

République Algérienne démocratique et populaire

Université Abou Bekr Belkaid

Faculté de médecine



Thème de mémoire présenté par :

✚ BELAILI TOURIA

✚ BOUZIANI FEYZA

Sous l'encadrement de :

✚ Pr. OUALI

Année Universitaire : 2018/2019

Remerciements

Ce mémoire est le résultat d'un travail de recherche de plusieurs mois.

En premier lieu, on tient à remercier notre directeur de thèse, Professeur

Quali pour la confiance qu'il nous a accordée en acceptant d'encadrer ce travail, pour son orientation et ses multiples conseils.

Nous souhaitons adresser tous nos remerciements aux personnes qui nous ont apporté leur soutien et qui ont ainsi contribué à l'élaboration de ce mémoire, travail indispensable pour la validation de notre stage en vue de l'obtention du titre « docteur en médecine ».

Merci aussi à tout le personnel de l'E.H.S Tlemcen, maîtres assistants, assistants, résidents .

Notre reconnaissance va à ceux qui ont plus particulièrement assuré le soutien affectif de cette thèse : nos familles

A l'issue de la rédaction de cette recherche, on est convaincues que la thèse est loin d'être un travail solitaire. En effet, on n'aurait jamais pu réaliser ce travail sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifesté à l'égard de notre recherche nous a permis de progresser dans cette phase

LISTE DES ABREVIATIONS

HTA	Hypertension artérielle
TA	Tension artérielle
TAD	Tension artérielle diastolique
TAS	Tension artérielle systolique
HTAG	Hypertension artérielle gravidique
PE	Pré-éclampsie
SD	Syndrome
SA	Semaine(s) d'aménorrhée(s)
TGO	Transaminase glutamique-oxaloacétique
TGP	Transaminase glutamate-pyruvate
ROT	Réflexes ostéo-tendineux
PRECOG	Preeclampsia community guideline
PES	Pré-éclampsie sévère
OAP	Œdème aigu pulmonaire
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
ASAT	Aspartate aminotransférase
ALAT	Alanine Amino Transférase
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
HCG	Hormone chorionique gonadotrope
SFAR	Société française d'anesthésie et de réanimation

TABLE DES MATIERES

Remerciements	I
LISTE DES ABREVIATIONS	II
INTRODUCTION	1
LES OBJECTIFS	1
Objectif général	1
Objectifs spécifiques	1
PARTIE THEORIQUE	3
I. GENERALITES	4
1. Physiologie de la grossesse normale	4
a) Physiologie utérine au cours de la grossesse	4
b) Physiologie placentaire	6
c) La physiologie du système cardiovasculaire	7
II. DEFINITION :	9
1) L'hypertension artérielle	10
2) La protéinurie	10
3) Œdèmes	11
III. CLASSIFICATIONS	11
1. HTA gravidiques	11
2. L'éclampsie	12
IV. DONNEES EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE	13
1) Fréquence	13
a) Dans les pays développés	13
b) En Afrique	13
2) Facteurs de risque	15
a) Facteurs génétiques et familiaux	15
b) Facteurs de risque immunologiques	15
c) Facteurs de risque environnementaux	16
d) Facteurs physiologiques	16
e) Facteurs de risque maternels	17
f) Facteurs de risque liés à la grossesse	17
V. PHYSIOPATHOLOGIE	17
1) Dysfonction endothéliale et monoxyde d'azote	18

2)	Dysfonction endothéliale et facteurs de Croissance	19
3)	Dysfonction endothéliale et stress oxydatif	19
4)	Dysfonction endothéliale et inflammation	20
5)	Athérosclérose et pathologie vasculaire gravidique	24
6)	Microparticules et pathologie vasculaire gravidique	26
VI.	PATHOGENIE ET CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES	29
1)	Facteurs étiologiques de l'insuffisance placentaire et du défaut de placentation	29
2)	Les conséquences de l'ischémie placentaire	30
VII.	DIAGNOSTIC POSITIF	31
1)	Clinique	31
a)	Anamnèse	32
✓	Les Antécédents obstétricaux	32
✓	La primiparité	32
✓	Antécédents non obstétricaux:	32
b)	Les signes cliniques	32
✓	Hypertension Artérielle:	32
✓	Protéinurie	33
✓	Les œdèmes	34
2)	Signes cliniques de gravité de la pré-éclampsie	34
a)	Les signes neurologiques	34
b)	Signes auditifs	34
c)	Les signes digestifs (anomalies hépatiques)	35
d)	Les anomalies rénales	35
e)	Les signes cardiaques	35
f)	Les signes hémorragiques	35
g)	Evolution de l'état foetale	35
3)	Diagnostic Para clinique	35
a)	Bilan maternel	35
✓	BIOLOGIE	36
✓	Bilan Rénal	36
	Créatinémie	37
	Glycémie à Jeûn	37
	La protéinurie des 24h	37
	ECBU	37
✓	Bilan Hépatique	37
✓	Bilan d'hémostase	37
✓	Bilan d'auto immunité	38

✓	Radiologie _____	38
✓	Le Fond Œil _____	38
✓	Bilan Cardiaque _____	38
✓	ECG _____	38
	Echo Cœur _____	38
✓	Radiographie Pulmonaire _____	38
b)	BILAN FŒTAL _____	38
✓	Enregistrement du RCF _____	38
✓	L'interprétation du RCF _____	38
✓	Signes de souffrances fœtales aigu _____	39
✓	Signes de souffrances chroniques _____	39
✓	L'échographie obstétricale _____	39
✓	Le score biophysique de MANNING : _____	40
	Quantité de liquide amniotique _____	40
	Mouvements respiratoires fœtaux _____	40
	Mouvements actifs du fœtus (MAF) _____	40
	Tonus fœtal _____	40
	Aspect réactif du RCF _____	40
✓	Signes de gravité: _____	41
✓	L'échodoppler obstétrical: _____	41
✓	Doppler utérin: _____	41
✓	Doppler ombilical: _____	42
✓	Doppler cérébral: _____	42
c)	Des signes para cliniques de gravité : _____	42
✓	Un RCIU : _____	42
	Un oligoamnios : _____	42
VIII.	Diagnostic différentiel : _____	42
IX.	Dépistage précoce de la PE en suivi non spécialisé _____	44
X.	COMPLICATIONS _____	47
1)	Toxémie sévère _____	47
2)	Crise d'éclampsie = crise convulsive généralisée : _____	47
3)	HRP (Hématome Retro Placentaire) : _____	47
4)	Le HELLP syndrome _____	48
5)	IRA (Insuffisance Rénale Aigue) : _____	48
6)	Rupture sous capsulaire du foie : _____	48
7)	MFIU (Mort Fœtale In Utero) : _____	49

8) RCIU (Retard de Croissance Intra Utérin) :	_____	49
XI. PRONOSTIC ET EVOLUTION :	_____	49
1) PRONOSTIC :	_____	49
2) EVOLUTION :	_____	50
XII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	_____	50
1) La mise en condition et évaluation de l'état materno – foetal	_____	51
a) Principe de la réanimation cardio respiratoire	_____	51
✓ Le remplissage vasculaire	_____	51
✓ Le traitement anti hypertenseur et anti convulsivant	_____	52
2) Thérapeutique médicamenteuse	_____	53
a) Traitement anti hypertenseur	_____	53
✓ La nicardipine (Ioxen®)	_____	54
✓ L'alpha-méthyle-dopa	_____	54
✓ LA DIHYDRALAZINE : (NEPRESSOL)	_____	54
✓ B -bloquants	_____	54
✓ Les inhibiteurs calciques	_____	54
✓ La nifedipine (adalate®) :	_____	55
3) La conduite à tenir obstétricale	_____	56
a) La prolongation de la grossesse ou l'attitude conservatrice :	_____	56
✓ L'âge gestationnel :	_____	56
✓ Les moyens :	_____	56
✓ Remplissage :	_____	56
Traitement anti- hypertenseur :	_____	56
✓ Pré-éclampsie :	_____	57
Remplissage devant une pré-éclampsie sévère :	_____	57
✓ Surveillance :	_____	58
✓ Clinique quotidienne :	_____	58
✓ Biologique :	_____	58
✓ Hémodynamique :	_____	59
✓ Foetale par Le score de Manning.	_____	59
b) Les critères d'interruption de la grossesse après traitement conservateur :	_____	59
4) La prise en charge de l'accouchement :	_____	59
5) Suivi à long terme	_____	60
a) Bilan maternel :	_____	60
PARTIE PRATIQUE	_____	61
I. Matériels et Méthodes	_____	62

1) Type d'étude :	62
2) Objectif :	62
3) Critères d'inclusion :	62
4) FICHE D'EXPLOITATION	63
II. Résultats :	65
1) FREQUENCE	65
2) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	65
a) AGE MATERNEL	65
b) MOTIF DE CONSULTATION :	66
c) PARITE :	66
d) ANTECEDANTS MEDICAUX :	67
e) AGE GESTATIONNEL	68
f) GROUPAGE :	69
3) DONNEES CLINIQUES :	70
a) PRESSION ARTERIELLE A L'ADMISSION :	70
b) OEDEMES :	71
c) Protéinurie :	71
4) TRAITEMENT OBSTETRICAL :	72
III. Discussion	73
1) Profil épidémiologique	73
a) Fréquence globale de la PE	73
b) Age maternel	73
c) Antécédents médicaux	74
d) Groupage :	74
e) Parité	74
2) Profil clinique :	74
a) Les œdèmes	75
b) Protéinurie	75
3) Profil obstétrical	75
a) Age gestationnel	75
b) Les modalités d'accouchement	75
✓ Voie d'accouchement	75
Conclusion	76
Références Bibliographiques	77

INTRODUCTION

La grossesse bien qu'étant un phénomène physiologique peut fortement engager le pronostic vital de la mère et /ou du nouveau-né lorsqu'elle est associée à certaines pathologies. C'est le cas de l'hypertension artérielle (HTA) au cours de la grossesse. La définition de l'HTA chez la femme enceinte est encore débattue. Certains auteurs la définissent par une PAS ≥ 140 mm Hg et/ou une PAD ≥ 90 mm Hg tandis que pour d'autres elle se définit par une PA $\geq 140/90$ mm Hg.

L'association HTA et grossesse représente en Afrique du nord le premier groupe nosologique de la pathologie cardiovasculaire au cours de la grossesse ; par les complications materno-fœtales qu'elle entraîne et par la complexité de sa prise en charge. L'incidence de la pré-éclampsie surtout la forme grave est nettement plus élevée dans les pays en développement où elle constitue une urgence médico-obstétricale grèvant lourdement le pronostic maternel et fœtal.

L'association HTA et grossesse expose la gestante à des complications gravissimes pouvant être mortelles telles une crise d'éclampsie, un hématome rétro placentaire (HRP), un HELLP Syndrome, une coagulation intraveineuse disséminée (CIVD), un accident vasculaire cérébral (AVC) etc...

Pour le fœtus, l'HTA est une cause majeure de retard de croissance intra-utérin (RCIU), de mort fœtale in utero (MFIU), de prématurité, de souffrance fœtale chronique (SFC), de morbidité et de mortalité périnatale etc.

LES OBJECTIFS

Objectif général

L'objectif général de ce travail vise à étudier le profil épidémiologique, clinique et évolutif des parturientes présentant une pré-éclampsie sévère.

Objectifs spécifiques

Pour atteindre cet objectif général, les objectifs spécifiques suivants ont été précisés:

- ✓ Dégager certains facteurs de risque de pré-éclampsie, pré-éclampsie sévère et d'éclampsie.
- ✓ Décrire les complications materno-fœtales de la pré-éclampsie.
- ✓ Evaluer le pronostic materno-fœtal lié à la pré-éclampsie sévère et à l'éclampsie.
- ✓ Déterminer la prévalence de la pré-éclampsie à l'EHS de Tlemcen.

INTRODUCTION

- ✓ Identifier Les facteurs de gravité.
- ✓ Diagnostiquer et connaître les principes de prévention et de prise en charge des principales Complications materno-fœtales de la pré-éclampsie.

PARTIE
THEORIQUE

I. GENERALITES

1. Physiologie de la grossesse normale

a) Physiologie utérine au cours de la grossesse

Pour assurer une provision adéquate du fœtus en oxygène, il est essentiel que la mère ait une quantité suffisante d'hémoglobine et un flux sanguin utérin efficace pour apporter l'oxygène au placenta.

Les conditions qui peuvent dangereusement affecter les différentes étapes qu'elles soient aiguës (quelques minutes) subaiguës (durant des jours) ou chroniques (pendant des semaines) vont avoir un impact sur les réactions adaptatives du fœtus et conduire à un développement anormal de celui-ci.

Il est important de comprendre l'activité utérine physiologique parce que le flux sanguin utérin est un des principaux déterminants de l'échange entre les systèmes maternel et fœtal.

L'utérus constitue la base du soutien à l'unité fœto-maternelle parce qu'il est le premier lieu du passage des substances nutritives du placenta vers le fœtus. Les échanges maternels pour assurer la croissance du fœtus, se font à travers le placenta et constituent une union entre les tissus maternels et fœtaux.

Une élévation du flux sanguin utérin est remarquable aux alentours de la 10^{ème} semaine. Au fur et à mesure que la grossesse approche du terme, 85% du flux sanguin utérin total assure la circulation placentaire tandis que les 10 à 15% restants perfusent l'utérus chaque minute (700 à 800 ml/mn).

La vitesse du flux sanguin dans l'utérus et le placenta est relativement élevée et régulée par la PA et la Résistance vasculaire systémique, parce que le lit vasculaire utérin est dilaté au maximum, le flux sanguin n'est pas autorégulé, c'est-à-dire que la quantité d'oxygène disponible pour le fœtus est régulée par une élévation de la concentration d'oxygène dans le sang et non par une élévation du flux sanguin utérin.

Par ailleurs, les vaisseaux ne répondent pas aux agents vasopresseurs circulants ou à l'influence du système nerveux autonome. Les artères utérines assurent le flux sanguin utérin.

Ces artères passent à travers les trois couches de la paroi utérine avant d'atteindre le placenta. Parce qu'elles doivent passer à travers le muscle utérin, lorsque l'utérus se contracte les vaisseaux peuvent s'occlure, la pression myométriale va excéder la PA et finalement entraîner une diminution du flux sanguin utérin.

PARTIE THEORIQUE

La pression myométriale (pression au niveau du muscle utérin) est estimée à 10 mm Hg alors que la PA= 85 mm Hg. En plus du muscle utérin, toutes les situations qui peuvent diminuer l'output cardiaque peuvent aussi diminuer le flux sanguin utérin. Certains facteurs qui diminuent le flux sanguin utérin aussi bien que le flux sanguin placentaire ou la capacité de diffusion sont les suivants :

La position maternelle:

- En décubitus dorsal :

Il y a une compression de la veine cave inférieure, des vaisseaux aorto-iliaques ou des deux.

Il en résulte une diminution du débit cardiaque et une hypotension artérielle.

Ceci entraîne une insuffisance utéro-placentaire.

D'où une incidence élevée de ralentissement tardif au cours du travail.

L'exercice physique:

Les exercices physiques excessifs peuvent divertir le sang de l'utérus vers les muscles de la mère.

Il en résulte une tachycardie fœtale secondaire à la réponse sympathique pour diminuer l'oxygène fœtal.

Les pathologies médicales:

- Les troubles hypertensifs de la grossesse peuvent entraîner un infarctus placentaire ou un HRP.
- L'HRP
- La rupture utérine
- Le diabète sucré augmente l'épaisseur du placenta entraînant une augmentation de la distance de diffusion
- Les placentas du dépassement de terme peuvent entraîner la formation de calcification. Il en résulte une diminution de la surface du placenta d'où une diminution de la perfusion utérine.
- ✓ L'anesthésie:
 - Diminue le flux sanguin dans l'espace intervilloux du fait de l'hypotension maternelle.
- ✓ Les contractions utérines:
 - Les contractions utérines sont produites quand l'activité électrique passe à travers de nombreux centres de communications (GAP jonction) entre les cellules utérines.

PARTIE THEORIQUE

En ce moment il y a un échange d'ions à l'intérieur et à l'extérieur de chaque cellule.

- Cet échange va entraîner un raccourcissement des fibres myométriales d'où la contraction de la paroi musculaire utérine. De la même façon que le cœur a des Pacemakers pour réguler la conduction électrique, l'utérus aussi a des GAP jonctions. La majorité de ces GAP jonctions est au niveau du fond (partie supérieure de l'utérus), ceci est appelé la «dominance fundique» et est considérée comme le principal Pacemaker dans l'utérus.
- La dominance fundique aide à la descente du fœtus. Quand l'utérus est au repos, le fœtus reçoit la grande partie de son oxygène et ses besoins en nutriments sont satisfaits, de même l'excès en CO₂ est éliminé.
- Si le fond n'est pas le Pacemaker dominant et qu'une autre partie de l'utérus prend le dessus ou si l'utérus ne se relâche pas entre les contractions, l'activité utérine devient dysfonctionnelle et peut empêcher la descente du fœtus ou réaliser une contraction de type abdominale. En conséquence, les contractions utérines diminuent le flux sanguin, diminuent le passage de l'oxygène et du CO₂ de même que les substances nutritives à travers le placenta.

b) Physiologie placentaire

La placentation est un long processus qui est divisée en plusieurs étapes :

- L'implantation est un phénomène complexe, qui définit l'envahissement de la caduque ou endomètre par le trophoblaste.
 - Cet envahissement s'accompagne de la constitution de connexions vasculaires, qui définiront la placentation.
 - L'implantation est la résolution d'un conflit entre la caduque, riche en éléments immunologiquement compétents, et le trophoblaste qui exprime également un certain nombre de propriétés antigéniques. Les deux éléments secrètent des cytokines. Certaines stimulent la prolifération trophoblastique d'autres l'inhibent. L'implantation dépend de l'équilibre entre ces différents facteurs.
- ✓ L'invasion vasculaire se déroule en deux temps :
- **La première invasion :** Les cellules du trophoblaste extra-villeux (TEV) situées à la base des colonnes villositaires (villosités crampons) migrent dans la caduque ; elles se différencient en trophoblaste interstitiel et trophoblaste vasculaire. Pour cela, elles colonisent la face externe des artères spiralées,

PARTIE THEORIQUE

déciduales, puis la partie proximale intra-luminale de ces artères. Elles y forment des cônes, ou bouchons.

Cette première invasion s'accompagne de lésions des cellules endothéliales, d'un remodelage de la paroi interne des vaisseaux avec la disparition des cellules musculaires lisses, de la média élastique et des composants nerveux, et avec le remplacement de la trame de collagène et d'élastine par un dépôt fibrinoïde.

Pendant cette invasion, le cytotrophoblaste n'est pas cytolitique, mais sécrète un activateur du plasminogène, des métalloprotéinases qui affectent la matrice extracellulaire. L'activité de ces enzymes est modifiée par la B-hCG et par des cytokines. L'invasion trophoblastique accompagne un glissement de l'expression des molécules d'adhésions.

Cette invasion nécessite l'acquisition par les cellules du trophoblaste extra-villeux de molécules propres aux cellules endothéliales : il y a une endothélialisation par le trophoblaste, une modification du phénotype d'adhésion des molécules dans le sens d'une endothélialisation. Le VEGF (vascular endothelial growth factor), est exprimé à un haut niveau au cours de la placentation.

- **La seconde phase d'invasion :** Elle concerne le myomètre. Elle commence vers la douzième semaine. Elle s'étend jusqu'à 18 semaines environ. Elle se traduit là aussi par la modification de structure des artères.

c) La physiologie du système cardiovasculaire

Dans les conditions normales, à chaque battement cardiaque, des quantités égales de sang passent au niveau de toutes les surfaces du système cardiovasculaire (SCV). Le SCV est un circuit continu et fermé. Si une perturbation du circuit survient en une partie quelconque de ce système des perturbations secondaires surviendront au niveau de toutes les autres parties du système.

Au cours de la grossesse, le cœur modifie sa position, sa forme et sa fonction. Au fur et à mesure que l'utérus augmente de volume et s'étend en dehors du pelvis, le diaphragme est poussé vers le haut avec le contenu abdominal. Cette action déplace le cœur vers le haut en avant et à gauche. L'apex est tourné latéralement, ainsi le point maximal de l'impact est légèrement localisé plus à gauche chez la femme enceinte. En plus il y a une hypertrophie du ventricule gauche entraînant une cardiomégalie surtout au 2^{ème} et 3^{ème} trimestres.

PARTIE THEORIQUE

Aux environ de la 4^{ème}-5^{ème} SA, le rythme cardiaque maternel commence à s'accélérer pour atteindre son maximum au 3^{ème} trimestre avec une augmentation de 15% par rapport à la population de femmes non enceintes (60 à 80 bts/mn). Cette augmentation équivaut à une augmentation de 15 à 20 bts /mn du rythme cardiaque.

Au cours des grossesses multiples, le rythme cardiaque maternel augmente jusqu' à 40% par rapport à la femme non enceinte. Le temps de remplissage diastolique (temps de remplissage du VG) dépend du rythme cardiaque. L'augmentation du rythme cardiaque entraînera donc une diminution du temps de remplissage.

