



DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE  
DOCTEUR EN MEDECINE

THEME :

Prise en charge de la pré-éclampsie et ses complications au niveau de la maternité EHS TLEMCEM

Réalisée par :

Dr.Maseko Lillian

Encadré par :

Dr. Bettahar Nouredine

Année universitaire

2022-2023

## **Remerciements**

Je tiens à remercier Dieu pour le courage et la patience qu'il m'a donné.

Je tiens également à remercier sincèrement tous ceux qui m'ont aidé de quelque manière que ce soit au cours de ces longues années d'études.

Je tiens à remercier le corps administratif de l'université de tlemcen faculté de médecine et de l'hôpital CHU tlemcen durant cette année.

Un profond merci à mon encadreur, Dr Bettahar qui a toujours été disponible pour moi durant le travail de ce mémoire. C'est vraiment un grand plaisir de travailler avec lui.

Enfin, un merci tout spécial à ma famille et à mes amis d'être là pour moi pendant ce travail.

## ***Dedications***

*I dedicate this thesis to;*

*my lovely mum and dad, for your support and encouragements throughout,*

*To my lovely late sister Janet who left this world before the completion of this medical course, thank you for your support and I shall forever remain indebted to you,*

*To my best friend and sister Leah for your support,*

*to my brothers Thulani and Bright,*

*to my niece and nephews*

*to all my amazing and wonderful friends,*

*to my family.*

*Truly this is for everyone who held my hand and supported me at any point along the way.*

## SOMMAIRE

### PARTIE THEORIQUE

- I. INTRODUCTION
- II. DEFINITION
- III. EPIDEMIOLOGIE
- IV. FACTEURS DE RISQUE
- V. PHYSIOLOGIE DE LA GROSSESSE
- VI. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA GROSSESSE
- VII. DIAGNOSTIC
- VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIELLE
- IX. COMPLICATION
- X. PRISE EN CHARGE
- XI. SURVEILLANCE
- XII. DEPISTAGE ET PREVENTION

### PARTIE PRATIQUE

# PARTIE THEORIQUE

## I. INTRODUCTION

Les pathologies hypertensives de la grossesse, et plus particulièrement la pré éclampsie, représentent l'une des premières causes de mortalité maternelle dans les pays développés.

La fréquence de la pré éclampsie 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 (hypertension chronique, antécédent de pré éclampsie, doppler utérin pathologique, grossesse multiple, diabète insulino-dépendant).

Malgré les avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la pré éclampsie, son traitement final demeure l'arrêt de la grossesse et la délivrance du placenta. Cependant cette attitude salvatrice pour la mère peut être à l'origine de complications fœtales, particulièrement en rapport avec une éventuelle prématurité induite.

L'objet de cette étude est une mise au point du diagnostic, la prise en charge, les complications, la surveillance et prévention de la pré éclampsie.

## II. DEFINITION

La pré éclampsie est une maladie de la grossesse qui associe ;

1. Une élévation de la pression artérielle, supérieure à 140 mm Hg et/ou 90 mm Hg survenant après la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (milieu du second trimestre), mesurée à deux reprises. Ceci correspond à une hypertension artérielle (HTA) gravidique ou gestationnelle ;
2. Une concentration des protéines supérieure à 0,3 g/24 h dans les urines, alors que celles-ci n'en contiennent normalement pas. C'est la protéinurie.

La pré-éclampsie est sévère si l'un des éléments suivants est présent ;

1. La tension artérielle est sévère (pression systolique égale ou supérieure à 160 mm Hg et/ou pression diastolique égale ou supérieure à 110 mm Hg) ou HTA non contrôlée par le traitement ;

2. La fonction des reins est altérée : protéinurie est supérieure à 3g par 24 heures ou diminution du volume des urines ou augmentation de la créatinine sanguine ;
3. Une augmentation sanguine des enzymes hépatiques fabriquées par le foie ;
4. Une diminution des plaquettes sanguines (cellules qui participent à la coagulation du sang) ;
5. Une douleur abdominale épigastrique « en barre » persistante ou intense ;
6. Une douleur thoracique, un essoufflement, un œdème aigu du poumon (accumulation de liquide dans le tissu des poumons) ;
7. Des céphalées sévères qui ne répondant pas au traitement, des troubles visuels (phosphènes) ou auditifs persistants (acouphènes).

