugle a été entrepris dans un hôpital en Afrique du Sud

(2016-2017), afin de définir si l'administration quotidienne d'ésoméprazole dosé à 40 mg permet ou non de prolonger la gestation chez les patientes prééclamptiques. Aucun décollement placentaire n'a été constaté dans le groupe ésoméprazole alors que 6 décollements ont été observés dans le groupe placebo. Outre cette anomalie, cet essai a permis de remarquer que l'ésoméprazole pris quotidiennement à un dosage de 40 mg n'a ni prolongé la gestation dans les grossesses avec prééclampsie prématurée, ni diminué les concentrations circulantes du récepteur soluble sFlt-1. Des concentrations plus élevées d'IPP dans la circulation maternelle pourraient être nécessaires pour obtenir un effet clinique. (138) (139)

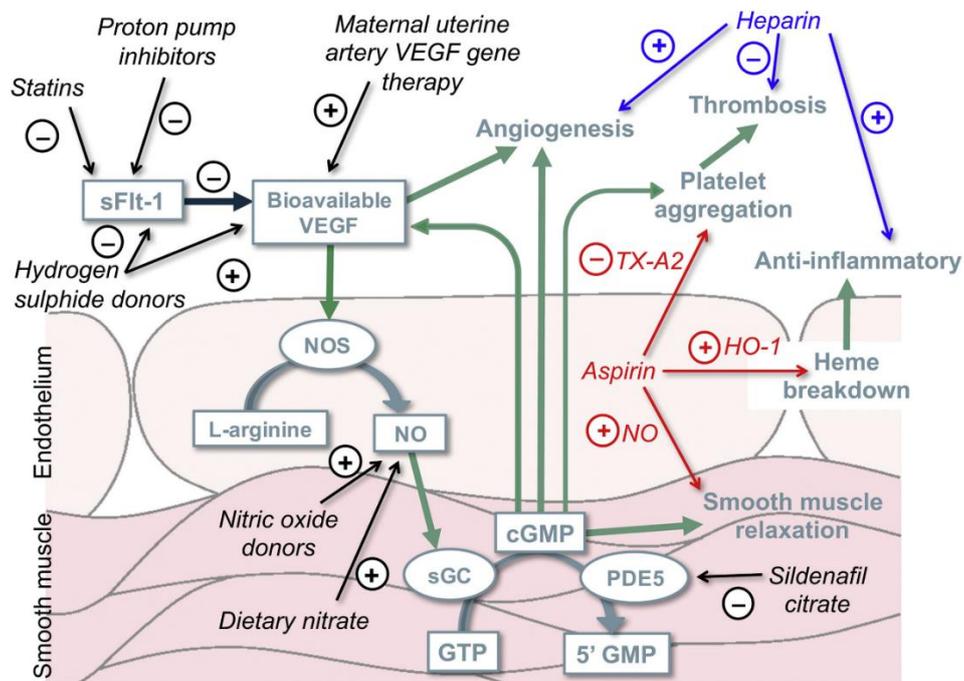


Figure 10 : Cibles thérapeutiques dans la prise en charge de PE (111)

5. Vésicules d'hémoglobine nanométriques

Les défauts de placentation retrouvés dans la toxémie gravidique limitent les échanges de gaz et de nutriments materno-fœtaux, entraînant alors une restriction de croissance intra-utérine du fœtus. L'étude menée par Li *et al* (2015) dans le but de développer une nouvelle thérapie dans la prise en charge de la PE, est basée sur l'utilisation de transporteurs d'oxygène artificiels de taille nanométrique : des vésicules d'hémoglobine. Ces particules diminuent les concentrations sanguines maternelles de sFlt-1 et l'expression de HIF- α . Ce processus engendrerait ainsi une correction des conditions d'hypoxie placentaire et fœtale retrouvées en cas de PE et limiterait la restriction de croissance fœtale dans le modèle de rat prééclamptique. (140)

6. Vitamines

a. *Vitamine D*

Un manque de vitamine D semble contribuer au risque de survenue de PE au cours de la grossesse. Une étude a constaté que les niveaux de vitamine D étaient plus faibles chez les patientes atteintes de toxémie gravidique et d'éclampsie que chez les femmes enceintes normotendues en bonne santé. Plus les concentrations sériques en 25-OH vitamine D sont faibles, plus le risque de PE est élevé. Ainsi, il serait recommandé de supplémenter les patientes à risque de PE et celles présentant un déficit. (141) Les mécanismes impliquant la pathologie et la carence ne sont pas encore totalement élucidés, mais il semble qu'un déficit en vitamine D impliquerait une anomalie de placentation puisqu'elle influe la transcription du gène HOX10 et le cytochrome P27b jouant un rôle essentiel dans le développement du placenta. Par ailleurs, la vitamine D a une importance cruciale dans la réponse immunitaire qui est elle-même rapportée dans la physiopathologie de la PE. Un faible taux de vitamine D pourrait également être en relation avec une hausse des concentrations en VEGF, dans la genèse des altérations du tissu endothélial et de l'inflammation via une élévation de la sécrétion d'interleukine. (142)

b. Vitamines C et E

Le stress oxydant a été proposé comme mécanisme reliant la mauvaise perfusion placentaire caractéristique de la PE aux manifestations cliniques de la maladie. Un essai multicentrique, randomisé en double aveugle basé sur une supplémentation en antioxydants, composés de vitamines C et E a permis de constater que l'administration de ces vitamines ne réduit pas le nombre d'événements indésirables graves maternelles, fœtaux et néonataux liés à l'hypertension lors de la grossesse. (143) Au contraire, une complémentation en vitamines C et E augmenterait même la fréquence des naissances de bébés ayant un faible poids (inférieur à 2,5 kilogrammes). (41)

7. Calcium

Une faible calcémie pourrait être un facteur de risque de la toxémie gravidique. Selon l'OMS, il est recommandé de supplémenter les femmes enceintes en calcium afin de prévenir la PE. Il semblerait que les patientes prééclamptiques aient des concentrations sanguines plus faibles en calcium par comparaison avec des femmes enceintes en bonne santé. Une carence en calcium contribue à la libération de rénine et d'hormones parathyroïdiennes, entraînant une vasoconstriction artérielle par accumulation de calcium au sein des cellules musculaires lisses. (144) Des analyses ont montré que la supplémentation en calcium réduit l'apparition de troubles hypertenseurs gestationnels, de PE, de mortalité néonatale, de naissance prématurée. (145)

Selon *l'European society of Cardiology*, une supplémentation en calcium de 1,5 à 2 g/jour est recommandée dans la prévention de la PE chez les femmes avec un faible apport alimentaire calcique, c'est-à-dire inférieur à 600 mg/jour.(41)

8. Autres alternatives

a. *Acide folique*

La supplémentation en acide folique est préconisée chez la femme enceinte afin d'éviter des malformations embryonnaires de fermeture du tube neural. Il est recommandé de prendre un comprimé d'acide folique de 0,4 mg quotidiennement, à débiter 4 semaines avant la conception du fœtus et à poursuivre au moins 8 semaines après. (146)

Une méta-analyse (2018) de huit études observationnelles a montré une probabilité significativement plus faible de PE avec une supplémentation en acide folique par rapport à l'absence de supplémentation en vitamine B9 au cours de la grossesse.

Le rôle du folate en tant que donneur de méthyle dans le métabolisme à un seul carbone et son importance dans la synthèse de l'ADN en font un nutriment essentiel pour le développement d'un fœtus et d'un placenta sain. Un faible apport en folate pendant la grossesse entraîne un retard de croissance fœtale et des anomalies placentaires.

Cette étude montre qu'une supplémentation en vitamine B9 favorise une bonne division cellulaire au cours de la gestation, limite les anomalies liées à la relaxation vasculaire de l'endothélium maternelle retrouvées dans la PE, diminue les perturbations de l'angiogenèse et permet une meilleure invasion du trophoblaste. De plus, l'acide folique joue un rôle important dans la méthylation de l'homocystéine en diminuant les concentrations cellulaires de cette dernière. En effet, des taux élevés d'homocystéine sont à l'origine de dysfonction endothéliale et de stress oxydatif associés à la prééclampsie.