Au 3^{ème} trimestre surviennent des modifications des bruits du cœur. Environ 90% des femmes ont un éclat exagéré du 1^{er} bruit affectant toutes les composantes de ce 1^{er} bruit (aussi bien la fermeture des valves mitrales que des valves tricuspidiennes). Le 2^{ème} bruit est aussi étalé dans le temps et plus audible habituellement aux alentours de la 30^{ème} SA. Aussi un 3^{ème} bruit cardiaque est facilement audible. Du fait des modifications mécaniques de la position du cœur, la meilleure place pour écouter les bruits cardiaques se trouve sur le bord gauche sternal entre le 3-5^{ème} EIC souvent appelée Point d'ERB.

En plus des modifications des bruits cardiaques ; 90 à 95% des femmes développent un souffle systolique du fait de l'augmentation du flux sanguin aortique et pulmonaire secondaire à l'augmentation du volume plasmatique. Ces souffles sont mieux audibles au niveau du bord gauche sternal maternel dans le 3^{ème} EIC en début de systole. Les souffles systoliques de grades supérieurs à 2 sur 4 (2/4) ou tout souffle en fin de systole (téléstolique) ou diastolique sont anormaux et nécessitent un examen approfondi.

Les modifications de l'ECG surviennent en conséquence des modifications mécaniques de la position du cœur. De petites ondes Q, une inversion de l'onde P et T et des modifications du segment S-T sont fréquents et doivent être considérées comme bénignes.

Il est aussi fréquent de constater des arythmies notamment des tachyarythmies ou une tachycardie supra-ventriculaire secondaires à l'augmentation du volume cardiaque maternel. Par ailleurs, du fait des modifications cardiovasculaires, les pulsations des veines jugulaires sont visibles avec une surdistension des veines jugulaires visibles dès la 20^{ème} semaine de grossesse.

PARTIE THEORIQUE

Le débit cardiaque est le produit du volume d'éjection systolique par la fréquence cardiaque.

C'est le reflet de la capacité globale du VG de maintenir un débit cardiaque et une perfusion des organes. Sa modification est considérée comme la plus dramatique et la plus importante des modifications hémodynamiques au cours de la grossesse.

Les fluctuations de ce débit cardiaque maternel influencent directement celui du fœtus. Le fœtus dépend d'un débit cardiaque maternel stable. Il est donc impératif d'avoir une stabilité maternelle pour faciliter une stabilité fœtale.

La tension artérielle et les résistances systémiques:

Des valeurs tensionnelles normales reflètent la capacité du cœur à maintenir un débit adéquat et la perfusion des tissus environnants. La tension artérielle commence à chuter au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, atteint son point le plus bas entre 24 et 32 semaines de grossesse et ensuite remonte progressivement pour atteindre ses niveaux d'avant la grossesse au moment du terme. La PAD diminue de façon plus importante et plus rapide que la PAS.

Les hormones de la grossesse jouent un rôle dans ces modifications. La progestérone et les prostaglandines entraînent un relâchement des muscles des parois vasculaires maternelles, ce qui entraîne une diminution des RVS. Cette modification couplée à la direction de la plus grande portion du flux maternel et du débit cardiaque vers la circulation utéro-placentaire fournit la base de la diminution de la TA systémique maternelle. La RVS est au plus bas au cours des 1^{er} et 2^{ème} trimestres puis augmente graduellement jusqu'à terme ; ainsi, aussi bien la TAS que la TAD tendent à augmenter au cours du 3^{ème} Trimestre.

Il est recommandé chaque fois que cela est possible que la TA soit mesuré au même bras chez la femme dans la même position chaque fois. Sur la base de cette recommandation, le praticien doit marquer dans son dossier la position de la mère et le bras utilisé pour la prise de la TA.

II. DEFINITION :

La toxémie gravidique est une complication de la grossesse pouvant survenir à tout terme ; mais le plus souvent au dernier trimestre. à la base, la toxémie gravidique est une maladie du placenta . mais dans les faits, elle se définit par cette triade :

- Hypertension (tension artérielle \geq 14/09 mm Hg

PARTIE THEORIQUE

- Protéinurie supérieure ou égale à 0.3 g/24h (ou une croix au Labstix sur un échantillon urinaire)
- œdèmes.

1) *L'hypertension artérielle*

L'hypertension artérielle est la composante la plus importante dans la pré-éclampsie.

Elle apparaît souvent seule si bien qu'on a tendance à confondre pré éclampsie et HTA gravidique.

L'hypertension se définit au cours de la grossesse par des chiffres de pression artérielle supérieure ou égale à 140 mmHg pour la PAS et/ou 90mmHg pour la PAD et ce au moins à 2 prises séparées d'au moins 4 heures chez une femme assise ou en DLG aussi détendue que possible (à distance de l'examen gynécologique, après 15 minutes de repos et de conversation), le bras à la hauteur du cœur avec un appareil adapté.

Comme mesure d'adaptation à notre contexte, le consensus national de prise en charge de la pré éclampsie et de l'éclampsie réalisé en 2002 a réduit cet intervalle à 20 minutes uniquement.

Ces chiffres tensionnels sont très variables chez un même sujet, pour cette raison les mesures doivent être itératives. Dans cette variabilité intervient le facteur de stress, dont la participation peut être grossièrement estimée en mesurant la fréquence cardiaque. Mais un important facteur de variation est aussi introduit par le rythme nyctéméral, très marqué, mais aussi inversé lors des hypertensions sévères, avec un maximum nocturne.

La mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA) peut aider dans certains cas à reconnaître les hypertensions dites « de la blouse blanche ».

2) *La protéinurie*

La protéinurie est elle aussi définie très diversement.

Dans la pratique obstétricale, sa quantification se limite souvent à un nombre de « croix » à la bandelette, estimation entachée de nombreuses erreurs. Un recueil des 24 heures n'est malheureusement que rarement effectué.

La protéinurie est dite « significative » si elle excède 1 g/L sur un échantillon ou 0,3 g sur les urines de 24 heures [19], ou ≥ 2 croix aux bandelettes « LABSTIX ».

Une telle protéinurie vient se surajouter à l'hypertension dans quelque 10 % des cas.

PARTIE THEORIQUE

Elle ne la précède pas. Les quelques exceptions à cette règle révèlent habituellement des néphropathies antérieures méconnues.

Elle peut dans certains cas manquer initialement. Cette protéinurie est de type glomérulaire et comporte une albuminurie prédominante.

3) *Œdèmes*

Ce troisième élément de la triade symptomatique caractérisant la pré-éclampsie n'entre plus dans une définition pathologique aujourd'hui. Car les œdèmes surviennent à un moment ou un autre dans 80 % des grossesses normales, cependant certains de leurs caractères constituent un signe d'alarme, surtout s'ils sont majeurs et de constitution brutale.

Ce sont des œdèmes diffus touchant les membres inférieurs, le visage avec effacement des traits donnant un faciès lunaire, les mains (signes de la bague) et les limbés, surtout quand ils apparaissent ou s'aggravent brutalement avec une prise de poids rapide.

La toxémie gravidique est synonyme de pré-éclampsie.

La pré-éclampsie sévère ou grave se définit par :

- ✓ Soit une pression artérielle $\geq 160/110$ mmHg associée à une protéinurie ;
- ✓ Soit par une pré-éclampsie associée à des signes d'atteinte neurosensorielle ou des signes de gravité (œdème aigu du poumon, oligurie...).

III. CLASSIFICATIONS

Selon la classification du Collège américain des gynécologues obstétriciens, l'HTA au cours de la grossesse est subdivisée en 4 formes distinctes ayant des profils évolutifs différents. Seuls le type I pré-éclampsie pure et le type III pré-éclampsie surajoutée font partie de la définition de la pré-éclampsie

1. *HTA gravidiques*

- ✓ **TYPE I: pré-éclampsie.**

C'est une HTA spécifique de la grossesse, elle survient habituellement après la 20^{ème}SA, sans ATCD d'HTA, et dont la TA était normale avant 20SA, elle est caractérisée par l'élévation de la tension artérielle et une protéinurie. La protéinurie peut manquer initialement, dans ce cas, la pré-éclampsie est fortement suspectée lorsque l'HTA est accompagnée de céphalées, de troubles visuels, et d'un bilan biologique anormal notamment une élévation des enzymes hépatiques et une thrombopénie.

TYPE II: l'hypertension artérielle chronique.

PARTIE THEORIQUE

C'est une HTA pré existante à la grossesse ou découverte avant la 20^{ème} SA, ou ayant été diagnostiquée pour la 1^{ère} fois au cours de la grossesse et qui ne régresse pas en post-partum. Elle touche souvent les multipares.

TYPE III: La pré éclampsie surajoutée à l'HTA chronique

La pré éclampsie peut survenir chez les femmes connues hypertendues. Ainsi le pronostic materno-foetal est beaucoup plus mauvais qu'une HTA chronique ou une pré éclampsie isolée.

TYPE IV: HTA gestationnelle

On parle d'HTA transitoire si la protéinurie est absente lors de la grossesse et que la TA apparait et disparaît à chaque grossesse. Les femmes chez qui l'HTA a été diagnostiquée pour la première fois après la moitié de la grossesse, sans protéinurie sont classées comme ayant une HTA gestationnelle. Ce terme non spécifique inclut également les grossesses avec pré éclampsie qui n'ont pas fait apparaître la protéinurie, la différenciation finale avec les femmes qui n'ont pas fait de PE n'est faite qu'en post-partum.

Dans le diagnostic de L'HTA gestationnelle n'est utilisé qu'en attendant un diagnostic plus spécifique en post-partum.

2. L'éclampsie

On distingue actuellement 4 types d'éclampsie

- ✓ L'éclampsie du pré-partum (ante partum eclampsia): survenant avant le début du travail. Elle est dite précoce lorsqu'elle survient avant la 28^{ème} SA(38%).
- ✓ L'éclampsie du per-partum (intra partum eclampsia): survenant pendant le travail (18%).
- ✓ L'éclampsie du post partum (post partume clampsia): survenant dans les 7jours suivant l'accouchement .Elle est dite tardif lorsqu'elle survient les 3 à 4semaines (44%).
- ✓ L'éclampsie intercurrente (intercurrent eclampsia): survenant en pré-partum, mais s'arrêtant avec une amélioration clinique suffisante pour permettre de poursuivre la grossesse pendant au moins 7jours.

IV. DONNEES EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

1) Fréquence

La pré éclampsie occupe une place importante dans la pathologie cardiovasculaire associée à la grossesse, en raison de sa fréquence estimée à 20% des femmes enceintes hypertendues dans le monde et de sa létalité, elle représente la deuxième cause de mortalité maternelle, avec plus de 50 000 décès, après l'hémorragie de la délivrance

Si elle est devenue rare dans les pays développés, elle reste toujours présente en Afrique subsaharienne où le suivi prénatal de qualité fait encore défaut.

Sa fréquence varie selon les auteurs, les populations étudiées et la définition utilisée. Elle se situe entre 2,5 % et 6,5 % dans les grossesses à bas risque, et entre 20 % et 25 % chez les patientes à haut risque.

a) Dans les pays développés

L'incidence de la pré-éclampsie et de l'éclampsie est faible (0,5 à 2 %) et leur pronostic a été amélioré grâce aux progrès de l'obstétrique, de la réanimation et, de la néonatalogie.

Exemple :

- Dans la région parisienne, la fréquence de la pré éclampsie observée dans deux études prospectives était retrouvée entre 1,1 % et 1,5 % chez les nullipares, et à 0,4 % chez les multipares.
- Aux états unis dans une base de données de quelques 300 000 naissances (échantillon respectif de 39millions de naissances) elle estime à 5,9 % la fréquence des pathologies hypertensives. Une pathologie qualifiée de pré éclampsie modérée est observée dans 2% des grossesses, une forme grave dans 0,6%. L'éclampsie survient dans 0, 1 % des grossesses. Les patientes avec pré éclampsie sévère ou éclampsie ont un risque 3 à 25 fois plus élevé de complications médicales graves.

b) En Afrique

L'éclampsie touche 1/2000 grossesses avec 30 % de décès maternel et 20 % de mortalité foetale et néonatale.

Exemple :

Au Maroc: étude rétrospective de 206 cas de pré éclampsie colligés, au sein du Service d'Obstétrique et de Reproduction Humaine à l'hôpital GHASSANI, ancien CHU Hassan II de FES, entre Janvier 2005 et Décembre 2006 on peut conclure que :

PARTIE THEORIQUE

Année	Nb d'accouchement	Nb de Pré éclampsie	Fréquence%
2005	5154	79	1.53%
2006	5872	127	2.16%
Total	11026	206	1.86%

T1 : fréquence globale de la pré-éclampsie

Entre janvier 2005 et décembre 2006, ils ont colligé 206 cas de pré éclampsie sur un total de 11026 accouchements, soit une fréquence globale de 1.86% avec une augmentation de cette fréquence de 2005 à 2006.

- Elle reste encore fréquente dans les pays en voie de développement.

Auteurs	Année	Nb d'accouchement	Nb de Pré éclampsie	Fréquence
Patrick Emonts (Belgique)	2007	9000	119	1.32%
Asoogba S.C (Mali)	2005	3458	170	4.9%
Merviel P (France)	2006	9645	188	1.95%

T2: Fréquence de la PE selon d'autres études étrangères.

- Elle survient surtout chez la jeune primipare, issue d'un milieu socio-économique défavorisé.

Sa gravité est attestée par la fréquence élevée des complications materno-fœtales qu'elle provoque, qui sont dominées par l'HRP, la prématurité suivie de la mortalité périnatale.

- Au Mali: L'étude a été transversale de novembre 2005 à juin 2006 au centre hospitalo-universitaire de Gabriel Touré. Pendant la période d'étude, 130 cas de pré éclampsie sévère étaient colligés sur un total de 1667 parturientes, soit une fréquence de 7,8%. L'âge moyen était de 17,15 ans avec des extrêmes de 15 et 42 ans.
- En Algérie (à Tizi ousou): Étude prospective observationnelle descriptive, incluant les femmes enceintes consultant pour un suivi de grossesse systématique, dans les 2 maternités de Tizi-ousou, entre janvier 2012 et juin 2013.

PARTIE THEORIQUE

Sur 3225 femmes enceintes examinées, 252 ont développé une PE, soit une prévalence de 7,8 % (IC 95 % : 6,9 % – 8,7 %). Les facteurs de risque de PE les plus fréquents étaient : primigestité (56 %), âge > 40 ans (27 %), obésité (26 %) et antécédents personnels d'HTA gestationnelle (21 %).

Au total, 28,7 % des patientes ont développé au moins une complication dont 5 décès.

Les taux de prématurité, de retard de croissance intra-utérin et de mort fœtale étaient de 58,2 %, 49,7% et 6,7 % respectivement. La prévalence de la PE chez les femmes enceintes à Tizi-ouzou est de l'ordre de 8 % et l'incidence des complications maternelles et fœtales demeure élevée.

2) *Facteurs de risque*

Un certain nombre de facteurs de risque épidémiologiques prédisposent à la PE:

a) **Facteurs génétiques et familiaux**

Père et mère de la patiente:

- Histoire familiale d'HTA
- Histoire familiale de pré éclampsie
- Antécédent personnel d'HTA ou de PE

Ainsi, le risque de pré éclampsie est multiplié par un facteur de 2 à 5 chez les filles, petites-filles, sœurs et mères par rapport à un groupe témoin. Le risque est doublé chez la descendance d'un père qui est issu d'une grossesse compliquée de PE. Une étude réalisée en Australie montre schématiquement qu'un antécédent familial de PE multiplie par trois le risque de PE et par quatre celui de PE sévère (Cincotta, 1998).

La fréquence serait encore plus élevée dans la population de race noire. Cependant, il est possible qu'une partie de ces cas étiquetés de PE soit expliquée par une HTA chronique essentielle ou non diagnostiquée qui comporte une composante génétique forte et bien connue.

b) **Facteurs de risque immunologiques**

En ce qui concerne les facteurs immunologiques, l'hypothèse d'une mal adaptation immunologique comme étiologie de la PE est étayée par un certain nombre d'arguments concernant l'impact de la primiparité (les primipares ont un risque 3 fois plus élevé de développer la pré-éclampsie par rapport aux femmes dont les grossesses antérieures sont terminées après le 5ème mois), du changement de partenaire (primi

PARTIE THEORIQUE

paternité), du risque de PE comme à la première grossesse, de l'effet protecteur de l'exposition au sperme (une brève période d'exposition préalable au sperme du père) et l'augmentation du risque de PE en cas d'insémination avec donneur ou de don d'embryon.

c) Facteurs de risque environnementaux

Parmi les facteurs environnementaux, viennent d'abord les différentes toxicomanies au sens large du terme.

En ce qui concerne la consommation d'alcool, aucun lien n'a t-il été démontré entre la consommation d'alcool et le risque de pré éclampsie, même s'il est évident que l'alcool peut modifier la circulation sanguine dans son ensemble.

A ces facteurs environnementaux s'ajoutent les conditions de vie. Des études montrent que les femmes enceintes vivant en altitude ont un risque augmenté de PE. Ainsi, dans le Colorado, les femmes vivant à 1600 m, 2410 m et 3100 m ont des risques de PE respectivement de 2,9, 4,3 et 12,0% (Moore, 1982).

Ces observations confortent l'hypothèse que la PE est une maladie due à l'hypoxie placentaire.

Pour ce qui est de l'activité physique et du stress, bien que les résultats soient contradictoires, une majorité d'études montre une relation entre un travail stressant et le risque de PE (Klonoff-Cohen, 1996). De même, une activité physique régulière et un temps important consacré aux loisirs ont un effet protecteur sur le risque de PE (Marcoux, 1989). Ainsi, parmi les femmes enceintes ayant un niveau de responsabilités ou de stress important le risque de PE est multiplié par 3.

d) Facteurs physiologiques

L'origine ethnique et l'âge maternel sont les deux principaux facteurs physiologiques impliqués dans la survenue de la PE.

✓ Age maternel

En ce qui concerne l'âge maternel, au contraire, de nombreuses études ont montré un risque de PE multiplié par deux à quatre chez les femmes de plus de 35 ans (Hansen, 1986). Cette association pourrait être en partie expliquée par une augmentation du nombre de femmes présentant une HTA essentielle après cet âge mais, d'après l'étude de Seidman (1990), où les PE sévères et les HTAG ont été séparées, l'âge maternel resterait un facteur indépendant. La classique distribution en « double-bosse » (un pic chez les très jeunes femmes de moins de 20 ans, un second pic au-delà de 37-40 ans) n'est plus observée

PARTIE THEORIQUE

actuellement dans les pays industrialisés, mais il persiste dans certains pays en voie de développement.

✓ L'ethnie

En France, la fréquence de l'hypertension et de la pré-éclampsie ne diffère pas suivant les groupes ethniques. Des données plus discordantes ont été rapportées aux États-Unis. Ainsi, une étude multi variée a trouvé que les primipares noires ont un risque plus élevé de PE que les primipares blanches, alors que l'inverse était retrouvé chez les multipares (Irwin, 1994). Quoiqu'il en soit, les auteurs recommandent d'analyser, de manière distincte, les femmes noires et blanches pour identifier les facteurs de risque de PE (Knuist, 1998).

✓ Terme et poids de naissance de la mère :

Enfin, l'étude épidémiologique de INNES (1999) a montré que les femmes nées avant 34 SA ou qui pesaient moins de 2500 g avaient elles-mêmes un risque de PE fortement augmenté.

e) Facteurs de risque maternels

- Les antécédents de dysgravidie.
- L'obésité, l'insulino-résistance.
- Les thrombophilies, les affections auto-immunes, l'HTA chronique.
- Les néphropathies chroniques, les infections urinaires

f) Facteurs de risque liés à la grossesse

Facteurs obstétricaux

- L'intervalle long entre 2 grossesses,
- Grossesses multiples, hydramnios, diabète,
- Les anomalies chromosomiques ou des malformations fœtales, l'anasarque fœtale et l'infection urinaire, la môle hydatiforme où la toxémie est plus précoce.

V. *PHYSIOPATHOLOGIE*

Les hypothèses récentes font de la pré-éclampsie une pathologie en relation avec un dysfonctionnement de la réponse inflammatoire centré sur l'endothélium. Les dysfonctionnements de l'endothélium et ses interactions avec les leucocytes ont été récemment mis en évidence dans la pré-éclampsie. La pré-éclampsie est fréquemment associée à un retard de croissance intra-utérin, mais celui-ci peut être isolé. Par extrapolation, la plupart des auteurs considère que les mécanismes physiopathologiques sont identiques dans la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin. Cependant, la

PARTIE THEORIQUE

physiopathologie du retard de croissance isolé reste actuellement peu explorée. Le but de cette revue est d'une part de faire le point sur les travaux récents explorant l'activation endothéliale et la réponse inflammatoire dans la pathologie vasculaire gravidique et d'autre part d'individualiser les travaux identifiant le retard de croissance intra-utérin isolé. L'hypothèse d'un dysfonctionnement placentaire initial avec relargage de facteurs dans la circulation maternelle reste une théorie physiopathologique retenue. La littérature est de ce fait abondante sur les modifications plasmatiques présentes dans la pré-éclampsie.

Endothélium ; le lien entre l'ischémie placentaire et la pathologie vasculaire gravidique :

L'endothélium serait un des liens entre l'ischémie placentaire résultant d'un défaut d'implantation et les manifestations cliniques de la pré-éclampsie et du retard de croissance. L'unité foeto-placentaire ischémique serait à l'origine de la production de molécules entraînant une activation des cellules endothéliales.

Ainsi, de nombreuses molécules, dont certaines participent à la réponse inflammatoire, sont élevées dans la pré-éclampsie: les cytokines : TNF α , IL6, les radicaux oxygènes et les ecosanoïdes (hydroperoxydes), les triglycérides, VLDL et LDL.