À noter : lorsque la protéinurie est associée à une hypertension artérielle antérieure à la grossesse ou constatée avant la 20ème semaine d'aménorrhée, la pré-éclampsie est dite « surajoutée ».

Dans la plupart des cas de pré-éclampsie, les patientes accouchent d'un bébé en bonne santé et se rétablissent rapidement. Cependant, si ce syndrome n'est pas traité, il entraîne de nombreuses complications : retard de croissance intra-utérin, naissance prématurée voire décès de la mère et/ou de l'enfant.

### L'éclampsie :

L'éclampsie est urgence médico-obstétricale. Elle est la survenue de convulsions soit pendant la grossesse, du travail, ou au cours du période post-partum, chez les femmes enceinte qui présentait une pré éclampsie sur les critères suivants :

1. Age gestationnel >20 SA
2. PAS >140 mmHg et ou PAD > 110mmHg.
3. Protéinurie 3(+++) aux bandelettes.

Elle survient dans presque 50% des cas avant 37 SA et dans 30% des cas dans le période post-partum et ce jusqu'au 15ème jour.

Elle présente un risque vital augmenter parce que le fœtus peut mourir pendant de la crise.

Certains prodromes tels que les céphalées, les troubles visuels, les douleurs épigastriques et les réflexes ostéo-tendineux vifs, sont présents dans 85% des cas.

### **Technique de mesure de la pression artérielle:**

En raison des caractéristiques hémodynamiques particulières liées à la grossesse, les positions couchées et debout sont des positions de contraintes qui augmentent la pression alors la position recommandée est en fait la position assise. Si la patiente est hospitalisée la mesure peut être effectuée en position semi-assise à distance de l'examen gynécologique, après quelques minutes de calme et de conversation. Un contrôle de la pression artérielle au niveau des deux bras doit avoir lieu au moins lors de la première consultation, ultérieurement le côté le plus élevé sera utilisé pour la surveillance. La taille du brassard doit être bien adaptée aux dimensions (taille et porteur du bras) de la patiente. Ces conditions sont essentielles mais malheureusement ne sont pas respectées par tous. 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 anormalement élevée liée le plus souvent à un stress.

## **Classification de l'hypertension artérielle pendant la grossesse ;**

Plusieurs classifications ont été proposées dont nous retiendrons les deux plus connus :

### **A. Classification of American college of obstetricians and Gynecologists (A.C.O.G):**

C'est une classification étiopathogénique qui prend en compte :

- la parité.
- le terme d'apparition ou de disparition des symptômes. Elle distingue :

**Type I ou pré-éclampsie pure :** Elle est considérée comme une classique toxémie gravidique pure des auteurs français. Il s'agit dans le cas d'une femme primigeste jeune, aucun antécédent médical chez qui apparaît après la 20ème

SA de la grossesse une HTA associée à une protéinurie avec ou sans œdèmes. C'est le type normalement le plus souvent grave à cause de ses pronostics maternel et fœtal menaçants. Les signes disparaissent normalement sans séquelle après la grossesse, et ne récidivent pas dans les grossesses ultérieures.

**Type II ou hypertension chronique** : L'hypertension commence normalement avant la grossesse quelle que soit la cause. Elle est remarquée normalement avant la 20ème SA. Elle est permanente qui persiste même après l'accouchement. Elle a un bon pronostic que celui de la pré-éclampsie.

**Type III ou toxémie gravidique surajoutée** : il s'agit d'une hypertension gravidique de type II sur laquelle s'ajoute une protéinurie et/ou des œdèmes au cours du 2ème ou 3ème trimestre. Elle a le même pronostic que celui du type I.

**Type IV ou hypertension isolée de la grossesse** : L'HTA apparaît au cours de la grossesse, le plus souvent au 3ème trimestre de la grossesse, au cours du travail, d'accouchement ou dans les suites de couches pour disparaître au cours des périodes inter gestationnelles. C'est une HTA qui récidive à chaque gestation.

	HTA +grossesse <20SA	HTA +grossesse sup à 20SA
Pas de protéinurie	HTA chronique (II)	HTA gestationnelle (IV)
Protéinurie sup à 0,3g/24h	Pré éclampsie surajoutée (III)	Pré éclampsie(I)

Tableau 1: Classification of American college of obstetricians and Gynecologists (A.C.O.G).

B. Classification de la société internationale pour les études de l'hypertension au cours de la grossesse (ISSHP)

Une classification clinique prenant en considération que l'hypertension et la protéinurie.