Une étude récente basée sur un essai randomisé, a révélé que la poursuite de la supplémentation en acide folique pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse augmentait le statut en folate et empêcherait donc l'augmentation des concentrations en homocystéine chez la mère qui se produit fréquemment en fin de grossesse. (147) (148)

b. Monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) semble impliqué dans la physiopathologie de la toxémie gravidique. La résistance des artères utérines chez les patientes atteintes de PE est caractérisée par une faible relaxation des vaisseaux, en comparaison avec des patientes en bonne santé. En effet, en cas de PE, on constate une diminution de la disponibilité des concentrations en monoxyde d'azote au niveau de l'endothélium vasculaire. Ainsi, des donneurs en NO pourraient être administrés dans le but de diminuer les résistances artérielles. (149)

c. Inhibiteurs de phosphodiesterase

Une étude a également montré que les inhibiteurs de phosphodiesterases PDE5 améliorent la fonction endothéliale des vaisseaux du myomètre chez les patientes prééclampsiques. Cependant, ces molécules influencent le système cardio-vasculaire et demandent d'autres analyses pour comprendre leur mécanisme d'action afin de les employer dans la prise en charge de la PE. (150)

d. Protéine Storkhead box 1

L'Institut Pasteur a publié de récentes études en faveur d'une nouvelle thérapie contre la PE. (151) En effet, la toxémie gravidique est aggravée par le stress oxydant provenant d'un excès d'espèces réactives au niveau du placenta comme l'oxygène ou l'azote. Cette perturbation résulterait de l'accumulation des facteurs de transcription STOX1 (protéine Storkhead box 1) qui seraient surexprimés dans la PE. De plus, le NO paraît davantage mobilisé pour produire le stress oxydant à l'origine d'anomalies vasculaires. C'est pourquoi, il serait nécessaire d'introduire un système donneur de NO au niveau de l'unité placentaire. L'utilisation de BH4 (tétrahydrobioptérine) sur des souris a mis en évidence une stabilisation de l'enzyme oxyde nitrique synthase permettant la production de NO. Les scientifiques ont également pu constater que l'administration de BH4 corrige l'expression des gènes impliquées dans le stress oxydant, normalise la pression artérielle, diminue la protéinurie, limite les anomalies cardio-vasculaires et restaure le poids placentaire et le poids fœtal (figure 11). Des études cliniques sont nécessaires pour que cette nouvelle thérapie soit validée.

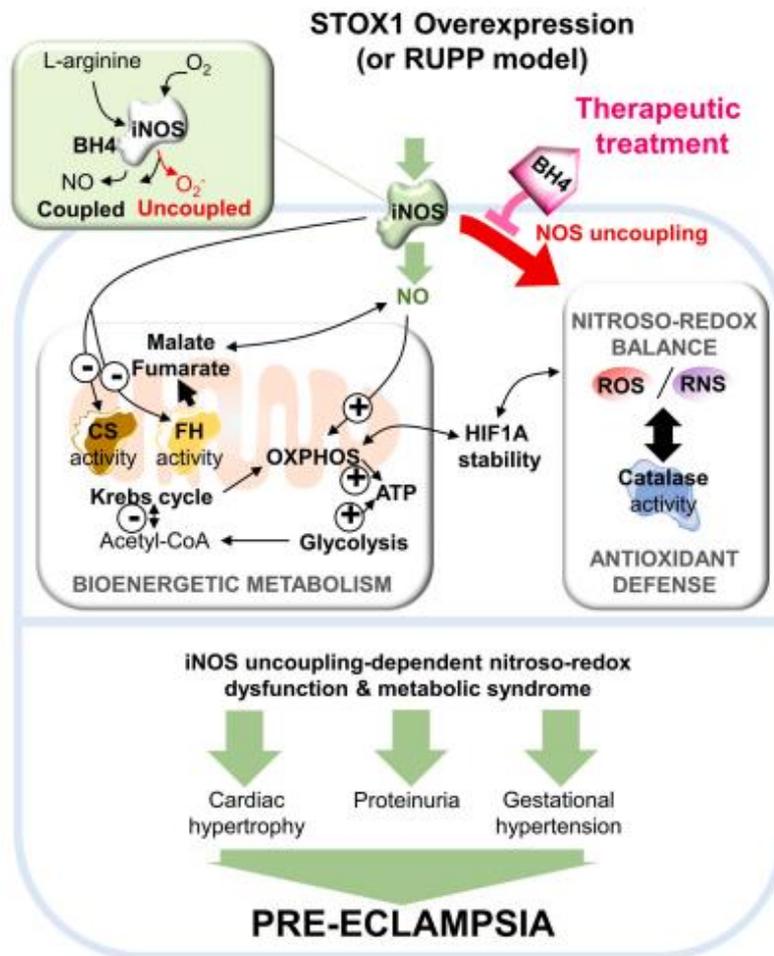


Figure 11 : Le mode d'action de BH4 sur STOX1 au niveau cellulaire (152)

La hausse de l'expression des facteurs de transcriptions STOX1 favorise l'accumulation d'éléments oxydants ce qui perturbe l'équilibre rédox, le cycle de Krebs, la défense antioxydante. Ces altérations cellulaires entraînent des troubles vasculaires en faveur d'une PE. Cependant, BH4 restaure l'activité enzymatique de l'oxyde nitrique synthase et semble corriger les autres anomalies cellulaires rencontrées. (152)

e. Zinc, magnésium et ail

La supplémentation en zinc ou en magnésium n'a présenté aucun effet bénéfique chez les patientes atteintes de toxémie gravidique. L'ail est connu pour diminuer la PA, elle a également un rôle antioxydant et inhibe l'agrégation des plaquettes. Cependant, elle n'a montré aucun intérêt dans le traitement de la PE.(3)

Partie 5 : Prévention de la prééclampsie : réalisation d'une fiche conseil

I. Association « Grossesse Santé contre la Pré-éclampsie »



Figure 12 : Symbole de l'association grossesse santé contre la prééclampsie (153)

Aujourd'hui la PE est une maladie méconnue par un grand nombre de personnes, en particulier des professionnels du corps médical. Chaque année, environ 15 000 femmes en France, sont touchées par cette pathologie. Dans la plupart des cas les symptômes sont ignorés des futurs parents, ce qui entraîne une prise en charge tardive, menant à des complications parfois graves, aussi bien pour la mère que pour le bébé.

C'est dans ce cadre que l'association « Grossesse Santé contre la Prééclampsie », a été mise en place. Elle a été créée par Céline Camilleri, et se compose de mamans ayant développé la maladie à des degrés différents et d'un comité d'expert exerçant dans différentes villes en France (gynécologues-obstétriciens, sage-femmes, anesthésistes-réanimateurs, pédiatres, néphrologues, psychologues...). Cet organisme est présent via son site internet (<https://grossesse-sante.org/>), les réseaux sociaux (facebook, instagram) et rassemblent de nombreuses informations destinées au grand public comme aux professionnels de santé. Nous y retrouvons des explications claires et concises, des enquêtes ou encore des témoignages. L'objectif est d'informer, de prévenir les femmes de la maladie et de promouvoir la recherche afin de mieux soigner ce trouble et de limiter les récurrences au cours d'une prochaine grossesse. Par ailleurs, il est nécessaire d'informer les patientes des conséquences futures sur leur santé, puisqu'il existe des complications comme une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires. C'est pourquoi il est important d'avoir un suivi médical après l'accouchement.

L'association participe à des journées de formations et des évènements professionnels, organise régulièrement des groupes de paroles en ligne afin que les mamans volontaires et les professionnels de santé faisant partie du comité d'expert, échangent entre eux au sujet des inquiétudes, des expériences de chacun. Les professionnels sont là pour apporter des réponses et tenter de donner des explications.