Un mécanisme de passage du trophoblaste dans la circulation utéro-placentaire et générale a également été incriminé. Certaines molécules, comme le TNF α , semblent être une piste plus précise. L'ARNm du TNF α est en effet exprimé au niveau du placenta de patientes pré-éclamptiques, alors qu'il ne l'est pas lors de la grossesse normale.

Les polynucléaires neutrophiles (PN) sont également impliqués dans la formation de certaines lésions vasculaires. Ainsi les PN pourraient s'activer au niveau des espaces intervilleux ou au contact des lésions d'athérosclérose présentes au niveau utéro-placentaire. Les PN activés excrètent en effet des substances agressives pour l'endothélium. De plus, le nombre de PN activés présents dans la decidua est également plus élevé dans la pré-éclampsie.

1) Dysfonction endothéliale et monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est un régulateur majeur de l'adhésion leucocytaire ainsi que du tonus vasomoteur. Lors d'une réaction inflammatoire, la production de NO peut être diminuée tandis que la synthèse de PGI₂ est augmentée. Cette diminution de production de NO conduit à accroître les phénomènes d'adhésion des neutrophiles et des plaquettes à l'endothélium ainsi que des phénomènes d'extravasation typiques de la réaction inflammatoire. In vivo, l'exploration du tonus vasomoteur montre qu'il existe dans le plasma-sérum de femmes pré-éclamptiques une augmentation des substances pro-

PARTIE THEORIQUE

agrégantes et vasoconstrictives : TXA₂, endothéline-1, sérotonine, et une diminution des substances antiagrégantes et vasodilatatrices: PGI₂ et NO.

Dans la pré-éclampsie, il a été décrit une diminution précoce du NO, ainsi que la présence d'inhibiteurs de la NOSynthase.

2) Dysfonction endothéliale et facteurs de Croissance

Récemment, il a été mis en évidence un excès de production placentaire de la forme soluble de récepteurs de type tyrosine-kinase (Flt1s) et de facteur de croissance placentaire (PlGF) ainsi qu'une diminution des taux circulants de VEGF chez des patientes pré-éclamptiques.

Le VEGF est un facteur de croissance vasculaire et d'angiogenèse. Les mêmes auteurs démontrent que cet excès de Flt1s altère l'angiogenèse et induit chez le rat un tableau de pré-éclampsie. Parallèlement l'administration de ce récepteur sous forme soluble entraîne chez l'animal des lésions glomérulaires identiques à celles observées dans la pré-éclampsie. Ainsi il est actuellement suggéré que le récepteur du VEGF est un élément clé de la pathogénie de la pré-éclampsie.

3) Dysfonction endothéliale et stress oxydatif

Un certain nombre de facteurs de risque de pré-éclampsie tels que l'hypertension, l'obésité ou encore l'hyperlipidémie est commun avec les maladies cardiovasculaires. Plusieurs travaux ont mis en évidence des taux élevés de radicaux libres et de peroxylipides dans la pré-éclampsie.

Les dérivés oxygénés et en particulier les anions superoxydes participent à l'activation de l'endothélium, des neutrophiles et des macrophages

De plus, l'augmentation des peroxylipides conduit à la libération de radicaux libres qui inactivent les fonctions du NO, particulièrement son action vasodilatatrice. Parallèlement, une diminution plasmatique des antioxydants comme la vitamine E a été observée. Ces modifications semblent extrêmement importantes non seulement dans la physiopathologie de la pré-éclampsie mais également dans la genèse de l'athérosclérose. En particulier, l'hypertriglycéridémie peut provoquer un dysfonctionnement endothélial. Or, dans la pré-éclampsie, il existe des taux élevés d'acides gras libres, des small dense low-density lipoprotein (LDL), et very low-density lipoprotein-1 (VLDL-1).

Ainsi la présence de lésions d'athérosclérose aiguë au niveau des artères spiralées étaye l'hypothèse d'un dysfonctionnement endothélial similaire dans ces deux pathologies.

PARTIE THEORIQUE

Le LDL oxydé peut entraîner l'altération des protéines membranaires et des phospholipides. En modifiant le phénotype endothélial, il participe au recrutement des monocytes. Ces monocytes se chargent en lipides et se transforment en macrophages présents au niveau des lésions d'athérosclérose. L'accumulation de lipides au niveau endothélial provoque un dysfonctionnement de l'endothélium et en particulier une diminution de la production de prostacycline . Il a été récemment démontré que l'élévation des peroxylipides circulants induisait l'expression d'ICAM-1, molécule d'adhésion démontrée comme augmentée dans la pré-éclampsie via un mécanisme de transcription nucléaire médié par NF-B. De l'expression d'ICAM-1 résulte un renforcement des phénomènes d'adhérence des monocytes aux cellules endothéliales, ainsi qu'un afflux de nombreux macrophages au niveau des lésions d'athérosclérose. Dernièrement des modifications similaires ont été mises en évidence dans la pré-éclampsie. Ainsi le stress oxydatif a été proposé comme un lien entre l'ischémie placentaire et les manifestations maternelles. En effet, des polynucléaires neutrophiles et des monocytes activés sont présents dans la pré-éclampsie. Ces cellules pourraient être activées par le stress oxydatif au niveau des espaces intervillositaires, produisant au contact de l'endothélium des radicaux libres. La formation de dérivés stables des peroxylipides ou des fragments de syncytiotrophoblastes pourrait participer à la généralisation du phénomène.

4) Dysfonction endothéliale et inflammation

Un certain nombre d'observations cliniques et paracliniques attire actuellement l'attention sur la réponse inflammatoire dans la pathologie vasculaire gravidique.

La grossesse normale est elle aussi marquée par une activation de la réponse inflammatoire ce qui pourrait être un pré-requis indispensable à la survenue des manifestations physiopathologiques.

Réponse inflammatoire dans la pré-éclampsie et retard de croissance intra-utérin.

Une stratégie d'antibiothérapie systématique des infections génitales basses ou des bactériuries asymptomatiques semble diminuer l'incidence de la pré-éclampsie de plus de 50 %. Il apparaît également que les patientes non immunisées pour certains virus comme le cytomégalovirus, l'herpès simplex virus de type 2, l'Epstein-Bar virus ou le toxoplasme gondi présentent un risque accru de pré-éclampsie. De la même façon, la protéine C-réactive, marqueur très sensible de la réponse inflammatoire, est élevée dans la pré-éclampsie.

PARTIE THEORIQUE

Ces études soutiennent l'hypothèse du rôle de la réponse inflammatoire dans la pathologie vasculaire gravidique. Un modèle expérimental animal conforte celle du rôle central de la réponse inflammatoire dans la pré-éclampsie. De faibles doses d'endotoxines reproduisent uniquement chez les rates gravides un modèle de pré-éclampsie.

Les modifications histologiques et cliniques sont identiques aux manifestations observées chez les patientes pré-éclampsiques.

Les phénomènes inflammatoires et œdémateux présents dans la pré-éclampsie peuvent être reproduits sur des modèles expérimentaux. Des sérums de patientes pré-éclampsiques incubés sur des cultures de cellules endothéliales induisent une augmentation de la perméabilité de l'endothélium, la production de chémokines, de cytokines et de substances vasoactives. Les molécules d'adhésion présentent de nombreuses fonctions et participent en particulier aux phénomènes d'adhésion aux cellules circulantes témoignant ainsi de la participation de la réponse inflammatoire. Ces molécules ont été largement étudiées dans la pré-éclampsie à la fois *in vitro* et *in vivo*. Plusieurs études montrent une élévation de la E sélectine, de VCAM-1s, et d'ICAM-1s.

Ces molécules d'adhésion s'élèvent de façon précoce et spécifique, de 3 à 15 semaines avant le début des signes cliniques, dans la pré-éclampsie. Récemment les modifications observées dans la pré-éclampsie concernant les molécules d'adhésion solubles ont été mises en évidence dans le retard de croissance, documentant l'hypothèse d'une origine physiopathologique commune. Cependant les cytokines impliquées dans la pré-éclampsie ne sont pas modifiées dans le retard de croissance intra-utérin (TNF α , IL6, IL8), ce qui étaye l'hypothèse d'un dysfonctionnement localisé à la circulation utéro placentaire.

Il a été observé lors de la pré-éclampsie une élévation des concentrations sériques des produits de la dégranulation des neutrophiles : élastase, lactoferrine, leucotriènes et dérivés superoxydes. Le phénotype des polynucléaires est modifié dans le retard de croissance intra utérin et la pré-éclampsie par rapport à la grossesse normale, sans différence entre ces deux pathologies, témoignant ainsi directement d'une activation. Cette activation concerne les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes et les monocytes.

L'expression des molécules d'adhésion leucocytaire dans leur forme membranaire est altérée dans la pré-éclampsie. L'activation des polynucléaires neutrophiles et des monocytes est prépondérante au niveau de la circulation placentaire. Le rôle de l'hypoxie

PARTIE THEORIQUE

par l'intermédiaire d'une anomalie de l'implantation est un des mécanismes évoqués. Ainsi l'activation leucocytaire pourrait être induite lors de leur passage au niveau des chambres intervilluses en rapport avec les phénomènes locaux hypoxiques. Certaines études in vitro démontrent ainsi que l'hypoxie modifie l'expression des molécules d'adhésion. Des liens entre les manifestations cliniques et les molécules d'adhésion ont été rapportés. Par exemple, il semble exister un lien entre les taux plasmatiques de ICAM-1s et leur expression membranaire endothéliale in vitro et les phénomènes de vasoconstriction endothéliaux. Ce qui pourrait conforter l'hypothèse d'une intervention indirecte des molécules d'adhésion dans la physiopathologie de la pré-éclampsie, où il est communément décrit un état de vasoconstriction. Les molécules d'adhésion solubles présentent de plus un rôle activateur intrinsèque. Ainsi les molécules d'adhésion pourraient participer à l'activation leucocytaire et endothéliale dans la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin.

L'élévation moins importante de ces molécules d'adhésion dans le retard de croissance intra-utérin par rapport à la pré-éclampsie, pourrait conforter le postulat d'une activation de la réponse inflammatoire et de l'endothélium localisée ou moins intense dans le retard de croissance intra-utérin. Un certain nombre de cytokines (TNF α , formes solubles des récepteurs de TNF α , IL2, IL6, IL12) est élevé dans la pré-éclampsie.

Celles-ci semblent impliquées dans l'activation de la cellule endothéliale. En particulier, Le TNF α diminue in vitro la mobilité des cellules trophoblastiques, suggérant ainsi qu'il puisse altérer la régulation des phénomènes d'invasion. Le complément serait également impliqué dans la réponse inflammatoire lors de la PE.

Les lymphocytes des patientes pré-éclamptiques ne montrent pas l'hyporéactivité mise en évidence lors de la grossesse normale. Ainsi, il existe une surexpression de la réponse Th-1 et une sous-expression de la réponse Th-2 dans la pré-éclampsie. La concentration du Ca²⁺ intracellulaire lymphocytaire est augmentée lors de la pré-éclampsie, ce qui n'est pas mis en évidence lors de l'hypertension chronique. Cette augmentation du Ca²⁺ libre est le témoin d'une activation cellulaire. Or, un déficit en Ca²⁺ extracellulaire conduit à une élévation des taux intracellulaires de Ca²⁺. Ainsi, un déficit en calcium serait une des hypothèses physiopathologiques pouvant contribuer à l'apparition des manifestations de la pré-éclampsie. L'élévation du Ca²⁺ intracellulaire pourrait également être en relation avec l'activation lymphocytaire, et pourrait n'être qu'une conséquence et non pas une cause de la pré-éclampsie. Les lymphocytes CD8+

PARTIE THEORIQUE

sont activés dans la pré-éclampsie sévère, de même que les phénomènes d'apoptose sur cette lignée cellulaire. L'expression de CD45 à la surface des lymphocytes T permet de distinguer une sous-population de lymphocytes CD4 dite « mémoire ».

Une augmentation de ces derniers est interprétée comme la conséquence d'une exposition à des agents infectieux ou à des antigènes. Il a été récemment démontré qu'il existait dans la pré-éclampsie une élévation de ces lymphocytes « mémoires » présumant un contact antérieur à un ou plusieurs antigènes dont l'origine et les implications physiopathologiques sont actuellement indéterminées.

Les plaquettes sont également impliquées dans la physiopathologie de la pré-éclampsie. Lors de la pré-éclampsie, la durée de vie des plaquettes est diminuée ce qui aboutit fréquemment à une thrombopénie. L'activation des plaquettes est démontrée dans la pré-éclampsie.

Celle-ci participe au vasospasme, à l'hyperréactivité vasculaire généralisée ainsi qu'au dysfonctionnement endothélial. Les plaquettes sont également impliquées dans les phénomènes inflammatoires. En effet, l'activation plaquettaire in vivo induit la production de médiateurs de l'inflammation. Ces médiateurs induisent l'activation leucocytaire et endothéliale et pourraient participer à l'amplification de la réponse inflammatoire dans cette pathologie. L'élévation de la P sélécine, molécule d'adhésion spécifique des plaquettes, est prédictive dès 14 semaines d'aménorrhée de la survenue d'une pré-éclampsie.

Ce marqueur est particulièrement intéressant de part sa valeur prédictive négative 99% et la précocité de son élévation. Les plaquettes ont donc également un rôle dans la physiopathologie de la pré-éclampsie. En effet, elles présentent lors de la pré-éclampsie, un phénotype activé et circulent sous cette forme dans la circulation maternelle. Cette élévation serait précoce et détectable dès le premier trimestre de la grossesse. Il existe donc dans la circulation de patientes pré-éclamptiques des plaquettes activées montrant une prédisposition à la dégranulation. Ces produits de dégranulation présentent à la fois des propriétés thrombotiques et vasoactives pouvant accentuer les lésions observées au niveau placentaire. L'activation plaquettaire participe ainsi aux mécanismes physiopathologiques menant à la pré-éclampsie, leur rôle dans le retard de croissance intra-utérin n'a pas été exploré à l'heure actuelle.

Les Phénomènes d'apoptose dans la grossesse normale et la pathologie vasculaire gravidique:

PARTIE THEORIQUE

Certains mécanismes apoptotiques sont diminués dans la pré-éclampsie par rapport à la grossesse normale. Ce processus pourrait participer à la réaction inflammatoire de par la persistance de polynucléaires activés de la circulation maternelle. La modification des mécanismes apoptotiques existe également dans la grossesse normale et dans le retard de croissance intra-utérin mais de façon moins marquée. Une diminution des mécanismes d'apoptose a été rapportée dans la réponse inflammatoire. La pré-éclampsie serait associée à un allongement de la durée de vie des polynucléaires neutrophiles, participant à la réaction inflammatoire systémique.

L'origine exacte de la diminution des phénomènes d'apoptose n'est pas connue actuellement. Certains auteurs, en s'appuyant sur des arguments de fréquence familiale, évoquent la prédisposition individuelle de certaines patientes. Il est également possible que les polynucléaires neutrophiles subissent des modifications lors de leur passage dans les espaces intervilloux, ou par l'intermédiaire de certaines cytokines. Au niveau placentaire, l'apoptose participerait au renouvellement du cytotrophoblaste et à la régénération de la surface des villosités choriales. L'apoptose au niveau du syncytiotrophoblaste est augmentée dans la pré-éclampsie. Elle pourrait être provoquée par l'hypoxie.

5) Athérosclérose et pathologie vasculaire gravidique

Les liens entre l'athérosclérose et l'inflammation sont étroits. Les lésions d'athérosclérose aiguë observées au niveau placentaire et l'athérosclérose présentent des similitudes anatomopathologiques et une analogie dans les contextes cliniques de survenue. Ainsi, la pré-éclampsie et les maladies cardiovasculaires partagent les mêmes facteurs de risque tels que l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie, l'obésité, l'hypertension artérielle chronique, le diabète. De plus, et peut-être en partie, pour les mêmes raisons, un antécédent de pré-éclampsie semble associé à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire. Les lésions histologiques au niveau utéro-placentaire sont similaires à celles observées dans l'athérosclérose. Ces lésions d'athérosclérose sont exceptionnellement retrouvées dans le retard de croissance intra-utérin. La réponse inflammatoire est impliquée dans la genèse de l'athérosclérose. Les phénomènes inflammatoires ou infectieux sont actuellement proposés parmi les hypothèses physiopathologiques récentes. De la même manière, des lésions d'athéroscléroses sont fréquemment retrouvées dans la pré-éclampsie au niveau des vaisseaux décidaux et placentaires. Ainsi il est fort probable que ces deux pathologies présentent des mécanismes communs. Le lien entre l'inflammation et les lésions d'athérosclérose peuvent

PARTIE THEORIQUE

être évoquées devant la présence de dépôts d'immunoglobulines et du complément. Ces lésions aboutissent à l'obstruction des vaisseaux, pouvant conduire au phénomène d'hypoxie placentaire. L'hypoxie provoque une activation cellulaire diffuse, et produit de nombreuses substances (microparticules placentaires, peroxylipides, cytokines, polynucléaires...) pouvant mener aux manifestations cliniques de la pré-éclampsie et du retard de croissance intra-utérin par l'intermédiaire du dysfonctionnement endothélial

Certains agents infectieux comme *Chlamydiae trachomatis* ou le cytomégalovirus ont été mis en évidence au niveau de plaques d'athérome. Ces agents infectieux peuvent agir directement en lésant l'endothélium ou en amplifiant la réponse inflammatoire. Des études épidémiologiques ont montré la relation entre les maladies cardiovasculaires et ces agents infectieux. Ainsi, dans l'athérosclérose, la responsabilité de phénomènes infectieux chroniques est confortée par l'effet préventif sur la récurrence d'accidents coronariens, d'un traitement par macrolides, efficace contre *Chlamydia pneumoniae*. De la même façon, un traitement préventif par ganciclovir efficace contre le cytomégalovirus, réduit les risques d'athérosclérose post-transplantation. Il a été en particulier mis en évidence au niveau des villosités chorales dans la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin, des lésions pouvant être observées dans l'infection à cytomégalovirus.

Enfin, les lymphocytes de patientes présentant des avortements spontanés à répétition présentent in vitro une anomalie de leur réponse proliférative en réaction au cytomégalovirus. Il ne s'agit néanmoins que d'arguments indirects sur un possible lien entre la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin et une infection virale. Certains travaux font état également d'un lien entre une infection génitale ou urinaire à *ureaplasma urealyticum* et à *Gardnerella vaginalis* et le développement d'une pré-éclampsie. Dans une étude cas-témoin, la présence d'une infection urinaire basse augmente plus de deux fois le risque de pré-éclampsie (IC 95 % [1,3-5]) ; en particulier chez la primipare où ce risque est multiplié par 5,5 (IC 95 % [2,9-9,7]). La notion d'infection chronique dentaire avant 26 semaines d'aménorrhée est associée également à une élévation du risque de pré-éclampsie (OR 2,3 IC 95 %). Ces infections dentaires peuvent provoquer une inflammation chronique pouvant être en relation avec l'athérosclérose. Ces études de cohorte sont susceptibles de présenter des biais. Néanmoins, l'abondance des travaux argumentant une association entre des situations d'infections aiguës et chroniques à la fois à la pré-éclampsie ou à des lésions d'athérosclérose évoque l'existence d'une relation de causalité. Certains auteurs émettent

ainsi l'hypothèse d'une prévention de la pré-éclampsie par antibiothérapie chez les primipares présentant une bactériurie. Après les résultats décevants de l'aspirine^[83], les macrolides ou les nitrofuranes pourraient montrer leur efficacité dans la prévention de la pré-éclampsie.

6) Microparticules et pathologie vasculaire gravidique

Les microparticules constituent un marqueur des processus d'activation et d'apoptose cellulaire. Toutes les cellules peuvent vésiculer, la fonction et le phénotype des microvésicules étant le reflet des cellules dont elles proviennent. La présence dans la circulation maternelle de particules provenant du placenta a été observé. Cette constatation étayait l'hypothèse d'une origine placentaire aux dysfonctionnements présents dans la pré-éclampsie. Elle démontrait également que les phénomènes de vésiculation existaient et étaient présents dans la pré-éclampsie. Depuis, les microparticules ont été mises en évidence dans un grand nombre de pathologies, telles que le sepsis, ou les pathologies cardiovasculaires. De par leur fonction, les microparticules participent à l'amplification de la réponse inflammatoire. Les microparticules totales sont élevées dans la grossesse normale. Cette élévation concerne les microparticules totales, endothéliales et plaquettaires en association à une augmentation de leur activité procoagulante. Les fonctions des microparticules *in vivo* ne sont pas clairement définies. Cependant, étant donné leurs fonctions multiples *in vitro*, les microparticules pourraient être à l'origine et/ou participer à l'amplification de la réponse inflammatoire, via leurs interactions avec les cytokines inflammatoires. De nombreux marqueurs de la coagulation sont élevés dans la grossesse normale, et sont interprétés comme faisant partie d'un phénomène d'adaptation devant prévenir les phénomènes hémorragiques lors de l'accouchement. L'élévation des microparticules participe à la fois aux modifications du système de coagulation et aux mécanismes de la réaction inflammatoire. Les microparticules pourraient être un lien entre ces deux phénomènes à la fois dans la grossesse normale et dans la pré-éclampsie. Ces microparticules pourraient être le fruit d'une activation cellulaire et en particulier le témoin d'une réaction inflammatoire locale au niveau de la décidua maternelle participant ainsi au phénomène de tolérance de la greffe semi-allogénique fœtale. Dans la pré-éclampsie en revanche, il existe une diminution des microparticules plaquettaires, tandis que les autres types de microparticules ne sont pas modifiés. Des diminutions similaires ont été décrites dans diverses pathologies comme le sepsis, situation physiopathologique à laquelle la pré-éclampsie est fréquemment comparée.