<b>Avant la grossesse</b>	<b>Pendant la grossesse</b>	<b>Protéinurie &lt; 0,3g/l</b>	<b>Protéinurie sup à 0,3g/l</b>
TA normale	TA normale	Grossesse normale	Néphropathie gravidique pure
TA normale	HTA	HTA gravidique	Pré-éclampsie
HTA chronique	TA normale	Grossesse normale	Néphropathie gravidique pure
HTA chronique	HTA chronique	HTA chronique	HTAC + Pré-éclampsie surajoutée

Tableau 2 : Classification de la société internationale pour les études de l'hypertension au cours de la grossesse (ISSHP)

### III. EPIDEMIOLOGIE

#### **Dans le Monde :**

La prééclampsie est l'une des complications majeures de la grossesse, affectant environ 2 à 8 % de toutes les grossesses à l'échelle mondiale. Elle est plus fréquente dans les pays en développement que dans les pays développés. La prééclampsie est une cause majeure de morbidité maternelle et de mortalité infantile.

#### **En France :**

En France, la prééclampsie touche environ 3 à 5 % des femmes enceintes. Les facteurs de risque incluent l'âge avancé de la mère, des antécédents familiaux de prééclampsie et des problèmes de santé préexistants. La qualité des soins prénatals et la surveillance médicale contribuent à réduire la sévérité des cas de prééclampsie.

#### **En Afrique du Nord :**

La prééclampsie est relativement répandue en Afrique du Nord, touchant environ 5 à 7 % des grossesses. Les facteurs de risque comprennent l'obésité, l'hypertension artérielle préexistante et l'accès limité aux soins de santé. L'amélioration de la qualité des soins prénatals et de l'accès aux services de santé est essentielle pour réduire l'impact de la prééclampsie dans cette région.

#### **En Algérie :**

En Algérie, la prééclampsie constitue un défi majeur en matière de santé maternelle, affectant environ 6 à 8 % des grossesses. Les femmes enceintes de statut socioéconomique plus faible et ayant un accès limité aux soins de santé sont plus vulnérables. L'amélioration de l'accès à des soins prénatals de qualité est cruciale pour réduire l'incidence de la prééclampsie.

#### **En Zambie :**

En Zambie, la prééclampsie est préoccupante, touchant environ 4 à 6 % des grossesses. Les facteurs de risque comprennent la malnutrition maternelle et un accès insuffisant à des soins de santé de qualité. Des programmes visant à améliorer la nutrition maternelle et à renforcer les services de santé maternelle sont en place pour lutter contre la prééclampsie.

*Il est essentiel de noter que la prééclampsie est un problème de santé mondial, mais sa prévalence et ses facteurs de risque varient d'une région à l'autre. La sensibilisation, l'éducation et l'accès à des soins de santé de qualité sont essentiels pour la prévention et la gestion de cette condition grave à l'échelle internationale.*

## IV. FACTEURS DE RISQUES

1. Antécédents de prééclampsie :  
Les femmes qui ont déjà souffert de prééclampsie lors d'une grossesse précédente présentent un risque plus élevé de développer la condition à nouveau. Cela peut s'expliquer par le fait que certaines femmes semblent être génétiquement prédisposées à développer la prééclampsie.
2. Première grossesse :  
Les femmes enceintes de leur première grossesse sont plus susceptibles de développer la prééclampsie. Cette vulnérabilité peut être attribuée à des facteurs physiologiques tels que la réaction du corps à la première exposition aux changements hormonaux et vasculaires de la grossesse.
3. Grossesse multiple :  
Les femmes qui portent des jumeaux, des triplés ou plus ont un risque accru de prééclampsie en raison de la charge supplémentaire que cela représente sur le système circulatoire. La circulation sanguine doit s'adapter pour nourrir plusieurs fœtus, ce qui peut augmenter la pression artérielle.
4. Antécédents familiaux de prééclampsie :  
Si une mère, une sœur ou une grand-mère de la femme a eu des antécédents de prééclampsie, cela peut augmenter le risque. Les facteurs génétiques ou familiaux peuvent jouer un rôle dans la prédisposition à cette condition.
5. Obésité :  
Les femmes en surpoids ou obèses avant la grossesse ont un risque accru de prééclampsie. L'excès de graisse corporelle peut contribuer à des problèmes de circulation sanguine et d'inflammation, qui sont liés à la prééclampsie.
6. Hypertension préexistante :  
Les femmes qui souffrent d'hypertension avant la grossesse sont plus à risque de développer la prééclampsie. L'hypertension chronique peut endommager les vaisseaux sanguins et augmenter

la vulnérabilité aux problèmes de tension artérielle associés à la prééclampsie.