Le comité a publié un communiqué de presse pour présenter une étude ayant été menée par leur soin en mars 2020 (154). Cette expérience a inclus 500 femmes atteintes de PE. Cette étude met en évidence que 60% des personnes touchées par la toxémie gravidique ne connaissent pas la pathologie et 70% ignoraient les signes annonciateurs de ce trouble. (154)

Lorsque les mamans racontent comment elles ont vécu la maladie, la majorité se sentent coupables de ne pas avoir su reconnaître les signes avant-coureurs. Ce sentiment est dû à un manque d'informations de la part des professionnels de santé qui les suivent, à une minimisation des symptômes présentés et surtout, à un défaut de prévention de la maladie auprès de la population, notamment des femmes enceintes.

Outre les retentissements physiologiques chez la mère et son enfant, il subsiste un retentissement psychologique considérable chez ces femmes. Les sentiments perçus par les sujets interrogés à la suite de cet évènement sont les suivants : peur, angoisse, culpabilité, souvenirs récurrents de la situation, cauchemars, sensation d'avoir frôlé la mort, avoir l'impression de subir à nouveau ce moment, troubles de l'appétit et du comportement (tristesse, distanciation sociale, idées noires) ...

C'est pourquoi, à la suite de l'accouchement il est impératif d'avoir un suivi régulier chez son médecin, obstétricien ou sage-femme dans le but de faire un bilan concernant son état de santé mais également pour identifier un mal être psychologique et de diriger la personne dans ce cas, vers un psychologue.

L'écoute est cruciale, il est conseillé d'en parler autour de soi : à sa famille, ses amis, sa sage-femme, son médecin ; de lire des témoignages de mamans ayant traversées la même épreuve. C'est dans cette optique que l'association propose des groupes de paroles pour évoquer et partager les émotions ressenties par chacune.

II. La prééclampsie à l'officine : le rôle du pharmacien

Comme nous l'avons déjà évoqué, la PE est une pathologie souvent méconnue des femmes enceintes mais également de certains professionnels de santé. Par conséquence, ce trouble fait l'objet d'un retard de diagnostic ce qui peut aboutir à des formes graves de la maladie : éclampsie, HELLP syndrome...

Le pharmacien d'officine est un interlocuteur privilégié de la femme enceinte. Il peut être sollicité dès le début de la gestation et même après l'accouchement. C'est un acteur de santé de proximité qui joue un rôle essentiel dans la prévention de nombreuses maladies. Grâce au maillage géographique des officines sur le territoire français et à la proximité que présente le pharmacien avec le public, il est un acteur prépondérant dans la sensibilisation, le repérage des situations à risque et la prévention de la santé.

Il est primordial pour les professionnels de santé de savoir reconnaître les signes cliniques de la PE comme l'HTA. Ainsi, l'équipe officinale a un rôle à jouer car le dépistage de l'HTA peut faire partie de ses nouvelles missions. La prise de mesure se fait sans rendez-vous à l'officine, et s'effectue dans un espace de confidentialité, en utilisant un appareil adapté. Le pharmacien peut également conseiller l'achat d'un autotensiomètre dans le cadre d'un suivi tensionnel à domicile. Il expliquera les modalités d'utilisation et donnera un carnet de suivi dans lequel pourront être reportées les valeurs de pressions artérielles mesurées, afin de les soumettre au médecin.

Par ailleurs, si une patiente, ayant déjà fait une PE lors d'une précédente grossesse, désire avoir d'autres enfants, il est important de lui rappeler la nécessité d'en parler avec son gynécologue afin de préparer une nouvelle grossesse tout en limitant les risques de récurrence de la maladie.

III. Fiche conseil à destination de l'équipe officinale dans la prévention de la prééclampsie

La fiche conseil (annexe 1) effectuée dans le cadre de cette thèse a pour objectif d'aider et d'informer les pharmaciens et leurs équipes afin de mieux connaître la maladie.

Au cours de mes études pharmaceutiques, je me suis rendue compte que la prééclampsie est une pathologie souvent peu connue des équipes officinales. Or, chaque jour, nous sommes amenés à rencontrer des femmes enceintes au comptoir. Il me paraît donc important de sensibiliser et d'alerter les professionnels de santé sur la maladie afin de repérer les signes annonciateurs. Une meilleure connaissance de la pathologie contribue à prendre en charge à temps et à limiter les complications pour la mère et le bébé.

Cette fiche rassemble les principaux points clés à savoir concernant la prééclampsie.

Elle débute par une définition de la pathologie et présente les valeurs seuils de pression artérielle et de protéinurie à retenir. Une prise de tension artérielle peut être réalisée à l'officine et il n'est pas rare que les patients présentent leurs résultats biologiques au pharmacien pour avoir des explications. Ainsi, si les chiffres tensionnels sont égaux ou supérieurs à 140/90 mmHg et/ou si la protéinurie est supérieure à 300mg/24h, il s'agit d'un signe d'alerte qui doit mener le pharmacien à informer la patiente de consulter le plus rapidement possible son gynécologue ou sa sage-femme.

Quelques données épidémiologiques sont abordées afin de se rendre compte du nombre de femmes en France, touchées par ce trouble. Nous pouvons également retrouver les principaux facteurs de risques de la maladie qui permettent d'identifier les différents profils de patientes plus à risque de développer la PE. Un tableau récapitulatif présente les risques encourus chez la mère et l'enfant.

Une seconde partie traite de la prise en charge de la pathologie. Le traitement préventif repose sur la prise d'acide acétylsalicylique. Il est essentiel que les équipes officinales soient informées de l'indication de cette molécule et des modalités de prise au cours de la grossesse chez une femme à risque de PE.

La brochure comporte également un schéma représentant les signes cliniques qui peuvent être ressentis chez une femme enceinte et qui sont évocateurs de la toxémie

gravidique. Ces symptômes font parties des signes d'alertes qui doivent également mener la patiente à consulter le plus rapidement possible.

Pour finir, la fiche met en avant l'implication que le pharmacien peut avoir dans la prévention de la PE et du rôle que ce dernier peut jouer dans ce contexte. Grâce à la connaissance des signes d'alerte, le pharmacien d'officine et son équipe peuvent repérer les femmes à risque de toxémie gravidique et les convaincre à consulter afin de réaliser un examen plus complet.

De plus, depuis le 7 novembre 2022, la nouvelle convention pharmaceutique a permis l'instauration d'entretiens pour les femmes enceintes à l'officine, dont l'objectif est de sensibiliser les futures mamans de l'importance de la vaccination et du danger de l'utilisation de médicaments tératogènes pendant la gestation. Ainsi, ces entretiens pourraient évoluer afin d'inclure d'autres éléments à aborder comme l'importance du suivi de grossesse et des examens à réaliser chaque mois, la surveillance de paramètres comme la tension artérielle ou la protéinurie. Au cours de mon stage officinal de pratique professionnelle j'ai d'ailleurs eu l'occasion de mettre en place ces entretiens grâce à la réalisation d'un questionnaire (annexe 2) qui inclut une question concernant le suivi de la tension artérielle et de la protéinurie au cours de la grossesse. C'est dans cet objectif que le pharmacien pourrait repérer les femmes présentant des signes cliniques évocateurs de la PE.

Conclusion

La prééclampsie est une cause majeure de morbidité maternelle et néonatale, conduisant à de nombreuses naissances prématurées et des complications multiviscérales maternelles. Pour cause, le manque de connaissance de la maladie par les professionnels de santé et les femmes enceintes entraîne un retard de diagnostic et de prise en charge de la maladie.

Bien que la physiopathologie de la toxémie gravidique soit encore inconnue, des progrès ont été réalisés au cours de ces vingt dernières années et l'identification précoce des femmes à risque grâce à l'utilisation de marqueurs biochimiques, échographiques, et, plus récemment, les marqueurs de susceptibilité génétique ont fait l'objet d'intenses recherches.

Actuellement aucun traitement n'existe pour éradiquer ce dysfonctionnement, néanmoins, les dernières recherches mettent en avant la possibilité d'un dépistage précoce, en particulier basé sur le dosage du récepteur soluble sFlt-1. Cette innovation constitue une avancée majeure dans la prise en charge de ce trouble.