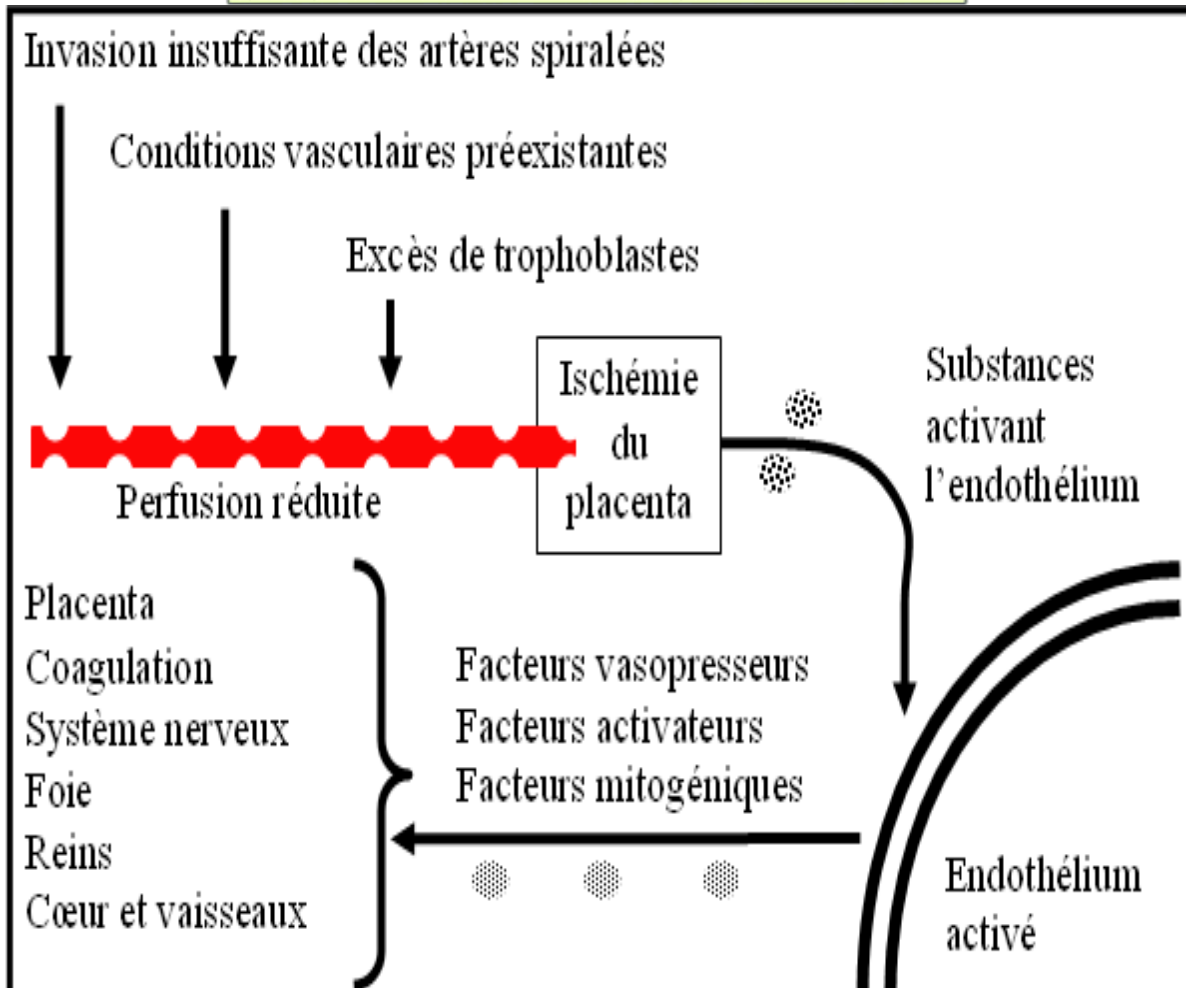
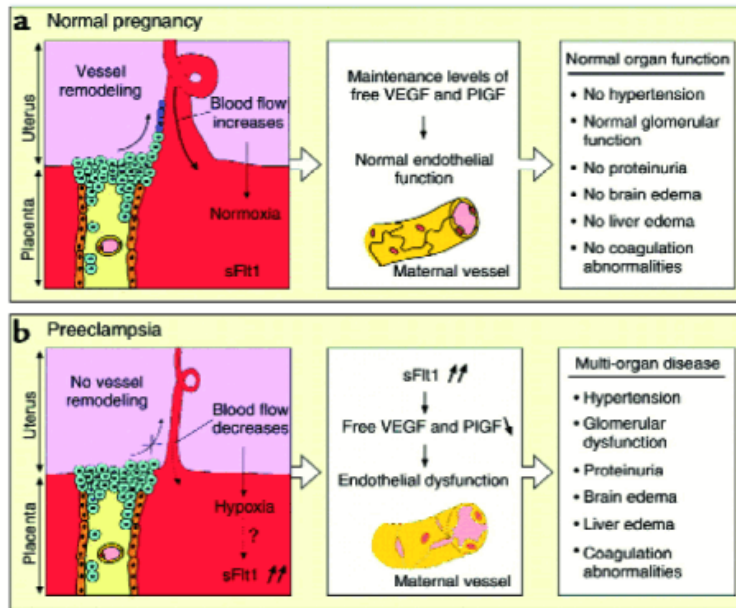
PARTIE THEORIQUE

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour interpréter cette diminution.

La présence d'annexine V à la surface du placenta pourrait accentuer la capture des microparticules, augmentant ainsi la concentration de phospholipides anioniques pouvant être à l'origine des anomalies de la coagulation dans ces pathologies. Un autre mécanisme serait l'adhésion des microparticules aux cellules circulantes comme cela a déjà été démontré *in vitro*.

Les microparticules jouent un rôle dans le transfert d'information intercellulaire. Les microparticules pourraient ainsi interagir avec les différents types cellulaires et participer à la genèse des signes cliniques de pré-éclampsie et du retard de croissance intra-utérin.

PARTIE THEORIQUE



VI. PATHOGENIE ET CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Deux étapes ont été proposées pour expliquer le développement de la pré-éclampsie : Initialement un défaut de placentation puis tardivement une réaction endothéliale maternelle généralisée. En effet, en cas de pré éclampsie, l'invasion trophoblastique est incomplète avec une diminution de >50% du diamètre des artères spiralées par rapport à une grossesse normale, avec comme conséquence une ischémie placentaire, constituant une étape majeure dans la compréhension physiopathologique de la pré-éclampsie.

Cette anomalie de placentation précède donc de plusieurs mois les premières manifestations d'hypertension, ou de protéinurie. la vascularisation du placenta étant insuffisante, l'ischémie se développe progressivement, et c'est seulement à partir d'un seuil critique d'ischémie, atteint bien plus tardivement, qu'apparaît l'hypertension.

1) Facteurs étiologiques de l'insuffisance placentaire et du défaut de placentation

Le défaut d'invasion trophoblastique qui est à la base du développement de la PE pourrait être expliqué par plusieurs phénomènes :

- **Hypothèse mécanique**: L'ischémie placentaire résulterait de la compression mécanique de l'aorte et /ou des artères utérines par l'utérus. le rôle favorisant bien connu de la gémellité et de l'hydramnios serait ainsi facilement expliqué.
- **Pathologie vasculaire pré existante**: Les lésions vasculaires préalables à la grossesse, probablement ubiquitaires constituent un obstacle majeur à une placentation normale.
- **Pathologie thrombophilique pré existante**: Elle est très fréquente chez les femmes jeunes atteintes de pré éclampsie précoce et sévère, représentés par un déficit en protéine C ou S, une résistance à la protéine C activée, la mutation du facteur II et du MTHFR (méthylentetrahydrofolate réductase), un anticoagulant circulant ou anti phospholipide.
- **Facteurs immunologiques**: Au cours de la grossesse, il existe une reconnaissance par la mère d'antigènes paternels et une immunisation contre ces antigènes. Ainsi 20% des primipares et 50% des multipares ont des anticorps circulants dirigés contre des composants du HLA paternel. Ainsi la multipare n'est touchée que quand elle change de partenaire, il semble que la reconnaissance par l'organisme maternel favorise la tolérance de la grossesse. Ceci en témoigne également le caractère relativement protecteur des avortements tardifs, des rapports sexuels non protégés et des transfusions sanguines.

PARTIE THEORIQUE

- ✓ Premier facteur de tolérance serait l'activation des cellules Suppressives, PNN, et des macrophages de la caduque utérine qui aurait un rôle intermédiaire dans l'activation de l'endothélium.
- ✓ Deuxième facteur : serait l'immunité humorale où de nombreux AC (antiphospholipides, anti-plaquettaires,...) Apparaissent dans les formes sévères de la PE.
- **Facteurs génétiques**: La fréquence de la PE chez les filles de mère atteinte est multiplié par 4. le caractère familial est bien connu mais aucun gène n'est isolé jusqu'à présent.
- **Le système HLA**: Une grande fréquence de la pré-éclampsie a été remarquée chez les femmes présentant un HLA DR4, or cet antigène est assez souvent corrélé à un risque accru de maladie auto-immune.
- **Autres causes d'ischémie placentaire** : Sont représentées par les grossesses molaires ou abdominales

2) *Les conséquences de l'ischémie placentaire*

La réduction de la perfusion placentaire consécutive d'une implantation défectueuse suivie d'une maladie maternelle systémique avec réduction de la perfusion de tous les organes ainsi que le risque potentiel d'une défaillance multi viscérale, sont le résultat d'une cascade d'anomalie qui témoignent d'une altération endothéliale ainsi on assiste :

Une augmentation de la sensibilité aux hormones passives manifestée entre autres par la perte de l'état réfractaire à l'angiotensine, qui caractérise la grossesse normale.

Une activation de l'hémostase avec activation plaquettaire précoce pourrait stimuler la coagulation et la fibrinolyse.

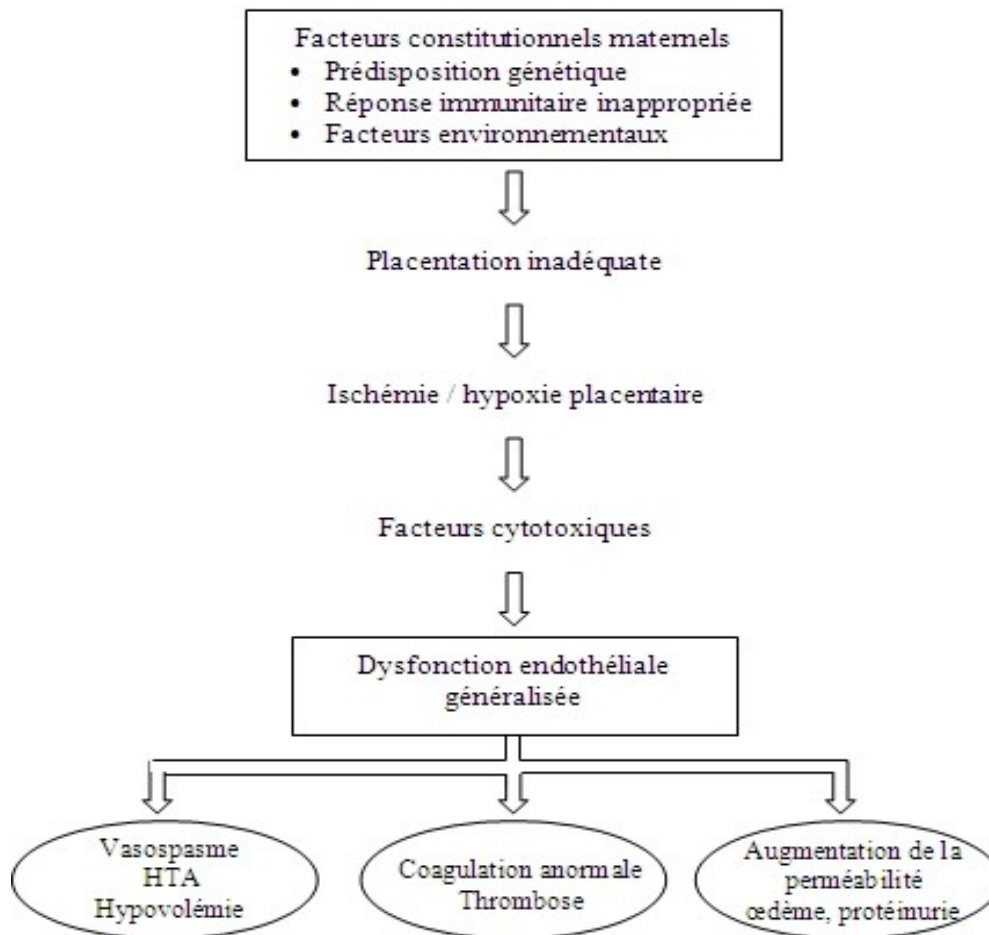
La production des prostacyclines peu ou non stimulée et celles des thromboxanes qui reste la même, fait pencher la balance vers l'effet vasoconstricteur et péri coagulant. Par ailleurs la diminution des prostacyclines réduit la sécrétion de la rénine par le rein. Elle est même responsable d'une diminution de la sécrétions d'aldostérone, dont le déficit participe dans l'hypovolémie qui majore l'ischémie placentaire, créant ainsi un véritable cercle vicieux.

La diminution de la réponse vasculaire au NO ou de son taux circulant fait augmenter le tonus vasculaire.

La libération de cellules trophoblastiques nécrosées par un placenta ischémique et inflammatoire est à l'origine des ruptures endothéliales majorées encore par l'activation

PARTIE THEORIQUE

des monocytes (et des PN via TNF alfa) déclenchant la cascade classique de vasoconstriction, activation de l'héméostasie. Cette altération endothéliale s'auto entretient et se généralise avec l'évolution de la grossesse. Ceci explique l'atteinte potentielle de tous les organes maternels (rein, poumons, foie, SNC, coagulation), et responsable de manifestations viscérales de la pré éclampsie.



VII. DIAGNOSTIC POSITIF

1) Clinique

Le diagnostic précoce de la PE est essentiel pour un meilleur pronostic. La PE apparaît en général au 3ème trimestre chez une femme en général primipare sans ATCD vasculo-rénal. Classiquement elle est définie par une triade clinique.

Le tableau clinique est dominé par l'HTA auquel s'associe une protéinurie et plus ou moins des œdèmes.

PARTIE THEORIQUE

a) Anamnèse

Dans le cadre de cette pathologie, l'interrogatoire est un temps essentiel car il vise à rechercher chez toute femme enceinte :

- ✓ **Les Antécédents obstétricaux**
- ✓ **La primiparité**
- ✓ Le déroulement de la grossesse actuelle / âge gestationnel, parité, jumeaux, hydramnios...
- ✓ Date d'apparition de l'HTA gravidique par rapport au terme de la grossesse.
- ✓ la pré-éclampsie- l'éclampsie
- ✓ les grossesses multiples
- ✓ le retard de croissance intra-utérin
- ✓ la mort fœtale intra utérine
- ✓ l'hématome retro-placentaire
- ✓ les infections urinaires pendant la grossesse
- ✓ **Antécédents non obstétricaux:**
- ✓ l'âge de la patiente.
- ✓ les antécédents familiaux d'hypertension artérielle, de diabète, d'obésité.
- ✓ les antécédents personnels tels que les âges extrêmes (moins de 16 ans ou plus de 40 ans), l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, la néphropathie, la notion de prise d'œstro-progestatifs.

b) Les signes cliniques

Sont de présentation et de gravité diverses, dominés par l'hypertension artérielle et la protéinurie, avec une signification pronostique variable.

✓ **Hypertension Artérielle:**

Elle est le maître symptôme de la pathologie étudiée, révélatrice de la maladie dans la majorité des cas.

La gravité maternelle, et en grande partie fœtale de la maladie est liée à l'HTA.

Sa date d'apparition est cependant difficile à apprécier en raison de la baisse physiologique de la PA au début de la grossesse.

Il est néanmoins admis que toute HTA apparue après la 20^e SA et ne récidivant pas lors des grossesses ultérieures est induite par la grossesse (pré éclampsie).

PARTIE THEORIQUE

Il n'existe pas de signes précurseurs de l'apparition d'une hypertension Artérielle et c'est la raison pour laquelle il faut mesurer la pression artérielle à chaque consultation prénatale.

La présence de signes fonctionnels à types de céphalées, vertiges, Bourdonnements d'oreilles, sensation de mouches volantes voire baisse de l'acuité visuelle témoin d'une poussée hypertensive.

Les mesures de la PA sont délicates chez les parturientes en raison de sa labilité. Certains examens spécialisés tels que l'auto mesure et surtout la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) peuvent aider à détecter les femmes enceintes présentant une HTA.

Les chiffres tensionnels sont très variables chez une même parturiente. Généralement une Pa diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg et/ou 140 mmHg pour la systolique.

La pré-éclampsie sévère

La TA est classiquement supérieure ou égale à 160 mmHG pour la systolique Et/ou 110 mm HG pour la diastolique, à au moins 2 mesures séparées d'un intervalle de 4 heures(ou 20 minutes).

Une TA entre 140 et 159 mmHg pour la systolique et/ou 90 à 109 mmHG pour la diastolique n'élimine pas le diagnostic de sévérité puisqu'il y a d'autres critères de gravité à rechercher.

✓ Protéinurie

Elle est le 2ème signe clé de la pré-éclampsie. Son apparition succède toujours à l'hypertension artérielle. Elle constitue un signe de gravité ; elle est de type glomérulaire avec une albuminurie prédominante. Elle peut être absente ou isolée pouvant représenter le premier signe d'une toxémie. Sa recherche est obligatoire à chaque examen prénatal, à l'aide de bandelettes réactives ; on parle de pré éclampsie sévère quand elle est ≥ 3 croix en cas de positivités on doit compléter par un dosage pondéral sur les urines de 24h car il peut s'agir :

D'une infection urinaire latente à dépister par un ECBU.

D'une protéinurie d'origine rénale dont l'importance est parallèle au degré d'atteinte glomérulaire.

PARTIE THEORIQUE

Le dosage pondéral sur des urines de 24 heures est considéré comme pathologique lorsqu'elle est supérieure ou égale à 0,3g/24h (0,5g/24h pour d'autres). Au-delà de 1g elle signe une forme grave de la maladie.

Une pyurie peut par elle-même entraîner une légère protéinurie d'environ 0,10g/l. Dans certains cas, pyurie et protéinurie peuvent être associés d'où l'intérêt de l'ECBU.

✓ **Les œdèmes**

Difficiles à distinguer des œdèmes physiologiques (présents dans 80% des grossesses normales), ils traduisent la rétention d'eau et de sodium dans le milieu interstitiel aux dépens du milieu vasculaire par modification de la perméabilité capillaire. Ils ont un caractère pathologique grave lorsqu'ils sont d'apparition brutale avec prise de poids (> 1 – 1,5kg/mois). Leur présence n'est pas obligatoire. Quelle que soit leur intensité, ces œdèmes sont blancs, mous, indolents, diffus et prennent le godet.

Ils dépassent les zones déclives pour toucher le visage avec effacement des traits donnant ainsi un faciès lunaire. Ils touchent aussi les lombes et les mains pour donner le signe de « la bague ».

Dans les formes sévères, en particulier accompagnées d'œdèmes, il a été décrit des ascites, des épanchements péricardiques et épanchements pleuraux qui doivent être recherchés.

2) Signes cliniques de gravité de la pré-éclampsie

La Pré-éclampsie est dite de mauvais pronostic lorsque les signes ci-après sont présents :

a) Les signes neurologiques

- ✓ Les céphalées sont fréquentes, d'intensité progressivement croissante, en casque ou frontales, pulsatiles, persistantes et invalidantes.
- ✓ Les hyper-réflexivités ostéo-tendineuses.
- ✓ Des Signes nerveux : anxiété, irritabilité, insomnie ou au contraire torpeur
- ✓ Les signes visuels.
- ✓ Les troubles visuels Fréquents également sont faits de phosphènes, de mouches volantes ou points brillants, amblyopie, de diminution de l'acuité visuelle ou d'amaurose. Ces signes annoncent une crise d'éclampsie dans 40% des cas, ils sont dus à la vasoconstriction.

b) Signes auditifs

- ✓ Bourdonnements d'oreille parfois vertiges.

PARTIE THEORIQUE

c) Les signes digestifs (anomalies hépatiques)

Ils sont représentés par :

- ✓ Les nausées, vomissements.
- ✓ Les douleurs épigastriques en barre (signe de chauffier) précède dans 90% des cas le HELLP syndrome et dans 20% des cas les crises convulsives.

d) Les anomalies rénales

Quand la diurèse est inférieure à 20cc/h, elle signe la gravité de la PE. Pour cela la diurèse journalière n'a pas de place dans les formes sévères de la PE et c'est la quantification horaire qui la remplace.

e) Les signes cardiaques

- ✓ Les douleurs thoraciques.
- ✓ L'insuffisance cardiaque.
- ✓ Les anomalies cardiovasculaires : PAD ≥ 110 et/ou une PAS ≥ 160 mmHg.
- ✓ Œdème pulmonaire.

f) Les signes hémorragiques

Ils sont faits de :

- ✓ Purpura pétéchial.
- ✓ Epistaxis.
- ✓ Hémorragie conjonctivale.
- ✓ Gingivorragie.
- ✓ Saignements aux points de ponctions
- ✓ C'est le stade de CIVD clinique.

g) Evolution de l'état fœtale

L'interrogatoire peut révéler une notion de diminution des MAF et de la hauteur utérine.