7. Diabète préexistante :

Les femmes atteintes de diabète de type 1 ou de diabète de type 2 ont un risque accru de prééclampsie. Le diabète peut endommager les vaisseaux sanguins et entraîner des problèmes de circulation sanguine, ce qui augmente le risque de prééclampsie.

8. Âge de la mère :

Les adolescentes de moins de 20 ans et les femmes de plus de 40 ans ont un risque accru de prééclampsie. Les mécanismes précis derrière ces risques liés à l'âge ne sont pas entièrement compris, mais ils sont observés dans les statistiques.

9. Intervalles courts entre les grossesses :

Les femmes qui ont eu des grossesses rapprochées, c'est-à-dire des intervalles de moins de deux ans entre les accouchements, présentent un risque accru de prééclampsie. Les femmes ont besoin de temps pour récupérer complètement entre les grossesses.

10. Trouble du système immunitaire :

Les femmes souffrant de troubles du système immunitaire, tels que le lupus, ont un risque accru de prééclampsie. Les mécanismes précis de cette association ne sont pas clairement compris, mais l'immunité peut jouer un rôle.

*Chez les fumeuses, le monoxyde de carbone issu de la combustion semble réduire le risque de survenue d'une pré éclampsie ou d'une hypertension artérielle gravidique. Il est évidemment conseillé de ne pas fumer pendant la grossesse, le risque de pré éclampsie étant bien moindre comparé à celui de développer une autre pathologie liée directement au tabac.*

## V. PHYSIOLOGIE DE LA GROSSESSE

Une grossesse entraîne des modifications physiologiques de tout l'organisme maternel ; avec retour à la normale après l'accouchement. En règle générale, les modifications sont plus accentuées lors d'une grossesse multiple que lors d'une grossesse mono fœtale.

### 1. Les modifications Cardiovasculaires

Le débit cardiaque s'élève de 40 à 50% dès la 6ème semaine de grossesse avec un pic entre la 16ème et la 28ème semaine (généralement vers la 24ème semaine). Le débit cardiaque demeure à un niveau élevé et stable à partir de 30 semaines. Par la suite le débit cardiaque devient sensible à la position du corps. Les positions pour lesquelles l'utérus comprime le plus la veine cave inférieure (p. ex., position couchée) sont responsables de la plus forte diminution du débit cardiaque. Le débit cardiaque moyen diminue habituellement légèrement à partir 30 semaines jusqu'à l'entrée en travail. Pendant le travail, le débit cardiaque augmente à nouveau de 30%. Après l'accouchement, l'utérus se rétracte et le débit cardiaque baisse nettement jusqu'à près de 15 à 25% au-dessus de la normale, puis diminue, progressivement (au cours des 3e ou 4e semaine) et ne retrouve sa valeur initiale que vers la 6e semaine du post-partum.

L'augmentation du débit cardiaque pendant la grossesse est due principalement aux besoins de la circulation utéro-placentaire ; le volume de la circulation utéro-placentaire augmente considérablement et la circulation dans la chambre inter villeuse agit en partie comme un shunt artérioveineux. Au fur et à mesure du développement fœtoplacentaire, le débit sanguin vers l'utérus doit augmenter jusqu'à près de 1 L/min (20% du débit cardiaque normal) à terme. Les besoins cutanés (pour la thermorégulation) et rénaux (pour accroître la clairance des déchets fœtaux) sont en partie responsable de cette augmentation du débit cardiaque.

Pour augmenter le débit cardiaque, la fréquence cardiaque augmente de la normale de 70 pour atteindre 90 battements/minute, et le volume systolique augmente. Pendant le 2e trimestre, la pression artérielle baisse habituellement (à l'inverse de la pression différentielle, qui augmente), bien que le débit cardiaque et le taux de rénine et d'angiotensine augmentent, car la circulation utéro-placentaire se développe (par accroissement de l'espace placentaire inter

villeux), tandis que les résistances vasculaires systémiques diminuent. La résistance diminue, car la viscosité du sang et la sensibilité à l'angiotensine diminuent. Pendant le 3e trimestre, la pression artérielle peut se normaliser. Lors d'une grossesse gémellaire, on observe un débit cardiaque plus élevé et une pression artérielle diastolique plus basse à la 20e semaine au cours d'une grossesse singleton.