En raison des risques encourus par la mère et le fœtus, il est primordial de mettre en place une surveillance renforcée de la grossesse. Le pharmacien peut intervenir dans la prévention de la prééclampsie en rappelant l'importance du suivi tensionnel à domicile, du dosage régulier de la protéinurie et du respect des consultations médicales prénatales. Ce travail a pour finalité de promouvoir la connaissance de la toxémie gravidique grâce à l'élaboration d'une brochure à destination des équipes officinales. Cette dernière résume les notions essentielles à connaître au sujet de la maladie et la démarche à suivre en cas de suspicion de prééclampsie. Grâce à ses nombreuses connaissances et sa proximité avec la population, le pharmacien d'officine a une place importante à jouer dans la détection de cette pathologie : c'est pourquoi il est nécessaire de connaître les signes caractéristiques de ce trouble afin de réorienter la patiente vers un spécialiste pour une prise en charge adéquate et limiter ainsi les risques de complications.

Bibliographie

1. Organisation mondiale de la santé. Mortalité maternelle, 19 septembre 2019 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality> (consulté le 28 septembre 2022).
2. Merviel P., Challier JC., Foidart JM., Uzan S. Implantation et placentation, physiologie, pathologies et traitements. MASSON, Paris, 2001.
3. Pottecher T., Luton D. Prise en charge multidisciplianire de la prééclampsie. Elsevier Masson, Paris, 2009.
4. Mammaro A., Carrara S., Cavaliere A., Ermito S., Dinatale A., Pappalardo EM., et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy, 2009 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279097/> (consulté le 1 novembre 2022).
5. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Physiopathologie de la pré-éclampsie, Presse Médicale, 2016, 45, 7-8, 631-7.
6. Brouillet S. EG-VEGF, nouvel acteur du développement placentaire: implications physiologiques et pathologiques, 26 septembre 2011 [en ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01138898/document> (consulté le 18 décembre 2022).
7. Embryology.ch. La coque cytotrophoblastique [en ligne]. Disponible sur: <http://embryology.ch/fr/embryogenese/membranes-foetales-placenta/villosites-placentaires/trois-types/coque-cytotrophoblastique.html> (consulté le 1 novembre 2022).
8. Meekins JW., Pijnenborg R., Hanssens M., McFadyen IR., Van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol.,1994, 101, 8, 669-74.
9. Burton GJ., Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia, J Soc Gynecol Investig, 2004, 11, 6, 342-52.
10. Everett TR, Lees CC. Beyond the placental bed: Placental and systemic determinants of the uterine artery Doppler waveform, 16 août 2012 [en ligne]. Disponible sur :<https://www-sciencedirect-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/science/article/pii/S0143400412002706> (consulté le 18 août 2022).

11. Plaks V., Rinkenberger J., Dai J., Flannery M., Sund M., Kanasaki K., et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency phenocopies features of preeclampsia and intrauterine growth restriction, 2 juillet 2013, [en ligne] Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3704020/> (consulté le 25 mai 2022).
12. Zhou Y., Damsky CH., Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome?, 1997 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.jci.org/articles/view/119388/pdf> (consulté le 4 mars 2022).
13. Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular Trophoblast Invasion: Implications for the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia. *Biology of Reproduction*, 2003, 69, 1-7.
14. Reister F., Frank HG., Kingdom JCP., Heyl W., Kaufmann P., Rath W., et al. Macrophage-Induced Apoptosis Limits Endovascular Trophoblast Invasion in the Uterine Wall of Preeclamptic Women. *Lab Invest.*, 2001, 81, 1143-52.
15. Lash GE., Schiessl B., Kirkley M., Innes BA., Cooper A., Searle RF., et al. Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy. *J Leukoc Biol.*, 2006, 80, 572-80.
16. Lim KH., Zhou Y., Janatpour M., McMaster M., Bass K., Chun SH., et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol.*, 1997, 151, 1809-1818.
17. Greer IA., Haddad NG., Dawes J., Johnstone FD., Calder AA. Neutrophil activation in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.*, 1989, 96, 978-82.
18. Mascio DD., Saccone G., Bellussi F., Vitagliano A., Berghella V. Type of paternal sperm exposure before pregnancy and the risk of preeclampsia : a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2020, 251, 246-53.
19. Einarsson JL., Sangi-Haghpeykar H., Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.*, 2003, 188, 1241-1243.
20. Kenny LC., Kell DB. Immunological Tolerance, Pregnancy, and Preeclampsia : The Roles of Semen Microbes and the Father. *Front Med.*, 2018, 4, 239.

21. Robertson SA., Bromfield JJ., Tremellen KP. Seminal « priming » for protection from pre-eclampsia-a unifying hypothesis. *J Reprod Immunol.*, 2003, 59, 253-265.
22. Rajakumar A., Whitelock KA., Weissfeld LA., Daftary AR., Markovic N., Conrad KP. Selective Overexpression of the Hypoxia-Inducible Transcription Factor, HIF-2 α , in Placentas from Women with Preeclampsia¹. *Biol Reprod.*, 2001, 64, 499-506.
23. Marin R., Chiarello DI., Abad C., Rojas D., Toledo F., Sobrevia L. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia., *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.*, 2020, 1866(12):165961.
24. Hung TH., Skepper JN., Charnock-Jones DS., Burton GJ. Hypoxia-Reoxygenation. *Circ Res.*, 2002, 90, 1274-1281.
25. Staff AC., Ranheim T., Khoury J., Henriksen T. Increased contents of phospholipids, cholesterol, and lipid peroxides in decidua basalis in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.*, 1999, 180, 587-92.
26. Burton GJ., Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, juin 2011, 25, 287-299.
27. Huppertz B., Kingdom J., Caniggia I., Desoye G., Black S., Korr H., et al. Hypoxia Favours Necrotic Versus Apoptotic Shedding of Placental Syncytiotrophoblast into the Maternal Circulation. *Placenta.*, 2003, 24, 181-190.
28. Rajakumar A., Cerdeira AS., Rana S., Zsengeller Z. Edmunds L., Jeyabalan A., et al. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating sFlt1 in preeclampsia. *Hypertension.*, 2012, 59, 256-264.
29. Khalil RA., Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.*, 2002, 283, R29-45.
30. Maynard SE., Min JY., Merchan J., Lim KH., Li J., Mondal S., et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.*, 2003, 111, 649-658.
31. Gerber HP., Condorelli F., Park J., Ferrara N. Differential Transcriptional Regulation of the Two Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Genes: Flt-1, BUT NOT Flk-1/KDR, IS UP-REGULATED BY HYPOXIA. *J Biol Chem.*, 1997, 272 (38), 23659-23667.

32. Karumanchi SA., Epstein FH. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: Cause or consequence of preeclampsia ?. *Kidney Int.*, 2007, 71(10), 959-61.
33. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., Hanai J., Mammoto T., Kim YM., et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.*, 2006, 12 (6), 642-9.
34. Levine RJ., Lam C., Qian C., Yu KF., Maynard SE., Sachs BP., et al. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *N Engl J Med.*, 2006, 355(10), 992-1005.
35. Zhou CC., Zhang Y., Irani RA., Zhang H., Mi T., Popek EJ., et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med.*, 2008, 14 (8), 855-62.
36. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: Impact of obesity. *Nutr Rev.*, 2013, 71(01):10.1111/nure.12055.
37. Inserm, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Pré-éclampsie, 22 février 2022, [en ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/pre-eclampsie/> (consulté le 27 décembre 2022).
38. Wallis AB., Saftlas AF., Hsia J., Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens.*, 2008, 21(5):521-6.
39. Breintoft K., Pinnerup R., Henriksen TB., Rytter D., Uldbjerg N., Forman A, et al. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.*, 2021, 10(4):667.
40. Omani-Samani R., Alizadeh A., Almasi-Hashiani A., Mohammadi M., Maroufizadeh S., Navid B., et al. Risk of preeclampsia following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 72 cohort studies. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2020, 33(16):2826-40.
41. Oxford Academic. ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2018 [en ligne]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/34/3165/5078465> (consulté le 4 mai 2022).
42. Bodnar LM., Ness RB., Markovic N., Roberts JM.. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol.*, 2005, 15(7), 475-82.