L'examen obstétrical recherche une éventuelle hauteur utérine inférieure à l'âge gestationnel faisant suspecter un oligoamnios et un retard de croissance intra utérine.

3) Diagnostic Para clinique

a) Bilan maternel

Le but des examens biologiques chez ces patientes est surtout d'évaluer la gravité de la maladie, de déterminer le pronostic materno-fœtal et de suivre l'évolution. Mais aucun signe biologique n'est constant ni spécifique de la Toxémie Gravidique.

L'interprétation des examens biologiques doit tenir compte de l'influence de la grossesse normale.

PARTIE THEORIQUE

✓ **BIOLOGIE**

Numération de la formule sanguine / plaquettes : Pouvant mettre en évidence :

Thrombopénie, anémie, hémococoncentration.

L'hématocrite : Elle évalue la volémie maternelle. Elle est classiquement augmentée, témoignant d'une Hémococoncentration et donc d'une hypovolémie. Elle précède de 4 semaines en moyenne la survenue de RCIU. Elle annonce aussi la survenue d'accidents aigus ou de CIVD.

Anémie hémolytique : Constituée par :

- ✓ Diminution de l'hémoglobine.
- ✓ Augmentation de la bilirubine.
- ✓ Diminution de l'haptoglobine.
- ✓ Augmentation de LDH.
- ✓ Présence des schizocytes.

Une thrombopénie

Une baisse du taux des plaquettes qui si $< 100.000/mm^3$ un signe de mauvais pronostic et fait craindre un HELLP syndrome avec risque de CIVD.

La numération plaquettaire dépiste la thrombopénie annonciatrice des désordres de la coagulation et de la micro angiopathie, nécessitant de compléter le bilan par une étude d'hémostase (TS-TC ou TCK, TP, facteurs de coagulation Fibrinogène + PDF).

✓ **Bilan Rénal**

Uricémie : Est le paramètre le plus fidèle et significatif du risque fœtal.

Elle varie normalement entre 30-40mg/l au cours de la grossesse (entre 180 et 350 umol/L). Chez une femme hypertendue, un taux supérieur ou égal à 60g/l (360 umol/L) fait craindre la survenue de complications fœtales il est retrouvé chez 90% des enfants hypotrophes et 80% des MFIU. Quand elle dépasse 60mg/l elle doit inquiéter, et au-delà de 80 mg/l elle doit faire craindre la survenue de complication maternelles et surtout fœtales notamment (HRP, RCIU). Pour la plupart des auteurs, cette valeur représente un seuil critique au-delà duquel le risque de mort in utero augmente de façon presque linéaire, approchant 100% à partir de 100g/l (600 umol/L).

Cette hyper uricémie est due à une atteinte tubulaire rénale ainsi qu'à une production de lactate par le placenta ischémique. Elle est utilisée également comme marqueur biologique de l'hypo volémie.

PARTIE THEORIQUE

Créatinémie

Témoin fidèle de la filtration glomérulaire, son élévation est le résultat d'une mauvaise perfusion rénale (conséquence de l'hypo volémie). Sa valeur entre 40 et 60 μ mol/L) une créatinine supérieure à 65 μ mol/L (12 mg/l) est pathologique. Elle permet de retenir le diagnostic de l'insuffisance rénale si elle est supérieure à 8 mg/l.

Elle doit être périodiquement vérifiée, surtout si une protéinurie est apparue. un taux supérieur à 50mg/l aggrave le pronostic fœtal: 50% des hypotrophes

L'ionogramme sanguin et urinaire: caractérisé par les valeurs élevées de sodium (> à 144meq/l), de chlorure (supérieur à 106meq/l) et de potassium (supérieure à 4,8meq/l).

Glycémie à Jeûn

Le plus souvent, la glycémie est normale. Les troubles glycémiques doivent être systématiquement recherché, Pour dépister un terrain diabétique car dans beaucoup de cas il y a un réseau vasculaire associé, sa combinaison à l'HTA augmente le risque vasculaire.

La protéinurie des 24h

Protéinurie (normale < 300 mg / l ou 500 mg/24h. Si elle est supérieure à 1g/24h en dehors de toute atteinte rénale, elle signe une forme grave de pré éclampsie. Quand elle dépasse 3,5 g/24h, elle constitue un signe de sévérité de la pré-éclampsie.

ECBU

Il n'est pas systématique, mais doit être demandé chaque fois qu'il y a présence d'albumine, sous forme de traces dans les bandelettes. Afin d'éliminer une infection urinaire pouvant exagérer la protéinurie.

✓ **Bilan Hépatique**

Le dosage des transaminases sériques est systématique une surveillance régulière des transaminases permet de dépister précocement l'apparition d'un syndrome HELLP. L'élévation des transaminases signe une cytolyse hépatique qui fait partie du HELLP syndrome. En cas de HELLP, les tests hépatiques dont l'ASAT, l'ALAT et la LDH sont 3 fois la norme, la bilirubine totale est >25 μ mol/l, la thrombocytopenie est plus petite que 100*G/l.

✓ **Bilan d'hémostase**

Il permet rechercher l'existence d'une CIVD par ces différents marqueurs TP, TCA, fibrinogène, Ddimères, plaquettes, facteur de coagulation.

PARTIE THEORIQUE

- ✓ **Bilan d'auto immunité**
- ✓ Peut être demandé en présence d'antécédents évocateurs
- ✓ Une recherche d'anticorps circulant (syndrome des anti phospholipides, anticorps lupique, anticorps anticardiolipide)
- ✓ **Radiologie**
- ✓ **Le Fond Œil**

Précise l'état du réseau vasculaire.

Il est nécessaire lors de l'examen initial d'une hypertension sévère Indiqué en cas d'apparition de troubles visuels fonctionnels (baisse de l'acuité visuelle, diplopie, amblyopie, amaurose)= reflète la gravité de l'atteinte cérébrale dans les formes graves, et Permet d'apprécier l'ancienneté et la sévérité de l'HTA.

- ✓ **Bilan Cardiaque**
- ✓ **ECG**

Permet de rechercher un éventuel retentissement cardiaque de l'HTA (Hypertrophie et ou troubles du rythme cardiaque) ou une cardiopathie préexistante prévenant ainsi des accidents cardiaques.

Echo Cœur mettre en évidence une atteinte de la cinétique cardiaque.

- ✓ **Radiographie Pulmonaire**

A la recherche d'une cardiomégalie.

b) BILAN FŒTAL

- ✓ **Enregistrement du RCF**

Très important dans la surveillance fœtale, C'est l'examen de choix pour diagnostiquer la souffrance fœtale. Il est pratiqué lorsque le fœtus est viable (supérieur à 500g et au-delà de 25/26 SA). Les altérations du rythme cardiaque fœtal, même en apparence modérées, sont le témoin d'une souffrance fœtale sévère qui précède de peu la mort fœtale in utero. Il représente actuellement la méthode la plus utilisée pour le bien-être fœtal. Elle permet de mettre en évidence des signes de souffrance fœtale aigue incitant les équipes obstétricales à une terminaison plus ou moins rapide de la grossesse.

Ainsi cet examen reste l'élément primordial et décisionnel de l'extraction fœtale avant le terme. Il est réalisé chez une patiente en DLG sur une durée de 30min,

- ✓ **L'interprétation du RCF**

Un tracé normal se reconnaît par des accélérations d'au moins 20 battements par minute pendant plus de 20secondes à chaque mouvement fœtal.

PARTIE THEORIQUE

✓ **Signes de souffrances fœtales aigu**

- ✓ L'évolution pathologique d'un tracé se juge sur :
- ✓ Augmentation relative de la fréquence de base

✓ **Signes de souffrances chroniques**

- ✓ Des décélérations DIP I, II, III
- ✓ Diminution des oscillations
- ✓ Diminution des réactivités
- ✓ Aplatissement du tracé (<50 oscillations/min)

✓ **L'échographie obstétricale**

Elle est très intéressante car elle permet d'avoir différents éléments nécessaires à la surveillance fœtale. Son rythme de réalisation dépend des moyens financiers de la gestante, des risques fœtaux et souvent de l'accessibilité de l'échographie.

Elle permet de :

- ✓ Confirmer la présence ou l'absence d'activité cardiaque.
- ✓ Suivre L'évolution de la croissance fœtale :
- ✓ Estimer la biométrie par le diamètre bipariétal, la longueur fémorale et périmètre abdominal. ainsi que la mesure du diamètre transversal de l'abdomen qui peuvent suspecter un RCIU.
- ✓ Estimer le poids fœtal qui à côté de la mesure de la HU est certainement le moyen le plus objectif d'évaluer une hypotrophie et surtout de la classer en harmonieuse ou disharmonieuse.
- ✓ L'évaluation du bien être fœtal (la vitalité fœtale) par le score de Manning.
- ✓ Quantifier le liquide amniotique pour avoir une idée sur la diurèse fœtale.
- ✓ Chercher l'aspect du placenta y compris l'épaisseur à la recherche des signes indirects d'HRP. Et son insertion pour éliminer un HRP, un Placenta prævia.
- ✓ Rechercher des malformations associées. En effet une association de certaines anomalies avec la pré éclampsie a été rapportée, en particulier la trisomie 13, triploïdie.
- ✓ Le dépistage des grossesses gémellaires ou multiples.
- ✓ Réaliser le doppler qui donne des renseignements précis sur les flux vasculaires. La pratique du monitoring des bruits du cœur fœtal doit être régulière au troisième trimestre de la grossesse.

L'appréciation de la maturation placentaire décrite par Grannumen 4 stades :

PARTIE THEORIQUE

Stade 0: Le placenta apparaît sous forme d'une masse homogène avec une plaque chorale lisse.

Stade 1: La plaque basale est représentée par des échogénités. La plaque chorale est légèrement festonnée, avec des échos en virgule au niveau de la masse placentaire.

Stade 2: la plaque basale est plus échogène avec des zones plus échogènes au niveau de la masse placentaire, une visualisation de septa entre les cotyledons.

Stade 3: la plaque basale est complètement échogène ; des zones vides d'échos à l'intérieur du placenta, échancrure de la plaque chorale.

L'existence d'un grade 3 avant la 34^{ème} SA signe une avance de la maturation placentaire. C'est aussi un élément péjoratif.

✓ **Le score biophysique de MANNING :**

Il permet d'évaluer le bien être fœtal, il combine les informations obtenues à la fois de l'enregistrement du RCF et l'échographie sur une durée d'au moins 30 minutes. Par ailleurs le score modifié est plus simple, il est limité à la quantité du liquide amniotique.

Il comprend 5 critères:

Quantité de liquide amniotique Index amniotique (risque d'oligoamnios): évaluée par la mesure de la flèche de la plus grande citerne (normalement entre 2 et 8 cm). Inférieure à 1cm, elle signe l'existence d'un oligoamnios pouvant être en relation avec une SFC.

Mouvements respiratoires fœtaux Mouvements saccadés thoracoabdominaux survenant par salves. Leur présence est un signe du bien être fœtal.

Mouvements actifs du fœtus (MAF) Leur nombre et leur aspect Leur diminution (moins de 2 mouvements) est un signe de souffrance fœtale.

Tonus fœtal Au moins un épisode d'extension active du tronc ou des membres avec retour à la position fléchie.

Aspect réactif du RCF Sur un tracé obtenu avec un cardiotocographe.

PARTIE THEORIQUE

Paramètres	Critères de normalité	+	-
Etude du RCF	>2 accélérations du RCF (>15 battements/mn et >15s sur une période de 30 mn)	2	0
Mouvements fœtaux	>3 mouvements actifs isolés des membres ou du tronc sur une période de 30 mn	2	0
Mouvements respiratoires	>1 épisode de 30 s de mouvements respiratoires sur une période de 30 mn	2	0
Tonus fœtal	>1 épisode d'extension avec retour en flexion d'un membre ou du tronc ou d'ouverture et fermeture d'une main sur une période de 30 mn Episodes de déglutition	2	0
Quantité de Liquide amniotique	>1 citerne de liquide amniotique >1cm dans 2 plans perpendiculaires ou index de Phélan < 5	2	0

Chaque paramètre est coté 0 ou 2. Un Score > à 6 est considéré comme normal.

✓ **Signes de gravité:**

- ✓ Oligoamnios.
- ✓ Sénescence précoce du placenta.
- ✓ Anomalie de la vitalité fœtale.
- ✓ Un arrêt de la croissance fœtale pendant 15 jours (signe de souffrance fœtale).

✓ **L'échodoppler obstétrical:**

La vélocimétrie Doppler C'est un examen non invasif dont le principe consiste à mettre en évidence des modifications vasculaires par l'étude des résistances à l'écoulement vasculaire grâce à des appareils à ultrason utilisant l'effet Doppler continu ou pulsé. Elle permet une étude hémodynamique du fœtus et de la circulation utéro-placentaire. Les artères les plus fréquemment étudiées sont les artères ombilicales, utérines et cérébrales.

Elle occupe actuellement une place importante dans le dépistage et la surveillance des femmes enceintes car permet de suspecter la survenue d'une pré-éclampsie, d'un HRP, d'une MFIU, d'un RCIU. Elle doit être pratiquée chez les patientes aux ATCD vasculaires gravidiques. Les Examens doppler vont permettre la mesure d'index, dont le plus connu est L'index de résistance ou indice de Pourcelot.

Plusieurs sites de mesure sont étudiés en routine obstétricale, Normalement, les résistances vasculaires sont faibles dans les artères ombilicales (=> vélocité diastolique élevée) et fortes dans les artères cérébrales (=> vélocité diastolique faible).

✓ **Doppler utérin:**

En cas de PE l'examen doppler consiste à rechercher:

PARTIE THEORIQUE

- ✓ Augmentation des résistances qui témoigne de l'élasticité des artères utérines.
- ✓ La persistance de l'incisure protodiastolique notch. Sa présence témoigne d'une vasoconstriction d'aval Et permet de prédire à l'avance la survenue de RCIU et également de suspecter un HRP quelques semaines avant.

✓ **Doppler ombilical:**

Il permet d'évaluer le retentissement fœtal des anomalies placentaires.

Au cours de la grossesse normale, le flux diastolique de l'artère ombilicale augmente régulièrement. Ce flux est anormalement diminué en cas de pré éclampsie en raison des résistances élevées.

Le flux diastolique peut aller de la diminution à la disparition voire à l'inversion du flux dans les cas extrêmes : **index diastolique négatif** (dénommé **reverse-flow**). ce dernier peut être à la base d'une décision d'extraction fœtale, puisque les risques fœtaux augmentent dans la semaine qui suit son apparition.

Sa valeur prédictive dans la survenue d'une souffrance fœtale est très forte.

✓ **Doppler cérébral:**

L'hypoxie est responsable d'une vasodilatation au niveau des vaisseaux cérébraux et cardiaques. L'évaluation du flux diastolique au niveau cérébral est prédictive du décès fœtal, lorsque l'index cerebro-aortique est anormal.

c) Des signes para cliniques de gravité :

- ✓ Des altérations franches et bilatérales du Doppler utérin: Incisure protodiastolique.
- ✓ Diminution excessive de la vélocité en fin de diastole qui traduisent l'insuffisance de la circulation utéroplacentaire.

✓ **Un RCIU :**

Classiquement tardif (apparaissant au 3^e trimestre) et disharmonieux (prédominant sur la biométrie abdominale alors que le diamètre bipariétal est normal ou peu diminué).

Un oligoamnios : (liquide amniotique peu abondant)

VIII. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel se fait en premier lieu avec les autres types d'HTA et grossesse :

PARTIE THEORIQUE

L'HTA chronique découverte pendant la grossesse est en général diagnostiquée avant la 20^{ème} SA, la protéinurie est inhabituelle et l'uricémie n'est pas augmentée.

Le problème se pose surtout si l'HTA chronique méconnue chez une patiente n'ayant pas consulté avant 20SA chez qui une association HTA + protéinurie positive (secondaire au retentissement rénal) est diagnostiquée après 24SA.

L'hypertension gravidique compliquant une affection rénale préexistante :

Une néphropathie préalable augmente d'un facteur 20 le risque de survenue d'une PE pendant la grossesse, la protéinurie et l'hématurie microscopique sont constatés, dans ce contexte une biopsie rénale peut être nécessaire.

Par ailleurs, certaines pathologies peuvent prêter à confusion avec la pré-éclampsie sévère notamment en présence du HELLP syndrome, alors que ni le pronostic ni la prise en charge ne sont identiques, d'où l'importance de bien analyser les données cliniques et biologiques. Ces pathologies sont essentiellement représentées par :

- ✓ Le purpura thrombopénique et thrombotique.
- ✓ Le syndrome hémolytique et urémique.
- ✓ La stéatose aigue gravidique.

PARTIE THEORIQUE

Manifestations clinico biologiques	HELLP syndrome	PTT	SHU	SHAG
Atteinte organique prédominante	Foie	SNC	Reins	Foie
Hypertension	80%	Rare	Présence	25 à 50%
Protéinurie	+/-	+	+++	+/-
Thrombopénie	100%	100%	50% au début	+/-
LDH	++	++	+++	++
ASAT	++	=	=	++
Taux de prothrombine	=	=	=	<
Fibrinogène	=	=	=	<
PDF	=	=	>	<
Antithrombine III	<	=	=	<
Bilirubine	++	+	+	+++
Ammoniémie	=	=	=	+++
Glycémie	=	=	=	<
Anémie	+	++	+	+/-
Anomalies rénales	+	+/-	+++	+
Anomalies neurologiques	+	++	+/-	+
Fièvre	=	+	+	=
Lésions cutanées	+	++	=	Ictère
Apparition	3 ^e trimestre post-partum	à 2 ^e et 3 ^e trimestres	Post-partum	Ictère disparaît en fin de 3 ^e T
Hémolyse	++	++	++	+/-

Tableau : Arguments du diagnostic différentiel du HELLP syndrome, du purpura thrombopénique et thrombotique (PTT). Du syndrome hémolytique et urémique (SHU) et de la stéatose aiguë (SHAG) au cours de la grossesse.

IX. Dépistage précoce de la PE en suivi non spécialisé

Recherche des facteurs de risque et organisation du suivi

Suivi des patientes à risque de pré-éclampsie selon le PRECOG :

PARTIE THEORIQUE

Facteurs de risque remarquables	Facteurs de risques nécessitant un avis spécialisé en début de grossesse
<ul style="list-style-type: none">• Primiparité (grade B)• TAD initiale supérieure ou égale à 80 mm Hg (grade B)• Plus de 10 ans depuis le dernier accouchement (grade B)• Age supérieur à 40 ans (grade B)• IMC supérieur à 35 (grade B)• Antécédent familial de prééclampsie (mère et sœurs) (grade B)	<ul style="list-style-type: none">• Grossesse multiple (grade D)• Hypertension connue ou TAD initiale supérieure ou égale à 90 mm Hg. (grade D)• Néphropathie préexistante ou protéinurie initiale supérieure ou égale à 1+ à plus d'une reprise ou quantifiée à 0,3 g/24h (grade D)• Diabète préexistant (grade D)• Présence d'Anticorps antiphospholipides (grade D)• Antécédent personnel de prééclampsie (grade D)• Cumul de 2 facteurs de la colonne de gauche (GPP)

Pour le PRECOG, le but est d'offrir un suivi adapté au niveau de risque de la grossesse. La consultation spécialisée doit déboucher sur une clarification du risque ainsi qu'une intervention ou un traitement précoce si possible.

- ✓ Diminuer les erreurs de prise de tension
- ✓ Il est nécessaire de refaire la mesure tensionnelle à plusieurs heures d'intervalle pour confirmer le diagnostic.
- ✓ Utiliser des équipements et techniques de mesure de la TA standardisés de manière à avoir des comparaisons valables.
- ✓ Si l'utilisation des tensiomètres automatiques donne des résultats corrects en cours de grossesse, elle minore significativement la tension chez les femmes souffrant de pré-éclampsie.
- ✓ Installer la patiente en position assise ou demi-assise pour que le bras utilisé soit au niveau du cœur. La prise de tension sur le bras supérieur des femmes en décubitus latéral est à éviter donnant des valeurs faussement plus basses.

PARTIE THEORIQUE

- ✓ Dégonfler le brassard de 2 à 3 mm Hg par seconde sur une durée totale d'au moins 30 secondes.
- ✓ Obtenir une estimation de la tension systolique au poignet pour éviter le trou auscultatoire
- ✓ Rendre une valeur à 2 mm Hg près.

Si 2 mesures sont nécessaires au même moment, utiliser la moyenne plutôt que la plus basse.

- ✓ Augmenter la fiabilité des tests urinaires

Le peu de fiabilité des bandelettes urinaires et les difficultés de recueil des urines de 24 heures posent de gros problèmes diagnostiques. Les valeurs prédictives (négatives comme positives) des bandelettes sont mauvaises.

Les erreurs sont réduites par l'entraînement de l'opérateur et l'utilisation de lecteurs automatiques. L'équivalence approximative est 1 croix = 0,3 g/L, 2 croix = 1 g/L et 3 croix = 3 g/L.