L'exercice physique augmente beaucoup plus le débit cardiaque, la fréquence cardiaque, la consommation d'oxygène et le volume respiratoire/min pendant la grossesse qu'en d'autres circonstances.

La circulation hyper dynamique de la grossesse augmente la fréquence des souffles fonctionnels et accentue les bruits du cœur. La rx thorax ou l'ECG peuvent mettre en évidence un cœur horizontal ou en rotation vers la gauche avec élargissement du médiastin. Des extrasystoles auriculaires ou ventriculaires sont fréquentes pendant la grossesse. Toutes ces modifications sont physiologiques et ne doivent pas être considérées, par erreur, comme un trouble cardiaque ; elles peuvent être habituellement traitées par une simple réassurance. Cependant, des tachycardies auriculaires paroxystiques se produisent fréquemment chez la femme enceinte et peuvent imposer un traitement digitalique à titre préventif. La grossesse ne modifie ni les indications ni la sécurité de la cardioversion.

## **2. les modifications Hématologiques**

L'augmentation du volume sanguin total est proportionnelle au débit cardiaque, mais celle du volume plasmatique est supérieure (près de 50%, habituellement d'environ 1600 mL pour un total de 5200 mL) à celle des globules rouges (environ 25%) ; l'hémoglobine (Hb) est abaissée par dilution, d'environ 13,3 à 12,1 g/dL. Cette anémie de dilution diminue la viscosité du sang. En cas de grossesse gémellaire, le volume sanguin maternel total s'accroît davantage (proche de 60%).

Le nombre de globules blancs augmente légèrement à 9000 jusqu'à 12000/mcL. On observe une très importante leucocytose ( $\geq 20\ 000$ /mcL) pendant le travail et les premiers jours du post-partum.

Les besoins en fer augmentent jusqu'à un total de près de 1 g pendant la grossesse et particulièrement pendant la 2e moitié de la grossesse, 6 à 7 mg/jour. Le fœtus et le placenta consomment près de 300 mg de fer et l'augmentation de la masse érythrocytaire maternelle requiert un supplément de 500 mg. L'excrétion correspond à 200 mg. Une supplémentation en fer est parfois nécessaire afin d'éviter une baisse supplémentaire de l'hémoglobine car l'apport alimentaire en fer additionné à la quantité puisée à partir des réserves (en moyenne 300 à 500 mg) ne suffit habituellement pas à satisfaire les besoins de la grossesse.

### **3. Les modifications Urinaire**

Les variations de la fonction rénale sont grossièrement parallèles à celles de la fonction cardiaque. Le taux de filtration glomérulaire augmente de 30 à 50%, avec un pic entre 16 et 24 semaines de gestation, et reste à ce taux jusque presque au terme, où il peut diminuer légèrement parce que la pression de l'utérus sur la veine cave provoque souvent une stase veineuse des membres inférieurs. Le flux plasmatique rénal augmente proportionnellement au taux de filtration glomérulaire. Il en résulte que l'urée sérique diminue, habituellement à < 10 mg/dL (< 3,6 mmol/L); il en est de même du taux de créatinine, qui diminue de manière proportionnelle à 0,5 à 0,7 mg/dL (44 à 62 micromoles/L). Il y a une dilatation importante des uretères (hydro-uretère), sous influence hormonale (surtout la progestérone) et par reflux, dû à la pression exercée par l'utérus gravide sur les uretères, ce qui peut également entraîner une hydronéphrose. En post-partum, les voies urinaires peuvent mettre jusqu'à 12 semaines pour reprendre leur aspect normal.

Les changements de posture affectent la fonction rénale plus pendant la grossesse qu'à d'autres moments ; c'est-à-dire, le décubitus dorsal stimule la fonction rénale, tandis que l'orthostatisme la réduit. La fonction rénale augmente également sensiblement en décubitus latéral, en particulier en décubitus gauche ; cette position soulage la pression que l'utérus gravide exerce sur les gros vaisseaux lorsque la femme enceinte est en position couchée. Cette influence de la position sur la fonction rénale est l'une des raisons pour lesquelles la femme enceinte a besoin d'uriner plus fréquemment durant son sommeil.