43. Lopez-Jaramillo P., Barajas J., Rueda-Quijano SM., Lopez-Lopez C., Felix C. Obesity and Preeclampsia : Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol.*, 2018, 9:1838.
44. Holdsworth-Carson SJ., Lim R., Mitton A., Whitehead C., Rice GE., Permezel M., et al. Peroxisome proliferator-activated receptors are altered in pathologies of the human placenta: gestational diabetes mellitus, intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Placenta.*, 2010, 31(3):222-9.
45. Bdolah Y., Elchalal U., Natanson-Yaron S., Yechiam H., Bdolah-Abram T., Greenfield C., et al. Relationship between nulliparity and preeclampsia may be explained by altered circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1. *Hypertens Pregnancy.*, 2014, 33(2):250-9.
46. Tyas BD., Lestari P., Aldika Akbar MI. Maternal Perinatal Outcomes Related to Advanced Maternal Age in Preeclampsia Pregnant Women. *J Fam Reprod Health.*, 2019, 13(4):191-200.
47. Weissgerber TL., Mudd LM. Preeclampsia and Diabetes. *Curr Diab Rep.*, 2015, 15(3):579.
48. Bejjani L., Nedellec S., Taïeb J., Thervet E., Benachi A. Rapport protéinurie/créatininurie : quelle place dans le diagnostic de la pré-éclampsie ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.*, 2015, 44(9):795-801.
49. Dulay AT. Pré-éclampsie et éclampsie, 13 juillet 2022 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%20c3%A9cologie-et-obst%20c3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/pr%20c3%A9-%20c3%A9clampsie-et-%20c3%A9clampsie> (consulté le 2 octobre 2022).
50. Mayo Clinic. Nonstress test, 23 mars 2021 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/nonstress-test/about/pac-20384577> (consulté le 3 octobre 2022).
51. Yasumizu T., Kato J. Clinical Evaluation of Plasma Fibronectin Level as a Biomarker of Preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.*, 1996, 22(3):221-7.
52. Klein E., Schlembach D., Ramoni A., Langer E., Bahlmann F., Grill S., et al. Influence of the sFlt-1/PlGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *PLoS ONE.*, 2016, 11(5):e0156013.

53. Chavarría ME., Lara-González L., González-Gleason A., Sojo I., Reyes A. Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study for early prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.*, 2002, 187(3):595-601.
54. Brubaker DB., Ross MG., Marinoff D. The function of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.*, 1992, 166(2):526-31.
55. Bainbridge SA., Roberts JM. Uric Acid as a Pathogenic Factor in Preeclampsia. *Placenta.*, 2008, 29 (Suppl A):S67-72.
56. Millar JG., Campbell SK., Albano JD., Higgins BR., Clark AD. Early prediction of preeclampsia by measurement of kallikrein and creatinine on a random urine sample. *Br J Obstet Gynaecol.*, 1996, 103(5):421-6.
57. Yuan C., Yao Y., Fu C., Rong T., Li B., Carvalho A., et al. Plasma concentrations of tissue kallikrein in normal and preeclamptic pregnancies. *Hypertens Pregnancy.*, 2020, 39(1):64-9.
58. Verbeurgt L., Chantraine F., De Marchin J., Minon JM., Nisolle M. Use of sFlt-1/PlGF ratio in preeclampsia: a monocentric retrospective analysis. *Rev Med Liege.*, 2017, 72(9):393-8.
59. Clark EAS., Silver RM., Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome ?. *Curr Rheumatol Rep.*, 2007, 9(3):219-25.
60. Van Rijn M., Van der Schouw YT., Hagenaars AM., Visser GH., Christiaens GC. Adverse obstetric outcome in low- and high- risk pregnancies: predictive value of maternal serum screening. *Obstet Gynecol.*, 1999, 94(6):929-34.
61. Rugina I., Neuman M., Niebor D, Saleh L., et al. PAPP-A2 and Inhibin A as Novel Predictors for Pregnancy Complications in Women With Suspected or Confirmed Preeclampsia, 29 septembre 2020 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.018219> (consulté le 27 juillet 2022).
62. Balat O., Aksoy F., Kutlar I., Ugur MG., Iyikosker H., Balat A., et al. Increased plasma levels of Urotensin-II in preeclampsia-eclampsia: a new mediator in pathogenesis?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2005, 120(1):33-8.

63. Austgulen R., Lien E., Vince G., Redman CW. Increased maternal plasma levels of soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 1997, 71(1):53-8.
64. Karaşin SS., Çift T. The Role of Ischemia-modified Albumin as a Biomarker in Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet.*, 2020, 42(3):133-9.
65. Poon LC., Nicolaides KH. Early Prediction of Preeclampsia, 2014 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127237/> (consulté le 2 novembre 2022).
66. Bault JP., Quarello E., Ville Y. Doppler obstétrical. Sauramps medical, Paris, 2009. p 91-98.
67. Lopez-Mendez MA., Martinez-Gaytan V., Cortes-Flores R., Ramos-Gonzalez RM., Ochoa-Torres MA., Garza-Veloz I., et al. Doppler ultrasound evaluation in preeclampsia. *BMC Res Notes.*, 2013, 6:477.
68. Chaemsaitong P., Sahota DS., Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.*, 2022, 226(2):S1071-S1097.e2.
69. The Fetal Medicine Foundation. Risk of preeclampsia, [en ligne]. Disponible sur: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester> (consulté le 1 novembre 2022).
70. Rolnik DL., Wright D., Poon LCY., Syngelaki A., O’Gorman N., de Paco Matallana C., et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2017, 50(4):492-5.
71. CNGOF, Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Dépistage de la pré-éclampsie, juin 2022 [en ligne]. Disponible sur: <file:///C:/Users/lessa/OneDrive/Bureau/Depistage%20pre-eclampsie-CNGOF-Juin-2020.pdf> (consulté le 28 octobre 2022).
72. Wu P., Haththotuwa R., Kwok CS., Babu A., Kotronias RA., Rushton C., et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.*, 2017, 10(2):e003497.
73. Melekoğlu R., Yaşar Ş., Zeyveli Çelik N., Özdemir H. Evaluation of dyslipidemia in preeclamptic pregnant women and determination of the predictive value of the hemato-lipid

profile: A prospective, cross-sectional, case-control study. *Turk J Obstet Gynecol.*, 2022, 19(1):7-20.

74. Wu P., Kwok CS., Haththotuwa R., Kotronias RA., Babu A., Fryer AA., et al. Preeclampsia is associated with a twofold increase in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.*, 2016, 59(12):2518-26.

75. Harmon QE., Huang L., Umbach DM., Klungsøyr K., Engel SM., Magnus P., et al. Risk of Fetal Death With Preeclampsia. *Obstet Gynecol.*, 2015, 125(3):628-35.

76. Mayo Clinic. Preeclampsia - Symptoms and causes, 15 avril 2022 [Internet] Disponible sur: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/preeclampsia/symptoms-causes/syc-20355745> (consulté le 31 juillet 2022).

77. Fishel Bartal M., Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol.*, 2022, 226(2S):S1237-53.

78. Ross MG. Eclampsia : Overview, Etiologic and Risk Factors for Preeclampsia/Eclampsia, Multiorgan System Effects, 23 février 2022 [en ligne]. Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/253960-overview> (consulté le 12 juillet 2022).

79. Douglas KA., Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom, 27 novembre 1994 [en ligne]. Disponible sur: <https://read.qxmd.com/read/7819845/eclampsia-in-the-united-kingdom> (consulté le 17 juillet 2022).

80. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing?. *Am J Obstet Gynecol.*, 1990, 162(2):311-6.

81. Hulstein JJ., van Runnard Heimel PJ., Franx A., Lenting PJ., Bruinse HW., Silence K., et al. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *J Thromb Haemost JTH.*, 2006, 4(12):2569-75.