Les recommandations suivantes sont actuellement en vigueur

- ✓ Suivre les recommandations du fabricant et former les praticiens sur la lecture des bandelettes afin de limiter les faux positifs.
- ✓ Ne pas répéter un test sur un deuxième échantillon car ça n'augmente pas la valeur prédictive pour des protéinuries significatives.
- ✓ Privilégier le recueil de 24 heures pour quantifier la protéinurie.
- ✓ Considérer une bandelette avec 2 croix comme une preuve de protéinurie Significative.
- ✓ Confirmer un résultat initial d'une croix par une protéinurie des 24h
- ✓ Précisions sur les symptômes caractéristiques de pré-éclampsie

Céphalées et troubles visuels : Les céphalées sont décrites comme pulsatiles et intenses ou suffisantes pour amener la patiente à consulter. Les céphalées persistantes associées à une HTAG permettent, selon la SFAR, le diagnostic de pré éclampsie sévère, Les troubles visuels consistent en une baisse partielle de l'acuité visuelle ou en l'apparition de phosphènes.

Douleurs épigastriques : Sont considérées comme significatives les douleurs épigastriques inhabituelles ou nouvelles en particulier si elles sont sévères ou associées à des vomissements.

Œdèmes : S'ils ont été écartés de la définition de la pré éclampsie, pour la SFAR comme pour le NICE, leur apparition ou aggravation brutale doit faire suspecter une pré éclampsie.

PARTIE THEORIQUE

Réflexes ostéo-tendineux : Pour la SFAR, leur vivacité est un prodrome d'éclampsie. Pour le RCOG, ils sont utiles à la surveillance d'un surdosage en sulfate de magnésium mais seul le clonus a une valeur pour déterminer le risque de convulsion.

X. COMPLICATIONS

1) Toxémie sévère

- Aggravation du trépied diagnostic si toxémie connue (œdèmes +++, prise de poids rapide, HTA, PU +++).
- Céphalée frontale avec somnolence, vertiges, acouphènes, ROT vifs, troubles visuels (myodésopsies, amaurose régressive).
- Oligurie.
- Surtout apparition d'une douleur en barre épigastrique (= S. de Chaussier) +/- nausée/vomissement.

2) Crise d'éclampsie = crise convulsive généralisée :

- Assez rare = 0,2 % des grossesses et 5 à 8 % de la mortalité maternelle. Inaugurale ou précédée de pré éclampsie.
- Se caractérise par l'absence d'aura et de pertes d'urines et d'une amnésie complète de la crise.

Phase 1 : INVASIVE : 1 min : fasciculations péribuccales puis de la face, du cou et enfin des Membres supérieurs (généralisation secondaire +++).

Phase 2 : TONIQUE : 30 sec : Contracture généralisée avec apnée => cyanose +/- morsure de langue.

Phase 3 : CLONIQUE : 1 à 2 min : Reprise inspiratoire => Mouvement cloniques généralisés.

Phase 4 : COMA : 30 min à 1 h : Coma hypotonique, mydriase, respiration stertoreuse, de profondeur variable.

3) HRP (Hématome Retro Placentaire) :

C'est le décollement prématuré d'un placenta normalement inséré. Il Complicque 0,25 à 0,4 % de l'ensemble des grossesses et 3 à 5 % des prés éclampsies sévères. C'est une urgence materno fœtale.

Le début est brutal et le plus souvent imprévisible marqué par des douleurs Abdominales intenses en coup de poignard irradiant vers les lombes, le dos et les Régions crurales, des

PARTIE THEORIQUE

métrorragies noirâtres peu abondantes et une hyper esthésie Cutanée ou contracture utérine. Les BCF sont souvent négatifs. Le toucher vaginal Trouve un col rigide et un segment inférieur eu sébile de bois.

Le pronostic maternel est toujours mis en jeu vu l'état de choc qui est le plus souvent sous- estimé, secondaire à l'hématome déciduale basal et accessoirement à l'hémorragie externe. Le pronostic fœtal est également mis en jeu, le degré de la souffrance fœtale est en fonction de l'importance du décollement placentaire.

HELLP Syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count) :

4) Le HELLP syndrome

Il est considéré comme une complication grave ou une variante de pré éclampsie chez la femme enceinte.

- ✓ Il Associe :
- ✓ Une hémolyse (destruction des globules rouges).
- ✓ Une cytolyse hépatique (destruction des cellules du foie) se traduisant essentiellement par une élévation des transaminases ALAT (S. G. P. T. ou Sérum Glutamopyruvate Transférase) et ASAT (SGOT ou Sérum Glutamooxaloacetate Transférase) > 600 unités internationales par litre, et L. D. H. supérieure à 600 unités internationales par litre.
- ✓ Une thrombocytopénie (diminution du nombre des plaquettes dans le sang).
- ✓ Une hypertension artérielle gravidique (pendant la grossesse).
- ✓ Une protéinurie (présence de protéines : albumine dans les urines).
- ✓ Douleurs épigastriques (au niveau de l'estomac).
- ✓ Nausées et vomissements.

5) IRA (Insuffisance Rénale Aigue) :

L'insuffisance rénale est liée à la réduction de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal qui est très marqué dans le PE sévère.

Elle peut être due au volume plasmatique effondré, à la vasoconstriction artérielle et aux lésions endothéliales. Elle se voit essentiellement en cas d'éclampsie, d'HRP, de HELLP Sd mais également en dehors de ces complications.

6) Rupture sous capsulaire du foie :

La Confluence de zones d'Hémorragie et d'infarctus conduit à la constitution d'un hématome sous capsulaire avec risque de rupture.

PARTIE THEORIQUE

Dans les formes bénignes, les lésions sont les plus souvent asymptomatiques et leur prévalence est inconnue. Dans les formes sévères, le diagnostic est rarement fait avant l'intervention. Cependant il importe d'évoquer le diagnostic d'hématome sous capsulaire du foie avant la rupture hépatique de gravité redoutable, devant un syndrome douloureux abdominal haut chez une multipare âgée, présentant un Syndrome toxémique.

La biologie montre un HELLP Syndrome.

l'échographie abdominale est l'examen de choix. Elle permet de faire le diagnostic.

La TDM permet de préciser l'étendue et d'assurer la surveillance ultérieure.

L'artériographie mésentérique précise la topographie de la vascularisation artérielle hépatique de manière à faciliter le geste d'hémostase. Néanmoins, dans le contexte de l'urgence, la laparotomie exploratrice confirme le diagnostic.

7) MFIU (*Mort Fœtale In Utero*) :

Elle survient après une longue période de souffrance chronique qu'il importe de bien dépister et surveiller, soit brutalement sans aucun signe annonciateur, en particulier, à l'occasion d'un pic hypertensif ou HRP ou au décours d'une crise d'éclampsie.

8) RCIU (*Retard de Croissance Intra Utérin*) :

Le retard de développement du placenta et le défaut d'oxygénation du fœtus sont responsables du RCIU.

L'hypotrophie apparaît tardivement au cours du 3ème trimestre. Cliniquement elle se traduit par une stagnation de la hauteur utérine mais peut être respectée précocement par l'arrêt de croissance fœtale échographique en permettant le diagnostic.

D'où l'importance de la surveillance clinique et échographique tous les 15 jours chez les toxémiques. Toute hypotrophie suspectée impose la réalisation du RCF doppler obstétrical et le score de Manning pour évaluer le bien être fœtal.

XI. PRONOSTIC ET EVOLUTION :

1) PRONOSTIC :

La morbidité et la mortalité en cours d'hospitalisation semblent essentiellement corrélées à l'âge gestationnel et au RCIU. Les notions classiques de maturation accélérée par la PE ne sont pas retrouvées dans la plupart des études prenant en compte les différents facteurs pouvant influencer par eux-mêmes le pronostic néonatal. Les protocoles de prise en charge obstétricale ayant pour objectif la prolongation de la grossesse, sous couvert d'une surveillance materno-fœtale rigoureuse, dans des structures adaptées, permettent de réduire la

PARTIE THEORIQUE

mortalité et la morbidité néonatale. La corticothérapie anténatale a une place essentielle, en réduisant la mortalité et la morbidité lorsqu'elle est administrée au mieux 24 heures avant l'accouchement.

L'existence d'anomalies hématologiques néonatales, en particulier la neutropénie, augmente le risque d'infection nosocomiale. L'indication d'une extraction précoce doit tenir compte des résultats actualisés au niveau de chaque structure sans ignorer le risque, important à ce stade, d'incapacité majeure. Un suivi spécifique et prolongé au sein de structures pluridisciplinaires doit permettre de valider les prises en charge périnatales de ces prématurés.

2) EVOLUTION :

La question du pronostic et notamment du risque de récurrence est primordiale pour la patiente et les médecins en charge de la surveillance des grossesses ultérieures. Ce risque est estimé inférieur à 10 % pour l'ensemble des patientes pré-éclampsiques. Toutefois il est particulièrement augmenté lorsque la première manifestation est apparue précocement : avant 28 SA, et que ses symptômes ont été sévères. Chez ces patientes, une pathologie rénale sous-jacente ou une hypertension artérielle essentielle ou secondaire est souvent mise en évidence (jusqu'à plus de 50% des cas dans certaines séries). Un bilan rénal complet, la recherche d'une cause secondaire d'hypertension artérielle et un bilan de thrombophilie doivent être mis en œuvre dans le post-partum, parallèlement à la surveillance clinique. Un avis de synthèse doit être fourni à la patiente trois mois après la naissance de manière à préciser le risque des grossesses ultérieures. La biopsie rénale n'est en général envisagée qu'en cas de persistance du syndrome urinaire au-delà de 6 mois, ou lorsqu'il existe des arguments pour une pathologie systémique sous-jacente.

XII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La survenue d'une crise d'éclampsie ou en présence d'une forme grave de la pré éclampsie avérée ou présumée imposent l'hospitalisation de la femme dans une unité de soins intensifs. La prise en charge globale révèle d'un travail multidisciplinaire. Cette prise en charge repose sur trois piliers :

- ✓ Mise en condition correcte de la patiente.
- ✓ Thérapeutique médicamenteuse de la patiente.
- ✓ Conduite obstétricale efficace

PARTIE THEORIQUE

1) La mise en condition et évaluation de l'état materno – foetal

La pré éclampsie sévère ou l'éclampsie impose l'hospitalisation de la femme dans une unité de soins intensifs, puis une mise en condition rapide suivie d'une évaluation rapide précise et répétée de l'état materno foetal. Elle consiste à :

- ✓ Décubitus latéral gauche pour améliorer la perfusion utero placentaire.
- ✓ Une voie veineuse périphérique de bonne qualité.
- ✓ Une sonde vésicale à demeure pour la quantification horaire de la diurèse avec un matériel d'intubation toujours disponible.
- ✓ Une mesure de la TA toutes les 15 – 30 min avec monitoring continu de la saturation en oxygène.

Une évaluation clinique rapide comprenant :

- ✓ Un examen neurologique : score de Glasgow, ROT, état des pupilles, les signes de focalisation.
- ✓ Un examen cardiovasculaire : TAS/TAD, pouls, auscultation cardiaque, trouble de rythme, signes d'insuffisance cardiaque.
- ✓ Examen pleuro- pulmonaire : râles crépitants.
- ✓ Examen abdominal s'attache à la recherche d'une douleur épigastrique et /ou de l'hypochondre droit.
- ✓ Rechercher une protéinurie au « labstix ».
- ✓ Le monitoring minimal doit inclure :
 - ✓ Un électrocardioscope.
 - ✓ La mesure de la pression artérielle.
 - ✓ La mesure de la diurèse horaire.
 - ✓ Une oxymétrie du pouls.
 - ✓ Eventuellement la mesure de la pression veineuse centrale.
 - ✓ Le monitoring du rythme cardiaque fœtale.

a) Principe de la réanimation cardio respiratoire

✓ Le remplissage vasculaire

Compte tenu de la constance de l'hypovolémie chez ces patientes. Le remplissage vasculaire est souvent nécessaire, en particulier en cas d'oligurie et pour prévenir les effets systémiques du traitement vasodilatateur, qui peut amorcer une souffrance fœtale aiguë par hypo perfusion utéro placentaire mais également pour améliorer la fonction rénale.

PARTIE THEORIQUE

Cependant il faut noter que l'importance du remplissage vasculaire d'une hypertension artérielle avant d'utiliser les antihypertenseurs.

Ce remplissage vasculaire ne doit pas être systématique en raison du risque vital lié au développement d'un œdème pulmonaire, voire à l'aggravation d'un œdème cérébral.

✓ **Le traitement anti hypertenseur et anti convulsivant**

dont le but est de :

- ✓ Arrêter les convulsions et les prévenir.
- ✓ Le contrôle de la pression artérielle.
- ✓ Arrêt des convulsions :

Les anti- convulsivants

Ils constituent la thérapeutique la plus urgente dans le but est l'arrêt et la prévention des crises convulsives. Le traitement anti- convulsivant est d'autant plus efficace que la pression artérielle est contrôlée.

Les benzodiazépines

le diazépam (valium®) :Étant le plus utilisé par voie IVL à la dose de 10mg, renouvelable à la demande. Cependant lorsque la dose totale du diazépam excède 30 mg, il existerait un risque d'hypotonie néonatale, de dépression respiratoire, et de défaut de la régulation thermique du nouveau-né.

- Le clonazépam (rivotril®) : IL est administré par voie IVD à la dose de 1à 2mg. Il a une action plus puissante que le diazépam pour l'arrêt et la prévention des crises convulsives alors que ses effets déprimeurs respiratoires sont moindres. Ainsi, le valium et le rivotril sont plus adaptés à l'arrêt des crises convulsives qu'à leur prévention.
- la phénytoïne : Elle a une action sédatrice, plus qu'anti-convulsivante. Elle peut être utilisée seule ou en association avec les benzodiazépines. Elle peut être responsable de dépression respiratoire et donc nécessite une ventilation assistée. Un contrôle électrocardiographique est nécessaire à cause de sa toxicité cardiaque.
- Le sulfate de magnésium : C'est un traitement de référence, malgré un mode d'action inconnu et une efficacité mal établie (école américaine) .

La dose de charge de magnésium lève le spasme vasculaire cérébral par son effet inhibiteur calcique. Un effet anti-œdémateux cérébral a été également suggéré.

La durée du traitement est au minimum de 48h, après l'accouchement et prolongée en cas de crise intercurrente.

PARTIE THEORIQUE

L'oxygénothérapie est impérative. L'intubation oro-trachéale est indiquée lorsque le score de Glasgow est ≤ 9 .

La prévention des crises convulsives

Le débat est grand quant à la prévention de l'éclampsie. Certaines équipes ont une attitude prophylactique et prescrivent systématiquement un traitement anticonvulsivants dans les formes sévères de pré éclampsie. D'autres considèrent que le traitement de l'HTA suffit à la prévention de la crise.

Cependant, certaines éclampsies surviennent sans HTA sévère associée.

Plusieurs anticonvulsivants sont commercialisés mais l'idéal pour la pré- éclampsie sévère et l'éclampsie devrait avoir « une action rapide, une durée d'action sûre et prévisible, un index thérapeutique élevé et être dépourvu d'effets dépressifs et toniques pour la mère et le bébé ».

2) Thérapeutique médicamenteuse

a) Traitement anti hypertenseur

Ce traitement vise essentiellement la prévention des complications maternelles notamment L'OAP mais il n'empêche pas la survenue des complications fœtales . La TA doit être diminuée tout en maintenant la perfusion cérébrale maternelle et celle de la chambre intervileuse . Une réduction importante et brutale du chiffre de la tension artérielle expose à la diminution du débit sanguin utéro-placentaire et du débit sanguin cérébral.

Il est recommandé de faire baisser la PA de 20% des chiffres initiaux au cours de la 1ère heure. Au delà, l'objectif du traitement anti hypertenseur est d'obtenir une PAS entre 140 et 150 mm hg et une PAD entre 90 et 100 mmhg.

En effet l'anti hypertenseur idéal utilisable au cours de la pré-éclampsie sévère devrait être un vasodilatateur artériel, doté d'une efficacité constante, rapide titrable, d'un index thérapeutique élevé et dénué d'effets toxiques pour la mère et l'enfant. Il ne devrait pas être dépressif myocardique, ni exposer à un effet rebond à l'arrêt du traitement. Enfin, il devrait être compatible avec une anesthésie et être disponible sous forme : intraveineuse pour le traitement d'attaque et orale pour le relais.

Peu d'anti -hypertenseurs répondent à autant d'exigences, néanmoins, plusieurs molécules peuvent être utilisées.

PARTIE THEORIQUE

✓ **La nicardipine (loxen®)**

La nicardipine est un inhibiteur calcique, vasodilatateur artériel du groupe des dihydropyridines, elle peut être, soit administrée à la seringue électrique à la dose de 1 à 2mg/h, soit en bolus de 1mg pour contrôler les pics hypertensifs. Elle constitue le traitement de choix dans le service, du fait de sa bonne tolérance, de son maniement aisé et de son prix modéré.

✓ **L'alpha-méthyle-dopa**

La méthildopa a été le premier anti hypertenseur utilisé pendant la grossesse. Elle permet également la réduction du nombre des avortements au 2^{ème} trimestre en cas d'hypertension artérielle chronique. C'est un anti hypertenseur central, son action hypotensive est peu puissante et met plusieurs heures à s'installer. C'est un produit peu adapté à l'urgence et ne peut être utilisé que par voie orale.

✓ **LA DIHYDRALAZINE : (NEPRESSOL)**

Il constitue l'anti hypertenseur d'urgence le plus employé. Il a une action vasodilatatrice périphérique par relâchement du muscle artériolaire. Il est utilisé par voie intraveineuse : bolus IV de 5mg répété toutes les 20 minutes, jusqu'à une dose totale de 20mg. Le relais est ensuite assuré par une perfusion veineuse continue de 3 à 5 mg/h à la seringue électrique.

Toutefois, il existe des effets secondaires qui peuvent nécessiter son interruption : tachycardie, palpitations, céphalées, nausées, vertiges et hypotension sévère en cas de remplissage insuffisant.

✓ **B -bloquants**

Ils sont souvent utilisés en 2ème intention Le labétalol (trandate), qui possède des propriétés alpha et bêtabloquantes est le plus utilisé seul ou associé à la dihydralazine ou aux inhibiteurs calciques. Ce dernier a une action vasodilatatrice qui entraîne une chute de la pression artérielle sans induire une diminution du débit cardiaque, ni du débit utéroplacentaire, mais traverse le placenta et peut être responsable de bradycardie et d'hypoglycémie néonatale.

✓ **Les inhibiteurs calciques**

Si les inhibiteurs calciques ont été longtemps décrits dans le traitement de l'HTA gravidique, ils constituent actuellement un traitement de choix du fait de la baisse de la

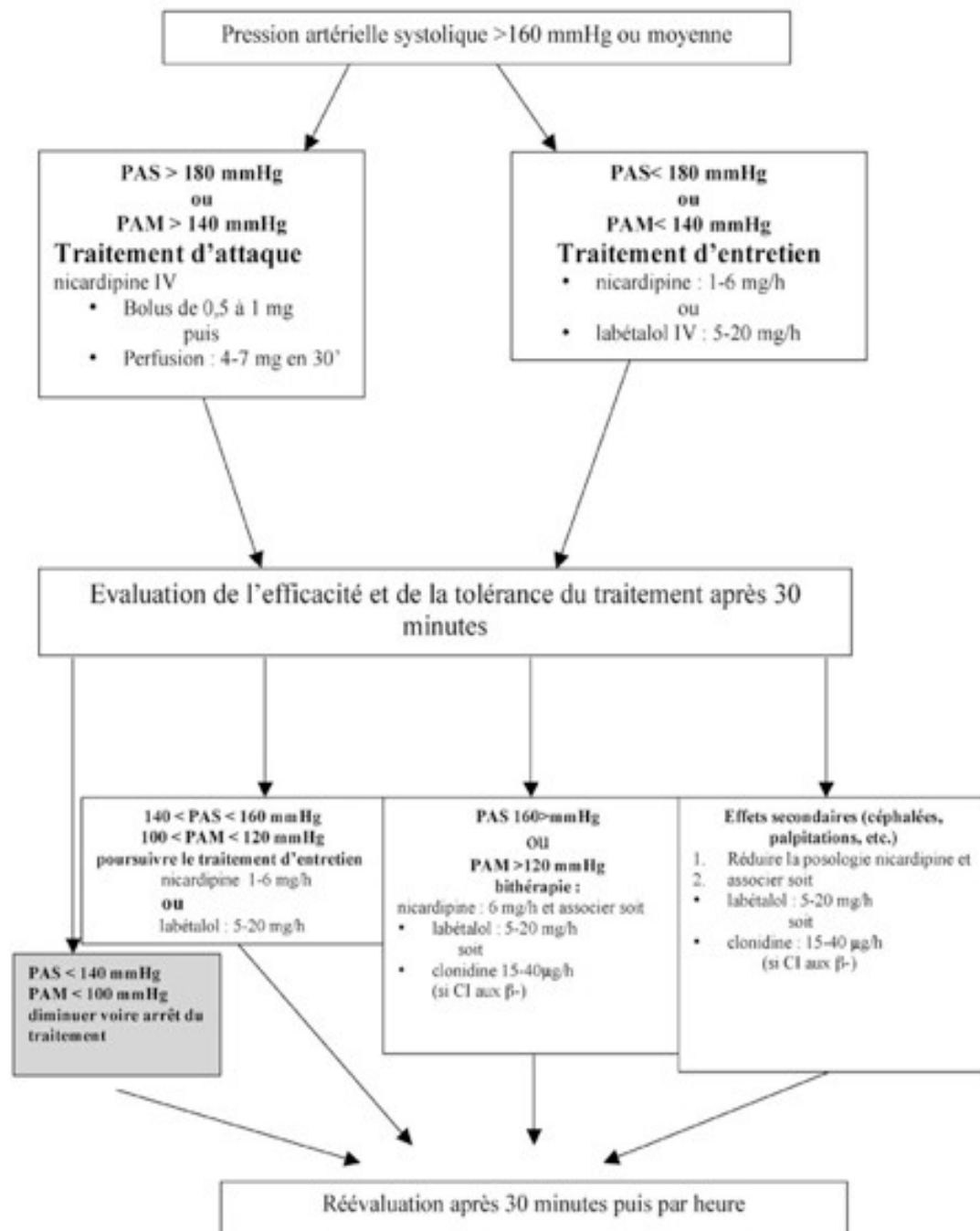
PARTIE THEORIQUE

pression artérielle maternelle, la diminution du vasospasme cérébrale et l'amélioration de la fonction rénale.