#### **4. Les modifications Respiratoire**

La fonction pulmonaire se modifie en partie du fait de l'augmentation du taux de progestérone et également parce que l'utérus hypertrophié gêne l'expansion pulmonaire. La progestérone indique au système nerveux central de diminuer le taux de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). Pour réduire les taux de dioxyde de carbone, le volume courant et minute et la fréquence respiratoire augmentent, ce qui augmente le pH du plasma. La consommation d'oxygène augmente de près de 20% afin d'assurer les besoins métaboliques particuliers du fœtus, du placenta et des organes maternels. Les réserves inspiratoires et expiratoires, le volume et la capacité résiduels et la PCO<sub>2</sub> plasmatique diminuent. La capacité vitale et la PCO<sub>2</sub> plasmatique ne varient pas. La circonférence thoracique augmente de près de 10 cm.

Il se produit une importante hyperhémie avec œdème des voies respiratoires par accroissement du débit cardiaque. Parfois, on observe une obstruction nasopharyngée symptomatique, une rhinite ou un blocage transitoire des trompes d'Eustache, modifiant ainsi le timbre et la qualité de la voix.

Une discrète dyspnée d'effort est habituelle et les inspirations profondes sont plus fréquentes.

#### **5. Troubles gastro-intestinaux et hépatobiliaires**

Au cours de la grossesse, la pression de l'utérus hypertrophié sur le rectum et le côlon distal peut entraîner une constipation. La motilité gastro-intestinale décroît, car le taux élevé de progestérone entraîne un relâchement des fibres musculaires lisses. Il est fréquent d'observer un pyrosis et des éructations expliqués probablement par un retard de vidange gastrique et un reflux gastro-œsophagien par le relâchement du sphincter œsophagien inférieur et de l'orifice du diaphragme. La production d'acide chlorhydrique diminue ; ainsi, les ulcères gastroduodénaux sont rares pendant la grossesse et les ulcères préexistants sont souvent même améliorés.

En revanche, les affections de la vésicule biliaire augmentent quelque peu. La grossesse affecte souvent la fonction hépatique, en particulier la vésicule. Le bilan hépatique standard est normal, mais le taux de phosphatases alcalines augmente progressivement au cours du 3<sup>e</sup> trimestre, pouvant atteindre 2 ou 3

fois la normale au terme ; cette augmentation est due à la production de cette enzyme par le placenta plutôt qu'à un trouble hépatique.

## **6. Les modification Endocriniens**

La grossesse modifie la fonction de la plupart des glandes endocrines, en partie parce que le placenta produit des hormones et en partie parce que la plupart des hormones circulent sous des formes liées aux protéines et que l'augmentation de la liaison aux protéines augmente pendant la grossesse.

Le placenta produit également la sous-unité bêta de gonadotrophine chorionique humaine (bêta-hCG), une hormone trophique qui, comme les hormones folliculaires lutéinisantes et stimulantes, maintient le corps jaune et empêche ainsi une ovulation. Les taux d'œstrogènes et de progestérone augmentent précocement pendant la grossesse car la bêta-hCG stimule les ovaires afin qu'elles les produisent en continu. Après 9 à 10 semaines de grossesse, le placenta lui-même produit une grande quantité d'œstrogènes et de progestérone afin d'assurer la bonne continuité de la grossesse.

Le placenta sécrète également une hormone (similaire à la TSH) qui stimule la fonction thyroïdienne, entraînant ainsi une hyperplasie, une vascularisation accrue et une hypertrophie modérée. Les œstrogènes stimulent les hépatocytes, entraînant une augmentation du taux de thyroïd-binding globulin, la protéine porteuse de la thyroglobuline; et, malgré une augmentation du taux de thyroxine totale, le taux des hormones thyroïdiennes libres reste normal. Les effets de l'hormone thyroïdienne ont tendance à augmenter et peuvent simuler une hyperthyroïdie avec tachycardie, palpitations, transpiration excessive et instabilité émotionnelle. Cependant, une authentique hyperthyroïdie peut être observée dans 0,08% des cas de grossesse.

Le placenta sécrète de la corticotropin-releasing hormone (CRH), qui stimule la production d'ACTH maternelle. L'ACTH augmente le taux d'hormones surrénaliennes, en particulier l'aldostérone et le cortisol et contribue ainsi à la formation d'œdème.