82. Barton JR., Riely CA., Adamec TA., Shanklin DR., Khoury AD., Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.*, décembre 1992, 167(6):1538-43.

83. Collinet P., Jourdain M. Le HELLP syndrome. *Réanimation.*, 2007, 16(5):386-92.

84. Sibai BM., Ramadan MK., Usta I., Salama M., Mercer BM., Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.*, 1993, 169(4):1000-6.
85. Barton JR., Sibai BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.*, 1996, 174(6):1820-5; discussion 1825-1827.
86. Oosterhof H., Voorhoeve PG., Aarnoudse JG. Enhancement of hepatic artery resistance to blood flow in preeclampsia in presence or absence of HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). *Am J Obstet Gynecol.*, 1994, 171(2):526-30.
87. Hommann M., Schotte U., Richter KK., Möller U., Basciani R., Scheele J. HELLP Syndrome as an indication for liver transplantation. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.*, 2001, 41(1):8-11.
88. Reubinoff B e., Schenker J g. HELLP syndrome: a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count, complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.*, 1991, 36(2):95-102.
89. Mamouni N., Bougern H., Derkaoui A., Bendahou K., Fakir S., Bouchikhi C., et al. Le HELLP syndrome : à propos de 61 cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J.*, 2012, 11:30.
90. Isler CM., Barrilleaux PS., Magann EF., Bass JD., Martin JN. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.*, 2001, 184(7):1332-7; 1337-1339.
91. Audibert F., Coffineau A., Edouard D., Brivet F., Ville Y., Frydman R., et al. Management of HELLP syndrome before 32 weeks of amenorrhea. 22 cases. *Presse Medicale Paris Fr* 1983., 1996, 25(6):235-9.
92. Friel LA. Hypertension pendant la grossesse, octobre 2021 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%20c3%20cologie-et-obst%20c3%20trique/grossesse-complicq%20c3%20e-par-une-maladie/hypertension-pendant-la-grossesse> (consulté le 17 juillet 2022).
93. Mariotti CL., Pechère-Bertschi A., Cahana RL., Saudan P. Hypertension chez la femme enceinte, 12 septembre 2007 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue->

medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-124/hypertension-chez-la-femme-enceinte (consulté le 17 juillet 2022).

94. Hennessy A., Makris A. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology.*, 2011, 16(2):134-43.
95. Kattah A. Preeclampsia and Kidney Disease: Deciphering Cause and Effect. *Curr Hypertens Rep.*, 2020, 22(11):91.
96. Wallukat G., Homuth V., Fischer T., Lindschau C., Horstkamp B., Jüpner A., et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor, 1999 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.jci.org/articles/view/4106/pdf> (consulté le 28 juillet 2022).
97. Sugimoto H., Hamano Y., Charytan D., Cosgrove D., Kieran M., Sudhakar A., et al. Neutralization of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) by Anti-VEGF Antibodies and Soluble VEGF Receptor 1 (sFlt-1) Induces Proteinuria. *J Biol Chem.*, 2003, 278(15):12605-8.
98. Zhao S., Gu X., Groome LJ., Wang Y. Decreased nephrin and GLEPP-1, but increased VEGF, Flt-1, and nitrotyrosine, expressions in kidney tissue sections from women with preeclampsia. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.*, 2009, 16(10):970-9.
99. Ascarelli MH., Johnson V., McCreary H., Cushman J., May WL., Martin JN. Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.*, 2005, 105(1):29-33.
100. Brichant JF., Brichant G., Dewandre PY., Foidart JM. Circulatory and respiratory problems in preeclampsia. *Ann Fr Anesth Reanim.*, 2010, 29(4):e91-95.
101. Oyelese Y., Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol.*, 2006, 108(4):1005-16.
102. Parker SE., Werler MM., Gissler M., Tikkanen M., Ananth CV. Placental Abruption and Subsequent Risk of Preeclampsia: A Population-Based Case-Control Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.*, 2015, 29(3):211-9.
103. Sass N., Nagahama G., Korkeas HA. Placental abruption in each phenotype of hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective cohort study using a national inpatient database in Japan. *Hypertens Res.*, 2021, 44(2):250-2.

104. Mystidia. Hématome retroplacentaire, 2020 [en ligne]. Disponible sur: <https://mystidia.com/hematome-retroplacentaire/> (consulté le 24 août 2022).
105. Perry KG., Martin JN. Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol.*, 1992, 35(2):338-50.
106. Lecarpentier E., Haddad B., Goffinet F., Tsatsaris V. Moyens thérapeutiques de la prise en charge de la pré-éclampsie. *Presse Médicale.*, 2016, 45(7, Part 1):638-45.
107. Haddad B., Masson C., Deis S., Touboul C., Kayem G. Criteria of pregnancy termination in women with preeclampsia, 27 mars 2010 [en ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20347561/> (consulté le 4 août 2022).
108. Budden A., Wilkinson L., Buksh MJ., McCowan L. Pregnancy outcome in women presenting with pre-eclampsia at less than 25 weeks gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*, 2006, 46(5):407-12.
109. Pacher J., Brix E., Lehner R. The mode of delivery in patients with preeclampsia at term subject to elective or emergency Cesarean section. *Arch Gynecol Obstet.*, 2014, 289(2):263-7.
110. Alexander JM., Bloom SL., McIntire DD., Leveno KJ. Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful?. *Obstet Gynecol.*, 1999, 93(4):485-8.
111. Bonnet MP., Garnier M., Keita H., Compère V., Arthuis C., Raia-Barjat T., et al. Guidelines for the management of women with severe pre-eclampsia. *Anaesth Crit Care Pain Med.*, 2021, 40(5):100901.
112. Meher S., Duley L. Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2006, 2006(2):CD005939.
113. Kazimierak W., Kowalska-Koprek U., Karowicz-Bilińska A, Berner-Trabska M., Lenczowska-Wezyk M., Brzozowska M., et al. 24-hour Holter measurement of blood pressure in pregnant women and effectiveness of the treatment. *Ginekol Pol.*, 2008, 79(3):174-6.
114. Agence nationale de la recherche. Nouvelle stratégie pour le traitement de la prééclampsie : restauration d'une balance angiogénique physiologique par épuration extracorporelle spécifique du sFlt-1 libération de PlGF libre, 2022 [en ligne]. Disponible sur: <https://anr.fr/Projet-ANR-15-CE17-0005> (consulté le 13 juillet 2022).

115. Wind M., Gaasbeek AGA., Oosten LEM., Rabelink TJ., Van Lith JMM., Sueters M., et al. Therapeutic plasma exchange in pregnancy: A literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2021, 260:29-36.
116. Evidal. Acide acétylsalicylique, mars 2022 [en ligne]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/acide_acetylsalicylique_mylan_100_mg_cp_gastroresis-204888.html#pharmacodynamie (consulté le 6 mai 2022).
117. Walsh SW. Low-Dose Aspirin: Treatment for the Imbalance of Increased Thromboxane and Decreased Prostacyclin in Preeclampsia. *Am J Perinatol.*, 1989, 6(2):124-32.
118. Walsh SW. Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.*, 2004, 70(2):223-32.
119. Li C., Raikwar NS., Santillan MK., Santillan DA., Thomas CP. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta.*, 2015, 36(4):446-53.
120. Askie LM., Duley L., Henderson-Smart DJ., Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet.*, 2007, 369(9575):1791-8.
121. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y., Bureau M., Audibert F., Marcoux S., et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.*, 2010, 116(2 Pt 1):402-14.
122. Bonten TN., Saris A., van Oostrom MJ., Snoep JD., Rosendaal FR., Zwaginga J., et al. Effect of aspirin intake at bedtime versus on awakening on circadian rhythm of platelet reactivity. A randomised cross-over trial. *Thromb Haemost.*, 2014, 112(6):1209-18.
123. HAS (Haute Autorité de Santé). Bon usage des agents antiplaquettaires, 29 juin 2012 [en ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1264095/fr/bon-usage-des-agents-antiplaquettaires (consulté le 18 octobre 2023).
124. Katsi V., Kannelopoulou T., Makris T., Nihoyannopoulos P., Nomikou E., Tousoulis D. Aspirin vs Heparin for the Prevention of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.*, 2016, 18(7):57.
125. Groom KM., David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.*, 2018, 218(2, Supplement):S829-40.