✓ La nifedipine (adalate®) :

Elle fait efficacement baisser la pression artérielle sans altérer la perfusion utérine. Son administration par voie orale est très efficace. Toutefois, son utilisation sublinguale doit être proscrite car elle fait chuter brutalement les chiffres tensionnels.

D'après les recommandations d'experts 2009 sur la prise en charge multidisciplinaire des formes graves de pré-éclampsie.



PARTIE THEORIQUE

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

3) *La conduite à tenir obstétricale*

Les patientes ayant une pré-éclampsie doivent être hospitalisées, évaluées à l'entrée, et étroitement surveillées.

L'attitude la plus fréquente à l'égard de la PES était le déclenchement ou la césarienne y compris à un terme prématuré et ceci malgré une morbi-mortalité néonatale.

Cette attitude longtemps préconisée quel que soit le terme, est basée sur le fait que le traitement efficace reste uniquement l'interruption de la grossesse et la délivrance du placenta.

a) La prolongation de la grossesse ou l'attitude conservatrice :

✓ **L'âge gestationnel :**

Est un élément important de décision. Lorsque le terme est précoce, un traitement conservateur pour permettre la poursuite du développement du fœtus peut être proposé

Entre 27-32SA, le traitement conservateur doit être envisagé de principe en absence de signes de gravité cliniques et biologiques mettant en jeu le pronostic materno-foetal. Ces signes correspondent en effet aux contre indications du traitement conservateur.

Entre 32-34SA, correspond à la même attitude que la précédente. elle se caractérise par l'évaluation de la maturité pulmonaire et surtout nuancée par une réduction de morbidité néonatale.

Au-delà de 34SA, la prolongation de la grossesse de principe n'est pas indiquée dans les formes sévères, et l'interruption de la grossesse s'impose.

A la 37SA, l'accouchement est indiqué en cas de pré-éclampsie non compliquée.

✓ **Les moyens :**

✓ **Remplissage :**

Traitement anti- hypertenseur :

Prévention des crises convulsives par des anticonvulsivants

la prévention de la maladie des membranes hyalines : La corticothérapie est devenue le principal élément dans la prévention de la maladie des membranes hyalines.

Elle permet une meilleure adaptation pulmonaire du nouveau-né dès la naissance, ainsi une amélioration du pronostic neurologique des enfants. Elle est indiquée entre 24SA-et

PARTIE THEORIQUE

34SA. Ce traitement est valable aussi bien en cas d'attitude conservatrice, qu'en cas de décision d'extraction (24h avant).

Elle consiste en deux injections IM de 12mg de Bethametazone à 24h d'intervalle ou 4 injections de 6mg de dexaméthazone à 12h d'intervalle.

HTA gravidique simple ou HTA chronique si TA > 15/10 :

Traitement initial : ALDOMET début 250 mg*2 jusqu'à 1,5 g/jour

Si insuffisant, rajouter : TRANDATE cp 200mg 2 à 4cp /j Ou passer à LOXEN 50 2cp /j

Si nécessité de traitement parentéral sans pré-éclampsie surajoutée : LOXEN iv 5amp dans 50 cc SE, débit 1 à 2 cc/h.

✓ Pré-éclampsie :

Traitement initial : ALDOMET jusqu'à 1,5g/j ou LOXEN 50 LP 2cp /j

Si insuffisant : EUPRESSYL : ampoules à 25 ou 50 mg + bolus de 12,5 mg + entretien : 100mg dans 50cc G5 SE

Débit initial : 4cc/h (soit 8mg)

Débit maximal : 20cc/h (soit 40mg/h)

Si insuffisant : rajouter du TRANDATE amp 100mg début 20mg IVL puis 1amp /50 cc de SSI, débit 3 à 5 ml /h à doubler si nécessaire.

Ou NEPRESSOL 1amp / 50 cc de SSI

Débit initial : 3ml /h ou utiliser le LOXEN en IV seul avec DEPAKINE (inj) si nécessaire

Si signes de pré-éclampsie grave : céphalées, phosphènes, ROT vifs rajouter : sulfate de magnésium amp de 1g/10ml bolus de 2g IVL puis 1g /h soit 5amp A 10 % dans 50 cc de SSI débit 10cc / h

Eviter l'association LOXEN –Sulfate de magnésium ou LOXEN – EUPRESSYL

Si toxémie <34SA : maturation pulmonaire par celestene .

Remplissage devant une pré-éclampsie sévère :

Si oligurie : Ringer 3 L /24h Le premier litre à passer en 6h pendant 48h

Si hémococoncentration : Protides > 70g/l hématocrite > 45%, après essai d'expansion volémique par Ringer : Albumine 4%

1 flacon 400mg seulement si grossesse <34SA pour permettre la maturation pulmonaire et le transfert .

PARTIE THEORIQUE

Si hypo protidémie avec plus ou moins un syndrome néphrotique : Albumine 20% 1 flacon à renouveler après 48h .

HTA isolée pendant le travail :

CATAPRESSAN 1amp en IM à renouveler ou 1/2amp en IVL ou en perfusion 4amp / 500 cc de SSI 20gouttes / min à doubler si nécessaire ou LOXEN 1 /4 amp en IVL

Si aggravation de l'état maternel (clinique, biologique) ou foetal (RCF ,DOPPLER)

Extraction fœtale :

Si rapport cérébro-placentaire >1 : déclanchement

Si rapport cérébro-placentaire <1 : césarienne

Post partum :

Relais ALDOMET par voie orale dès que possible si nécessaire . Si traitement par Sulfate de magnésium , arrêt à Jé Anticoagulant systématique

Allaitement possible avec LOXEN , TRANDATE

Bilan à 48h : TP, TCK, fibrinogène, ionogramme , créatinine, NFS , LDH,BU

✓ **Surveillance :**

La surveillance materno - foetale doit être étroite en raison des risques d'aggravation brutale et rapide de l'état maternel et des possibilités de souffrance fœtale.

La surveillance maternelle :

✓ **Clinique quotidienne :**

Elle est basée sur la pesée, répartition des œdèmes, état de conscience, ROT, fond d'œil, signes fonctionnels d'HTA, ou d'éclampsie imminente (troubles neurologiques et hépatiques).diurèse (Sonde urinaire à demeure dans les premières heures), pression artérielle (moniteur de pression pneumatique externe) oxygénation grâce au saturomètre dans la phase initiale.

✓ **Biologique :**

Elle doit être quotidienne puis bi-ou trihebdomadaires lorsque la situation redevient stable.

Elle consiste à :

une numération formule sanguine

protéinurie,

bilan d'hémostase

ionogramme sanguin et urinaire,

créatinémie, bilirubinémie et transaminases,

l'uricémie reste un critère de choix.

PARTIE THEORIQUE

✓ **Hémodynamique :**

Elle est systématique en tout état de cause lorsque le remplissage vasculaire dépasse 500cc ou lors de l'utilisation d'albumine 20% ou de PFC, du fait du risque d'OAP. Obligatoire dans certains cas comme une HTA sévère ne répondant pas ou mal au traitement habituel. En cas d'OAP ou d'oligurie résistante au remplissage vasculaire bien conduit.

La surveillance fœtale : elle est basée sur :

Des mouvements actifs fœtaux.

RCF trois fois par jour ou plus si signes inquiétants.

Échographie avec biométrie tous les 10jours, avec l'évaluation de la viabilité

✓ **Fœtale par Le score de Manning.**

Quantité de liquide amniotique

Doppler ombilical et cérébral pluri hebdomadaires.

b) Les critères d'interruption de la grossesse après traitement conservateur :

L'interruption peut être envisagée en cas de ré-aggravation de la maladie chez la mère ou chez le fœtus :

l'extraction est indiquée en première intention et quelque soit l'âge gestationnel en présence de signes péjoratifs mettant en jeu le pronostic materno-fœtal.

Signes maternels :

éclampsie

HTA sévère non contrôlée

Céphalées ou troubles visuels persistants

Oligurie sévère malgré une réanimation bien conduite (<400cc/24h)

transaminases>2fois la normale+barre épigastrique

OAP

HRP

Signes fœtaux :

RCF pathologique.

RCIU sévère

Oligoamnios sévère.

Diastole nulle ou inversée entre 30 et 34 SA.

4) La prise en charge de l'accouchement :

PARTIE THEORIQUE

La voie basse peut être acceptée si le travail se déclenche spontanément avec une présentation céphalique et de bonnes conditions locales sous réserve d'une surveillance très active, avec monitoring continu du rythme cardiaque fœtal et éventuellement surveillance de l'équilibre acido-basique fœtal.

Si le travail ne se déclenche pas, la voie basse est d'autant plus facilement envisageable que les conditions locales sont bonnes et que la grossesse est plus avancée en âge.

5) Suivi à long terme

L'évolution cardiovasculaire de la mère à long terme varie en fonction de la sévérité et de la précocité de la maladie. Une femme ayant présenté une pré-éclampsie précoce ou une hypertension gravidique à chaque grossesse a un risque élevé de développement d'une hypertension artérielle chronique.

Au long terme, il serait souhaitable de lutter contre les facteurs de risque cardiovasculaires, par une activité physique régulière, une hygiène alimentaire avec lutte contre le surpoids et l'obésité, et l'éviction des excitants drogues et tabac.

a) Bilan maternel :

Un bilan est souhaitable vers le troisième mois de la période postpartum, à distance d'un éventuel accident thrombotique ou d'un traitement oestroprogestatif.

Il recherche une thrombophilie par le dosage de l'antithrombine III, des protéines C et S, de l'homocystéine, et la recherche d'anticorps antiphospholipides et anti cardio lipides, d'une mutation du gène du facteur V (facteur V Leyden), de la prothrombine G20210A, la méthylène-tétra –hydro-folate réductase en cas d'homocystéinémie élevée. Une maladie auto-immune doit être dépistée. Une recherche de cause, en particulier rénale, est nécessaire en face d'une hypertension artérielle persistante. Une biopsie rénale peut être nécessaire en présence d'une albuminurie résiduelle au-delà du sixième mois du postpartum ou en cas de suspicion d'une maladie de système.

PARTIE PRATIQUE

I. Matériels et Méthodes

1) Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive.

2) Objectif :

Etude du profil épidémiologique et clinique de la pré éclampsie au service de GYNECOLOGIE de L' EHS de TLEMCEN

3) Critères d'inclusion :

Toutes les parturientes admises au service de GYNECOLOGIE de L' EHS de TLEMCEN, pour une pré éclampsie , quelque soit le moment de survenue par rapport à l'accouchement.

Le diagnostic de pré éclampsie a été retenu chez les femmes enceintes, devant les critères suivants:

PAS \geq 140mmhg et /ou PAD \geq 90mmhg.

Protéinurie \geq 2+ en bandelette réactive.

Age gestationnel $>$ 20SA

La durée de l'étude :

Janvier 2016 jusqu'à septembre 2017 soit une période de 21 mois.

Les données épidémiologiques, cliniques, ont été analysées pour chaque cas pendant la période étudiée

Matériels d'analyse et de rédaction :

Une fiche d'exploitation a été établie afin de recueillir ces données.

4) FICHE D'EXPLOITATION

ARGUMENTS EPIDEMIOLOGIQUES

L'identité de la malade :

.Nom

.Prénom

.âge

.groupage

Profil obstétrical :

. Age gestationnel

Parité :

Gestité :

ATCD médicaux :

. pré éclampsie

HTA CHRONIQUE

HTA + DIABETE

DIABETE

.INSUFFISANCE RENALE AIGUE

.RAS

PARTIE PRATIQUE

ARGUMENTS CLINIQUES :

-Examen General : *TA (PAS –PAD position assise)

Œdèmes

-Signes rénaux : nombre de croix a la bandelette urinaire

TRAITEMENT OBSTETRICAL :

Accouchement par voie haute/voie basse

II. Résultats :

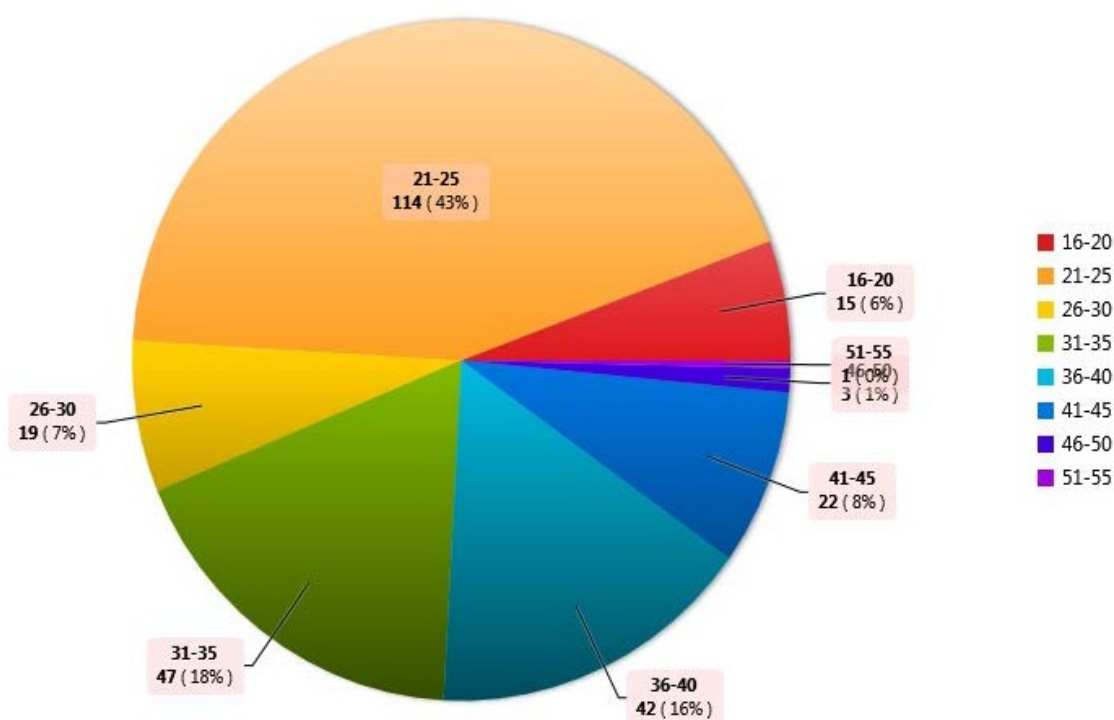
1) FREQUENCE

Entre Janvier 2016 et septembre 2017, nous avons colligé 263 cas entre éclampsie et pré-éclampsie sévère, sur un total de 22504 accouchements, soit une fréquence de 1.16%.

2) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

a) AGE MATERNEL

L'âge moyen de nos patientes pré-éclampsiques était de 21 ans avec des extrêmes de



18ans et 52ans. La répartition par tranche d'âge est représentée sur l' image suivante

Répartition selon l'âge

PARTIE PRATIQUE

b) MOTIF DE CONSULTATION :

	Nbr de cas	%
Signes digestifs	23	8%
Signes d'HTA	133	51%
Crises convulsives	5	2%

Répartition selon le motif de consultation

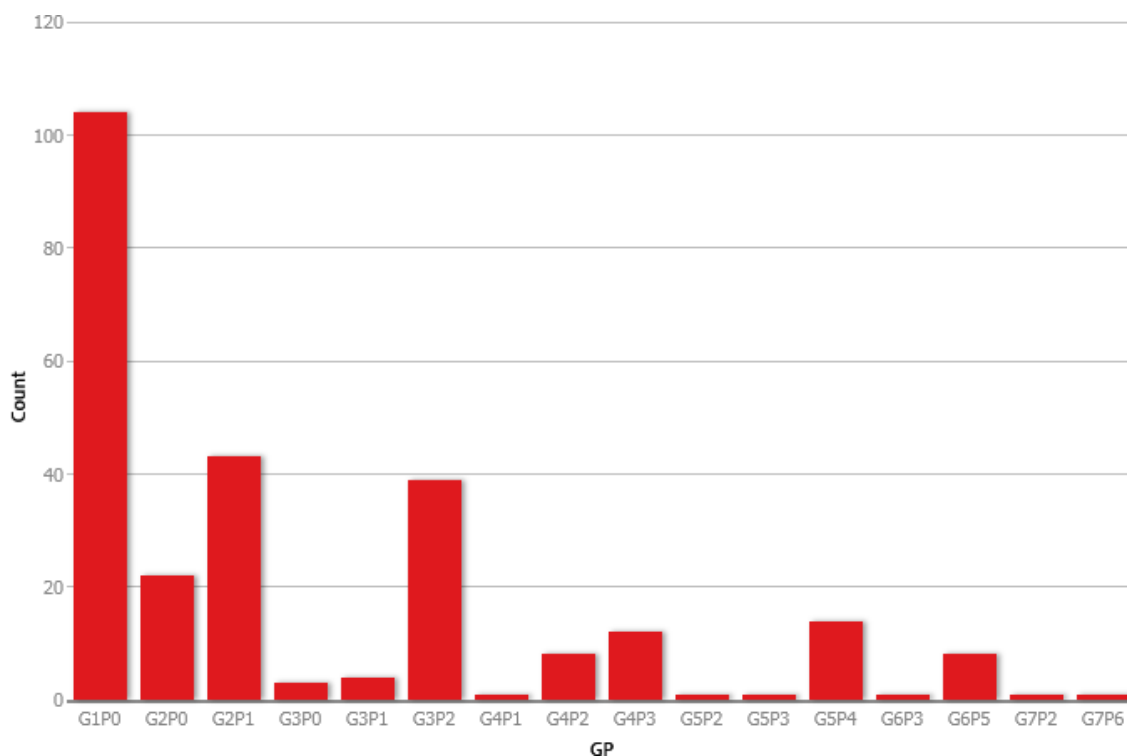
On note dans 39% des cas la pré éclampsie est de découverte fortuite lors d'une consultation .

c) PARITE :

Nous avons classé les patientes selon la parité en plusieurs groupes , représentées dans le schéma et tableau suivants :

Parité	Nbre des cas	Fréquence
Primipare	129	49%
Paucipare 1-2	97	36%
Multipare sup a 2	37	14%
Total	263	100%

PARTIE PRATIQUE

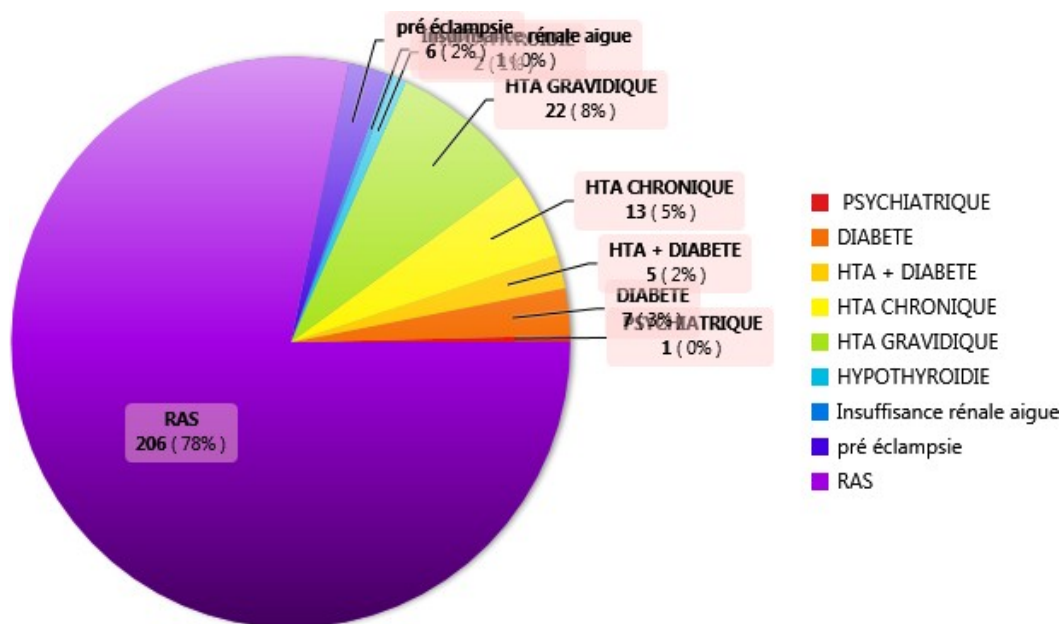


d) ANTECEDANTS MEDICAUX :

Dans ce cas, on a noté l'existence d'ATCD médicaux comme le montre le tableau suivant chez 57 patientes soit 21% des cas :

ATCD MEDICAUX	Nbr	%
Pré éclampsie	6	2.2%
HTA chronique	13	5%
HTA gravidique	22	8%
HTA + DIABETE	5	2%
Diabète	7	2.5%
Insuffisance rénale. A	1	0.3%
Psychiatrique	1	0.3%
Hypothyroïdie	2	0.7%

PARTIE PRATIQUE



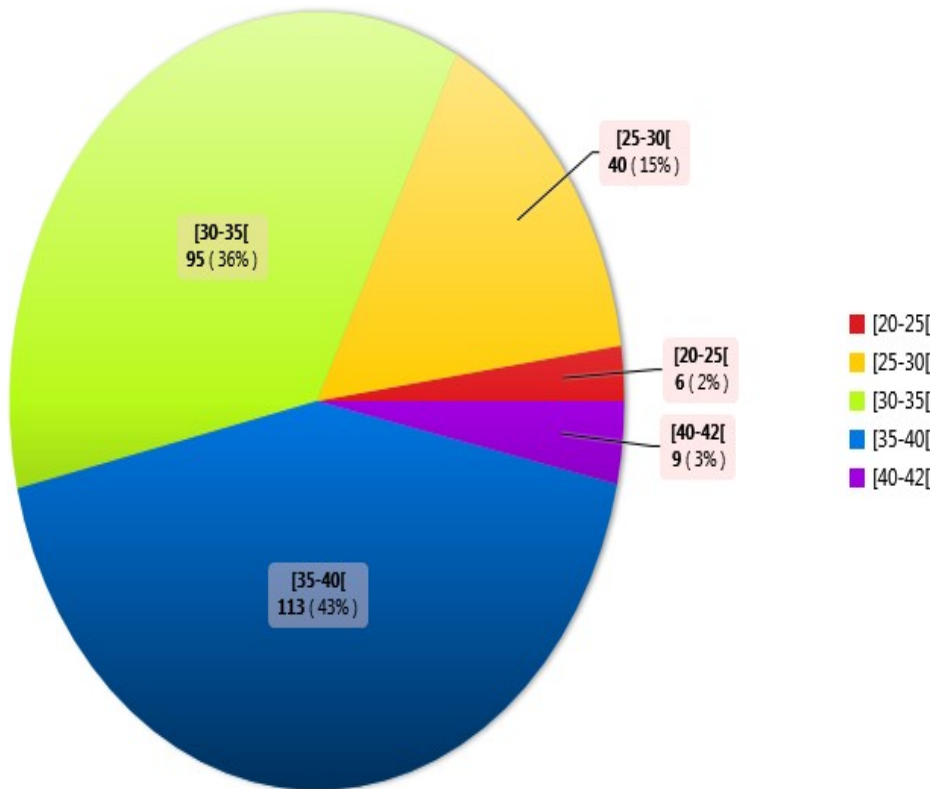
Répartition selon les ATCD médicaux

e) AGE GESTATIONNEL

L'étude de l'âge gestationnel à l'admission au service a été faite sur la base de tranches d'âge entre 20SA et 42 SA. Comme le montre le tableau suivant :

Age gestationnel	Nbr de cas	%
[20-25[SA	6	2%
[25-30[SA	40	15%
[30-35[SA	95	36%
[35-40[SA	113	43%
[40-42[SA	9	3%

PARTIE PRATIQUE

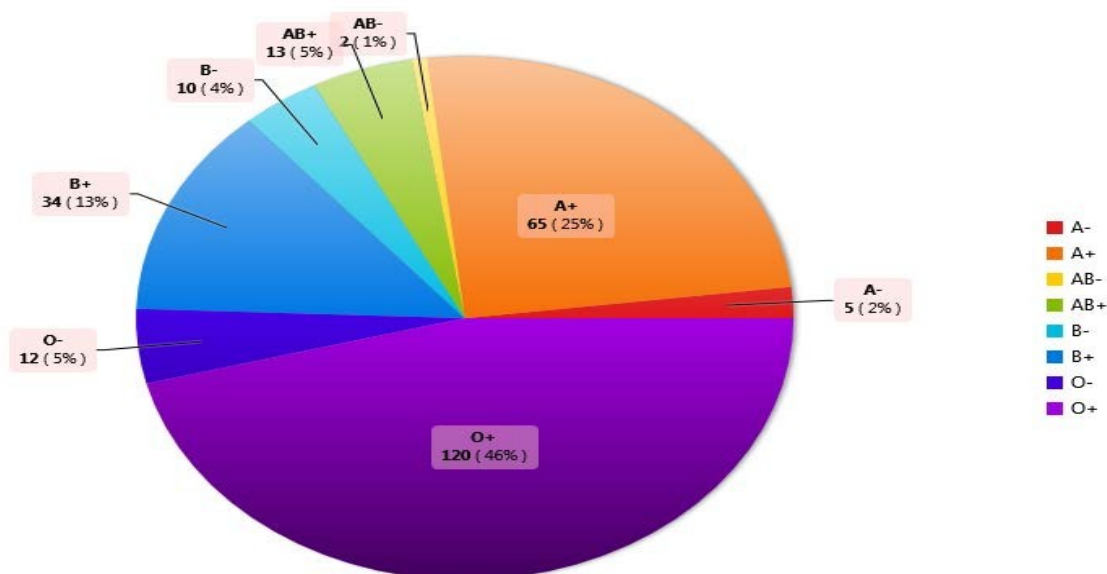


f) GROUPE :

Nous avons classé les patientes selon Le groupage sanguin en plusieurs groupes , représentées dans le tableau et schéma suivants

Goupage	Nbr	%
A+	65	24.9%
A-	5	1.9%
B+	34	13%
B-	10	3.8%
AB+	13	5%
AB-	2	0.7%
O+	120	46%
O-	12	4.6%

PARTIE PRATIQUE



Répartition selon le groupage

3) *DONNEES CLINIQUES :*

a) *PRESSION ARTERIELLE A L'ADMISSION :*

L'étude de la pression artérielle systolique et diastolique a été faite en précisant 3 niveaux de sévérité : modérée ,moyenne et sévère.

Les résultats sont représentés sur le tableau suivant :

Pression artérielle	Nbr	%
TA=14/9	65	25%
14/9<TA<16/11	151	57%
TA≥16/11	47	18%

Répartition des patientes selon les chiffres de la TA

PARTIE PRATIQUE

b) OEDEMES :

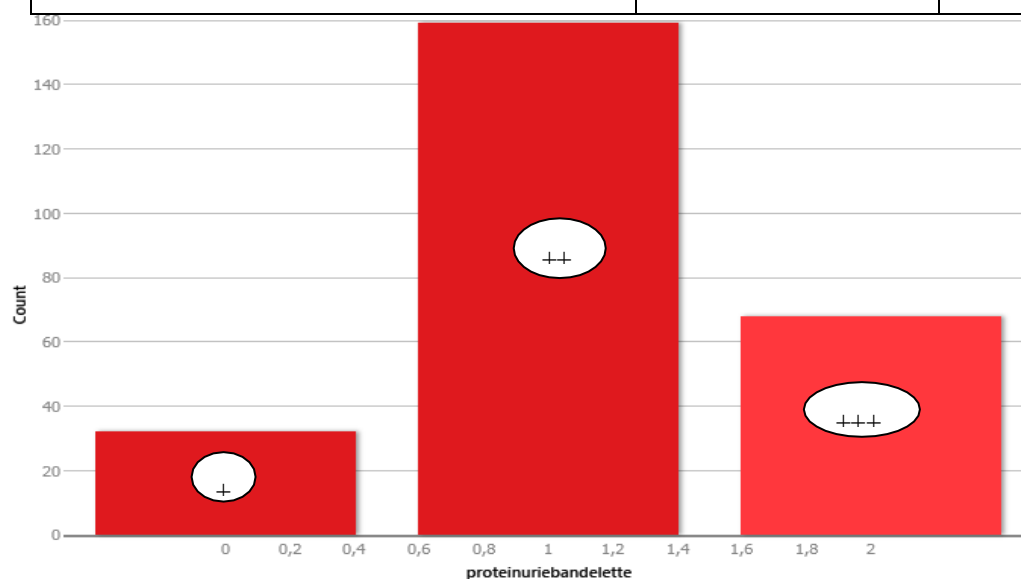
Les œdèmes étaient présents chez 30% des parturientes, soit localisés aux membres inférieurs soit généralisés. Le tableau suivant montre la répartition en fonction des œdèmes.

Œdèmes	Nbr	%
Œdèmes des membres inférieurs	68	26%
Œdèmes généralisés	11	4%
Pas d'œdèmes	30	11.5%
Non précisé	154	58.5%

c) Protéinurie :

La protéinurie était positive chez 97 % des parturientes, elle était massive (+++) dans 25 % des cas. Chez 6 patientes, l'examen aux bandelettes n'était pas précisé sur le dossier.

Protéinurie	Nbr	%
1+	31	12%
2+	159	60%
3+	67	25%
Non précisé	6	3%



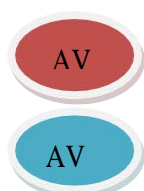
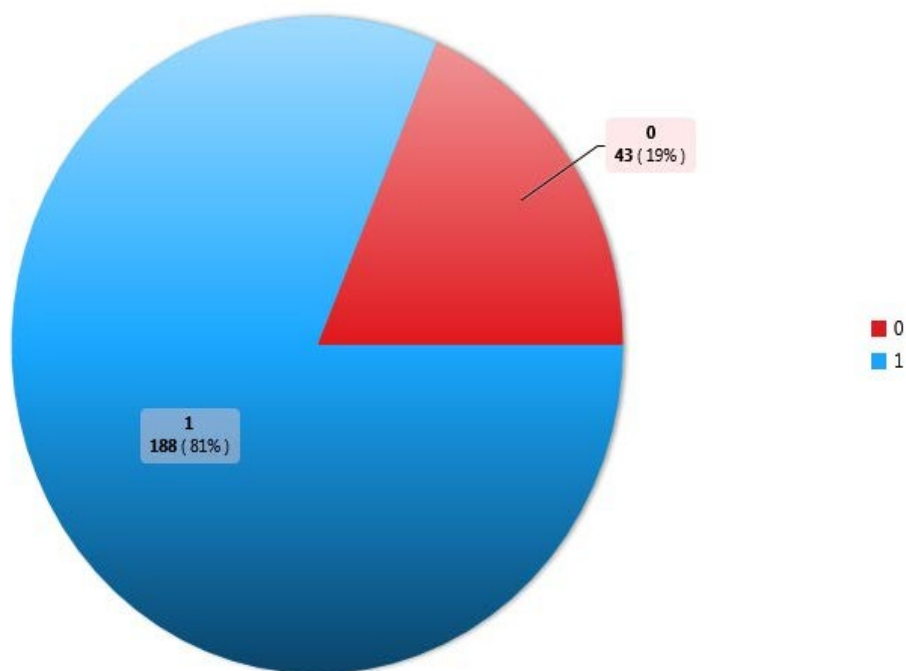
Répartition en fonction de la protéinurie

PARTIE PRATIQUE

4) TRAITEMENT OBSTETRICAL :

Le mode d'accouchement était principalement la césarienne chez 188 patientes (81.4 % des cas), dont la principale indication était le sauvetage materno -fœtal , réalisé sous anesthésie générale. L'accouchement par voie basse était réalisé chez 43 patientes soit 18.6% des cas .

Accouchement	Nbr	%
Voie haute	188	81.4%
Voie basse	43	18.6%
Total	231	100%



Répartition en fonction du mode d'accouchement

III. Discussion

Après avoir établi nos résultats, nous nous proposons de commenter par rapport aux données de la littérature, les variantes suivantes :

Le profil épidémiologique

Le profil clinique

Le profil obstétrical

Les modalités d'accouchement

1) Profil épidémiologique

a) Fréquence globale de la PE

L'hypertension artérielle touche environ 10 à 15 % des femmes enceintes, mais l'incidence de la pré-éclampsie est estimée approximativement entre 2 à 3 % des grossesses. On rapporte près de 8 370 000 cas de PE annuellement à travers le monde .

Les études épidémiologiques suggèrent que des facteurs nutritionnels, génétiques et parfois sociaux contribuent aux disparités d'incidence entre les populations ce qui fait que l'incidence de la pré-éclampsie est difficile à déterminer en raison des différences géographiques et socio-économiques des populations étudiées.

la pré-éclampsie est une pathologie préoccupante dans les pays en voie de développement où elle constitue un véritable problème de santé publique.

Les études africaines montrent des taux différents d'incidence de la pré-éclampsie, cette incidence varie entre 2.5 et 10% .

Dans les séries européennes, la fréquence est assez stable depuis 30 ans, variant entre 0,04% et 0,6% d'un pays à l'autre .

L'incidence générale de la pré-éclampsie dans notre série est de 1.16%, soit 116/ 10.000 accouchements. Cette incidence reste proche aux incidences rapportées dans les séries africaines , mais reste toutefois très élevée par rapport aux séries européennes.

Nous remarquons donc, que l'incidence de la pré-éclampsie dans notre série rejoint les séries des pays du tiers monde. Elle reste plus élevée par rapport aux pays développés.

Ceci est dû sûrement au manque de suivi des grossesses à risque

b) Age maternel

L'étude de ce paramètre dans notre série révèle que l'âge de prédilection de la PE se situe avant 25 ans avec une fréquence de 49% (129 cas).

D'après les données de la littérature, ces résultats sont conformes à ceux retrouvés dans les autres études, montrant 1 pic de fréquence de la PE entre 15et 25 ans

PARTIE PRATIQUE

c) Antécédents médicaux

Les antécédents personnels sont une source majeure d'informations que l'on peut recueillir précocement au cours de la grossesse voire en pré-conceptionnel.

Des études faites sur les antécédents des patientes pré-éclampsie ont relevé que les facteurs de risque Reno-vasculaire sont les plus fréquents chez les femmes pré-éclampsie comparativement à la population normale

Dans notre série, 5% de nos patientes sont porteuses d'HTA chronique, 8% ont des ATCD d'HTA gravidique, 2% étaient porteuses d'HTA + diabète et 2.5% étaient diabétiques. Alors que seulement 6 patientes avaient des antécédents de pré-éclampsie, soit 2.2% des patientes.

78% des patientes sont présumées n'avoir aucun ATCD médical soit 206 cas.

d) Groupage :

Dans notre étude 46% des patientes étaient du groupe sanguin O+, suivi de 25% du groupe A+, 13% du groupe B+, 5% du groupe AB+. Le reste des groupes sanguins se sont partagés le pourcentage de 11%.

e) Parité

Toutes les études ont conclu que la pré-éclampsie est une pathologie qui touche les primipares. On sait que la pré-éclampsie est quatre à cinq fois plus fréquente chez la primipare que chez la multipare

Parmi les 263 patientes de notre série d'étude, 49% (129 cas) étaient des primipares, 36% (97 cas) sont des paucipares et 14% (37 cas) sont des multipares. Ceci est conforme aux données de la littérature et de certaines études étrangères.

2) Profil clinique :

Les désordres hypertensifs de la grossesse s'articulent autour de deux symptômes principaux, hypertension et protéinurie. Le troisième symptôme classique, les œdèmes, est aujourd'hui plus ou moins abandonné dans les classifications.

PRESSION ARTERIELLE A L'ADMISSION :

La majorité de nos patientes soit 57% avaient une $14/9 < TA < 16/11$ soit 151 cas, 18% d'entre elles avaient une $TA \geq 16/11$ (47 patientes), les autres avaient $TA = 14/9$ (65 patientes soit 25%).

PARTIE PRATIQUE

a) Les œdèmes

4% de nos patientes ont présenté des œdèmes généralisés qui atteignent la face et les mains, les œdèmes des membres inférieurs sont observés dans notre étude dans 26% , 11.5% n'avaient pas d'œdèmes . Par ailleurs l'absence d'œdèmes n'élimine pas la gravité puisque elle se voit dans 28% des cas.

b) Protéinurie

La protéinurie était positive chez 97% des parturientes, dont 25% avaient 3 croix (67cas) . 159 des parturientes avaient une protéinurie a 2 croix (60%) et 31 patientes avaient 1 croix (12%).

3) Profil obstétrical

a) Age gestationnel

43% de nos patientes ont été admises pour pré éclampsie entre 35-40SA soit 113 cas,3% entre 40-42SA alors que 95 patientes ont été admises entre 30-35 SA soit 36%, ce qui pose un problème de prématurité.

Le reste des patientes (17%) ont été admises avant 30 SA

b) Les modalités d'accouchement

✓ Voie d'accouchement

On a noté que sur 231 accouchements 81.4% (188cas) de nos patientes ont nécessité le recours à la voie haute (césarienne) alors que 18.6% (43cas) ont accouché par voie basse. Dans notre série nous avons remarqué qu'un peu plus du $\frac{3}{4}$ de nos patientes ont bénéficié d'un accouchement par voie haute.

CONCLUSION

Conclusion

L'éclampsie et la pré éclampsie restent encore fréquentes dans les pays en voie de développement. Elles sont grevées d'une lourde mortalité et d'une morbidité maternelle et fœtale élevée. Leur prise en charges nécessite une équipe multidisciplinaire avec une participation plus renforcée des anesthésistes réanimateurs et surtout la création des structures spécialisées en réanimation obstétricale et néonatale.

Ceci pose le problème de la prise des parturientes à 5 niveaux:

-Celui du suivi de toute grossesse normale avec contrôle de la pré éclampsie et réalisation du labstix.

Celui de la prise en charge des patientes dans des maternités dépourvut de moyens humains et matériels.

La réalisation de protocoles adaptés à notre contexte, à nos moyens et à la disponibilité des différents médicaments, semble une solution. L'introduction du sulfate de magnésium pourrait en constituer la pierre angulaire.

-Celui de la prise en charge en réanimation où les moyens sophistiqués font défaut.

Celui du transport médicalisé qui fait défaut dans les régions lointaines, retardant ainsi la prise en charge de ces patientes.

-Celui de l'insuffisance de l'infrastructure sanitaire tel que l'absence d'une unité de réanimation au sein de la maternité de la plupart de nos hôpitaux.

Néanmoins, ceci ne doit pas occulter les immenses progrès réalisés dans la prise en charge des parturientes en milieu hospitalier.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

1. Decker G.A., Van Geijn H.P. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part I: Primary Prevention; therapeutic perspectives J Perinat Med 1996 ; 24 : 99-100
2. Vince G.S., Starkey P.M., Austgulen R., Kwiatkowski D., Redman C.W.G. Interleukin-6, tumour necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptors in women with preeclampsia. Br J Obstet Gynecol 1995 ; 102 : 20-25 [crossref]
3. Dekker G.A., Kraayenbrink A.A. Oxygen free radicals in preeclampsia. Am J Gynecol Obstet 1991 ; 164 : 273
4. Sattar N., Bedomir A., Berry C., Shepherd J., Greer I.A.,
5. Packard C.J. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia- pathogenic parallels to atherosclerosis. Obstet Gynecol 1997 ; 89 : 403- 408 [crossref]
6. Chua S., Wilkins T., Sargent I., Redman C. Trophoblast deportation in preeclamptic pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1991 ; 98 : 973-
7. 979 [crossref]
8. Wang Y.P., Walsh S.W. TNFalpha concentrations and mRNA expression are increased in preeclamptic placentas. J Reprod Immunology 1996 ; 32 : 157-169 [crossref]
9. Greer I.A., Haddad N.G., Johnstone F.D., Calder A.A. Neutrophil activation in pregnancy induced hypertension. Br J Obstet Gynecol 1989 ; 96 : 978- 982 [crossref]
11. Nicolaides K.H. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. Lancet 2003 ; 361 : 15511-15517
12. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., 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 (5) : 649-658 [crossref]
13. Baker P.N., Davidge S.T., Barankiewicz J., Roberts J.M. Plasma of preeclamptic women stimulates and then inhibits endothelial prostacyclin. Hypertension 1996 ; 27 : 56-61 [crossref]
14. Seligman S.P., Buyon J.P., Clancy R.M. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 944-950

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

15. Fickling S.A., Williams D., Vallance P., Nussey S.S., Whitley G.S. Plasma concentrations of endogenous inhibitor of nitric acid oxide synthesis in normal pregnancy and preeclampsia. *Lancet* 1993 ; 342 : 242-243 [crossref]
16. 243 [crossref]
17. Savvidou M.D., Hingorani A.D., Tsikas D., Frolich J.C., Vallance P.,
18. Eremina V., Sood M., Haigh J., Nagy A., Lajoie G., Ferrara N. , et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 707- 716 [crossref]
19. Luttun A., Carmeliet P. Soluble VEGF receptor Flt1: the elusive preeclampsia factor discovered? *J Clin Invest* 2003 March 1 ; 111 : 600-602 [crossref]
20. 602 [crossref]
21. Hubel C.A. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999 ; 222 : 222-235 [crossref]
22. Walsh S.W. Maternal-placental interactions of oxidative stress and antioxidant in preeclampsia. *Semin reprod Endocrinol* 1998 ; 16 : 93- 104 [crossref]
23. Davidge S.T. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998 ; 16 : 1359-1375
24. Dekker G.A., Sibai B.M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 179 : 1359 [crossref]
25. Katusic Z.S., Vanhoutte P.J.M. Superoxide anion and endothelial regulation of al tone. *Semin Perinatol* 1991 ; 15 : 30
26. Kubes P., Suzuki M., Granger D.N. Nitric Oxide - An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc. Natl Acad Sci* 1991 ; 88 : 4651