126. Serreau R. Médicaments utilisés dans la prise en charge de la prééclampsie. Pharmacologie et risques foétaux. *Ann Fr Anesth Réanimation.*, 2010, 29(4):e37-46.
127. Evidal. Aldomet, octobre 2021 [en ligne]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/medicament/aldomet_250_mg_cp_enr-483.html#mises_en_garde_et_precautions_d_emploi (consulté le 3 octobre 2022).
128. Wacker JR., Wagner BK., Briese V., Schauf B., Heilmann L., Bartz C., et al. Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2006, 127(2):160-5.
129. Benedetto C., Zonca M., Giarola M., Maulà V., Chiarolini L., Carandente F. 24-hour blood pressure monitoring to evaluate the effects of nifedipine in pre-eclampsia and in chronic hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.*, 1997, 104(6):682-8.
130. Nylund L., Lunell NO., Lewander R., Sarby B., Thornström S. Labetalol for the treatment of hypertension in pregnancy. Pharmacokinetics and effects on the uteroplacental blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.*, 1984, 118:71-3.
131. Hart T., Harris M. Preeclampsia revisited, 19 septembre 2012 [Internet]. Disponible sur: <https://www.uspharmacist.com/article/preeclampsia-revisited> (consulté le 14 août 2022).
132. CRAT (centre de référence sur les agents tératogènes). Metformine, 20 novembre 2020 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=metformine> (consulté le 3 novembre 2022).
133. Brownfoot FC., Hastie R., Hannan NJ., Cannon P., Tuohey L., Parry LJ., et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.*, 2016, 214(3):356.e1-356.e15.
134. Dorniak-Wall T., Grivell RM., Dekker GA., Hague W., Dodd JM. The role of L-arginine in the prevention and treatment of pre-eclampsia : a systematic review of randomised trials, 31 octobre 2013 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/jhh2013100> (consulté le 17 août 2022).

135. Camarena Pulido EE., García Benavides L., Panduro Barón JG., Pascoe Gonzalez S., Madrigal Saray AJ., García Padilla FE., et al. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-blind, randomized, clinical trial. *Hypertens Pregnancy.*, 2016, 35(2):217-25.
136. CRAT (centre de référence sur les agents tératogènes). Pravastatine, 5 mars 2021 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=statine> (consulté le 14 août 2022).
137. Brownfoot FC., Tong S., Hannan NJ., Hastie R., Cannon P., Kaitu'u-Lino TJ. Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary trophoblast cells and placenta. *BMC Pregnancy Childbirth.*, 2016, 16:117.
138. Cluver CA., Hannan NJ., Van Papendorp E., Hiscock R., Beard S., Mol BW., et al. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.*, 2018, 219(4):388.e1-388.e17.
139. Cluver CA., Walker SP., Mol BW., Theron GB., Hall DR., Hiscock R., et al. Double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of esomeprazole to treat early onset pre-eclampsia (PIE Trial): a study protocol. *BMJ Open.*, 2015, 5(10):e008211.
140. Li H., Ohta H., Tahara Y., Nakamura S., Taguchi K., Nakagawa M., et al. Artificial oxygen carriers rescue placental hypoxia and improve fetal development in the rat pre-eclampsia model. *Sci Rep.*, 2015, 5:15271.
141. Bakacak M., Serin S., Ercan O., Köstü B., Avcı F., Kilinc M., et al. Comparison of Vitamin D levels in cases with preeclampsia, eclampsia and healthy pregnant women. *Int J Clin Exp Med.*, 2015, 8(9):16280-6.
142. Dinkel L. Carence en vitamine D et risque de prééclampsie : existe-t-il un lien ?. 1 novembre 2015, [en ligne]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/student/nursing/content/journal/1-s2.0-S1634076015001651> (consulté le 9 août 2022).
143. Roberts JM., Myatt L., Spong CY., Thom EA., Hauth JC., Leveno KJ., et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med.*, 2010, 362(14):1282-91.

144. Omotayo MO., Dickin KL., O'Brien KO., Neufeld LM., De Regil LM., Stoltzfus RJ. Calcium Supplementation to Prevent Preeclampsia: Translating Guidelines into Practice in Low-Income Countries¹². *Adv Nutr.*, 2016, 7(2):275-8.
145. Imdad A., Jabeen A., Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health.*, 2011, 11(Suppl 3):S18.
146. HAS (Haute autorité de santé). Acide folique, 8 avril 2019 [en ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2962273/fr/acide-folique-ccd-acide-folique (consulté le 3 janvier 2022).
147. Maru L., Verma M., Jinsiwale N. Homocysteine as Predictive Marker for Pregnancy-Induced Hypertension : a Comparative Study of Homocysteine Levels in Normal Versus Patients of PIH and Its Complications. *J Obstet Gynaecol India.*, 2016, 66(Suppl 1):167-71.
148. Bulloch RE., Lovell AL., Jordan VMB., McCowan LME., Thompson JMD., Wall CR. Maternal folic acid supplementation for the prevention of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.*, 2018, 32(4):346-57.
149. Seligman SP., Buyon JP., Clancy RM., Young BK., Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.*, 1994, 171(4):944-8.
150. Wareing M., Myers JE., O'hara M., Kenny LC., Warren AY., Taggart MJ., et al. Effects of a phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor on endothelium-dependent relaxation of myometrial small arteries. *Am J Obstet Gynecol.*, 2004, 190(5):1283-90.
151. Institut Pasteur. Une nouvelle perspective thérapeutique de la prééclampsie, 2022 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/nouvelle-perspective-therapeutique-preeclampsie> (consulté le 5 octobre 2022).
152. Chatre L., Ducat A., Spradley F., and al. Increased NOS coupling by the metabolite tetrahydrobiopterin (BH4) reduces preeclampsia/IUGR consequences, septembre 2022 [en ligne]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/science/article/pii/S2213231722001781?via%3Dihub>, (consulté le 5 octobre 2022).
153. Grossesse santé. Nos actions, 2020 [en ligne]. Disponible sur: <https://grossesse-sante.org/nos-actions/> (consulté le 1 novembre 2022).

154. Grossesse santé. Enquête prééclampsie, 2020 [en ligne]. Disponible sur: https://grossesse-sante.org/wp-content/uploads/2022/05/CP_GrossesseSante_enquetePE-2020.pdf (consulté le 1 novembre 2022).

Annexe

I. Annexe 1 : fiche conseil

Conseil à l'officine : La prééclampsie

Qu'est-ce que la prééclampsie ?

C'est une maladie retrouvée uniquement chez la **femme enceinte**, due à une anomalie du placenta.

La maladie apparaît après 20 semaines de grossesse et peut perdurer jusqu'à 6 semaines après l'accouchement.

La pathologie se définit par l'association d'une **hypertension artérielle gravidique** et d'une **protéinurie**.

Les valeurs seuils :



Protéinurie > à 300 mg/24 heures



Pression artérielle > ou égale à 140 / 90 mmHg

Epidémiologie

En France, la prééclampsie est la **2^{ème} cause de mortalité maternelle** et touche 15 000 femmes chaque année.

Les facteurs de risques

- Nulliparité
- Age avancé de la mère (≥ 35 ans)
- Surpoids, obésité, diabète de type 1 et 2, hypertension artérielle, coagulopathie, maladie rénale chronique, maladie auto-immune (lupus érythémateux disséminé)
- Antécédents familiaux

Les risques pour la mère	Les risques pour le fœtus
<ul style="list-style-type: none">• Convulsions, perte de connaissance, détresse respiratoire• Maladies cardiovasculaires, maladies rénales dans le futur• Décès	<ul style="list-style-type: none">• Naissance prématurée, retard de développement, faible poids à la naissance• Décès

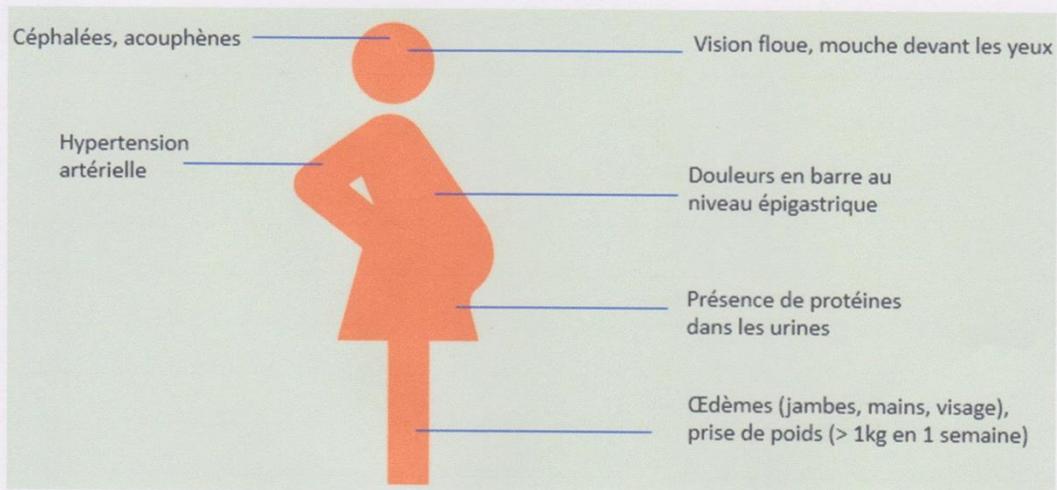
Fiche conseils réalisée par Manon Lessard dans le cadre de sa thèse de pharmacie « Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la prééclampsie ». Tous droits réservés, 2023.

Traitements

Actuellement **aucun traitement** n'existe pour prendre en charge la maladie. Le seul moyen pour y mettre fin est l'accouchement afin de retirer le placenta.

Chez une femme à risque de prééclampsie, dans le but de prévenir la maladie, il est recommandé de prendre **entre 75 et 160 mg d'Aspirine** en **une prise journalière**. Le traitement est à débiter avant la 16^{ème} semaine d'aménorrhée jusqu'à l'accouchement.

Tableau clinique



Le rôle du pharmacien

Le pharmacien est un acteur important de **l'accompagnement du patient**. Il peut : conseiller, recommander, dépister, écouter, rassurer et réorienter.

L'objectif est de **repérer les signes avant-coureurs**. Si une femme enceinte se présente au comptoir avec au moins un des symptômes cités ci-dessus, il est recommandé de :

- Prendre la **tension artérielle** de la patiente dans un espace de confidentialité.
- Lui demander depuis quand durent les symptômes.
- Inciter à **consulter rapidement** sa sage-femme ou son obstétricien.
- Rassurer la patiente en lui expliquant qu'il vaut mieux que ce soit une fausse alerte. Il est préférable d'effectuer des examens de contrôle plutôt que de poser un diagnostic tardif.
- Pour s'informer davantage, donner l'adresse internet de **l'association grossesse santé contre la prééclampsie** (grossesse-sante.org).



Fiche conseils réalisée par Manon Lessard dans le cadre de sa thèse de pharmacie « Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la prééclampsie ». Tous droits réservés, 2023.

II. Annexe 2 : questionnaire pour les entretiens femme enceinte

Nom et prénom de la patiente :
Adresse mail :

Date :

Questionnaire entretien femme enceinte

Quel est l'âge gestationnel ?			
Est-ce votre première grossesse ?			
Médicament et maladie			
Avez-vous une maladie chronique ?	NON		
	OUI	Etes-vous suivi par un spécialiste ?	
Votre tension artérielle et votre protéinurie sont-elles contrôlées lors des consultations de suivi avec votre sage-femme / gynécologue ? *			
Prenez-vous des médicaments ?	NON		
	OUI	Sont-ils prescrits par le médecin ou est-ce de l'automédication ? (Citer les médicaments)	
Savez-vous qu'est-ce qu'un médicament tératogène** et les conséquences que cela peut avoir ?			
Connaissez-vous la signification des pictogrammes destinés à la femme enceinte sur les boîtes de médicaments ?			
En cas de douleurs, que faites-vous ?			
En cas de troubles digestifs, que faites-vous ?			
Prenez-vous des AINS ?			
Prenez-vous des compléments alimentaires ou des produits à base de plantes ou d'huiles essentielles ?			
Addiction			
Fumez-vous ?			
Consommez-vous de l'alcool et/ou des drogues ?			
Vaccination			
Etes-vous à jour dans vos vaccins ?			
<i>Si la saison s'y prête, souhaitez-vous vous faire vacciner contre le virus de la grippe ?</i>			
Etes-vous à jour dans vos vaccinations contre le virus de la COVID-19 ?			
Avez-vous entendu parler de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse ?	OUI	Avez-vous déjà fait la vaccination ou comptez-vous la faire ?	
	NON		

**Un médicament tératogène est un médicament qui peut entraîner des malformations chez le fœtus.

* Une tension $\geq 140/90$ mmHg et/ ou une protéinurie > 300 mg/24h doit conduire à consulter le plus rapidement possible sa sage-femme ou son gynécologue. Par ailleurs ces résultats peuvent s'accompagner d'autres symptômes comme des maux de tête, une vision trouble, des bourdonnements d'oreille, des œdèmes au niveau des membres inférieurs / supérieurs, une douleur en forme de barre au niveau épigastrique.

Questionnaire réalisé dans le cadre du stage de pratique professionnelle en officine, par Manon Lessard.
Tous droits réservés, 2023.



DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21/03/2023

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : LESSARD Manon.</p> <p><u>Sujet</u> : Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la prééclampsie</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Brigitte Leininger-Muller, Professeur des universités. Directeur : Brigitte Leininger-Muller, Professeur des universités. Co-directeur : Olivier Morel, Gynécologue-obstétricien. Juges : Christine Capdeville-Atkinson, Professeur des universités. Barbara Debout, Pharmacien. Marylène Pilloy, Pharmacien.</p>	<p align="center">Vu,</p> <p>Directeur de thèse : Brigitte Leininger-Muller, visa de validation le 20/01/2023.</p> <p>Président de jury : Brigitte Leininger-Muller, visa de validation le 07/02/2023.</p> <p>Référent des thèses d'exercice, visa de validation le 08/02/2023.</p>
<p align="center">Vu et approuvé,</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Pr. Raphaël DUVAL Nancy, le 20.02.23</p> 	<p align="center">Vu,</p> <p align="center">La Présidente de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Hélène BOULANGER Nancy, le</p>  <p>N° d'enregistrement : 12874 C</p>

N° d'identification :

TITRE

Le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la prééclampsie

Thèse soutenue le 21 mars 2023

Par Manon Lessard

RESUME :

La prééclampsie est une pathologie retrouvée exclusivement chez la femme enceinte. Il s'agit d'un défaut de placentation qui n'est pas sans conséquence pour la mère et l'enfant. Le seul moyen pour mettre fin à cette maladie est l'accouchement afin de retirer le placenta. Actuellement, la prééclampsie est une pathologie souvent ignorée des professionnels de santé ce qui retarde le diagnostic et la prise en charge de ce trouble.

L'objectif de cette thèse est donc de présenter les différents mécanismes d'action qui permettent de mieux comprendre la maladie et d'évoquer les stratégies médicamenteuses employées dans la prise en charge de la toxémie gravidique.

Plus la maladie est prise en charge précocement, plus les issues défavorables sont faibles. C'est pourquoi le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer dans le repérage des premiers signes de la pathologie.

MOTS CLES : prééclampsie, éclampsie, femme enceinte, grossesse, fœtus, hypertension artérielle, rôle du pharmacien d'officine

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Professeur Brigitte Leininger Muller	UMR 1256 NGERE (Nutrition génétique et expositions aux risques environnementaux)	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

THEMES 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement

③ – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

⑥ – Pratique professionnelle