La surproduction de corticostéroïdes et de progestérone d'origine placentaire induit une résistance à l'insuline et augmente les besoins en insuline, de même que le stress de la grossesse et peut-être également l'élévation du taux d'hormone lactogène placentaire. L'insulinase, fabriquée par le placenta, peut

également augmenter les besoins en insuline, de sorte que de nombreuses femmes qui ont un diabète gestationnel développent ensuite des formes manifestes de diabète.

Le placenta produit la mélanostimuline (MSH, melanocyte stimulating hormone), ce qui augmente la pigmentation de la peau en fin de grossesse.

La glande hypophysaire se développe de près de 135% pendant la grossesse. Le taux de prolactine plasmatique maternelle augmente d'un facteur 10. Cette augmentation de la prolactine est associée à celle de la thyrotropin-releasing hormone stimulée par les œstrogènes. La fonction principale d'une augmentation de la prolactine consiste à assurer l'allaitement. Ces valeurs se normalisent en post-partum, même chez la femme qui allaite.

## **7. Les effets Dermatologique**

L'augmentation du taux d'œstrogène, de progestérone et de MSH contribue à des modifications pigmentaires, bien qu'on en ignore la physiopathologie exacte. Ces modifications comprennent

Mélasma (chloasma) (masque de grossesse), sous la forme de taches de pigmentation brunes sur le front et les éminences malaires

Assombrissement de l'aréole mammaire, des aisselles et des organes génitaux

Linea nigra, une ligne sombre qui apparaît dans la partie inférieure au milieu de l'abdomen

Le mélasma (chloasma) dû à la grossesse régresse habituellement en un an.

L'incidence des angiomes stellaires, habituellement uniquement au-dessus de la taille, ainsi que celle des capillaires dilatés à parois fines, en particulier au niveau des jambes, croissent également pendant la grossesse

## VII. LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRE-ECLAMPSIE

La physiopathologie de la pré-éclampsie est classiquement décrite par 3 étapes successives

1. Un défaut de remodelage vasculaire utérin (comprenant un défaut d'invasion trophoblastique et une angiogenèse myométriale déficiente) responsable d'anomalies de perfusion de la chambre intervillieuse ;

2. Une hypoxie placentaire et un stress oxydant responsables d'un dysfonctionnement généralisé du syncytiotrophoblaste ;

3. Un dysfonctionnement de l'endothélium maternel lié à diverses substances libérées par le placenta dans la circulation maternelle (sFlt-1, radicaux libres, débris syncytiaux, cytokines) et conduisant aux signes cliniques et biologiques de la maladie.

Nous décrirons successivement les trois étapes de ce schéma physiopathologique.

### 1. Le défaut de remodelage vasculaire utérin

#### **A) Défaut d'invasion trophoblastique**

La placentation humaine se caractérise par un processus d'invasion de la partie superficielle de l'utérus (décidue et myomètre) par des cytotrophoblastes extravilloux. Cette invasion trophoblastique est orientée vers les artères spiralées de l'utérus. Il en résulte une invasion de la paroi artérielle qui conduit à une disparition totale de la tunique musculaire lisse artérielle et des cellules endothéliales maternelles qui sont remplacées par des cytotrophoblastes extravilloux. Ce processus a plusieurs conséquences physiologiques. Premièrement, le calibre des artères spiralées s'élargit, ce qui permet l'augmentation progressive est adaptée du débit sanguin maternel utéroplacentaire, et également de diminuer les vitesses sanguines à l'entrée de la chambre intervillieuse. Deuxièmement, la tunique de l'artère dévient atone et insensible aux éléments vasoactifs permettant ainsi une perfusion facilitée et constante de la chambre intervillieuse.

En revanche, la circulation myométriale perd ses capacités d'autorégulation ce qui explique que pendant la grossesse la perfusion utéroplacentaire est linéairement dépendante de la pression artérielle maternelle.

Au cours de la pré-éclampsie, l'invasion trophoblastique est altérée. L'invasion de la portion interstitielle de l'utérus est relativement préservée, mais l'invasion endo- et périvasculaire des artères utérines est fortement diminuée. Meekins montre qu'en cas de pré-éclampsie, l'invasion des artères déciduales par les cytotrophoblastes extra-villeux diminue de 56 % et que l'invasion des artères myométriales passe de 76 à 80%. À ce défaut d'invasion des artères maternelles s'ajoutent un défaut de leur remodelage par les cytotrophoblastes extra-villeux. Les cellules endothéliales ne sont pas remplacées par les trophoblastes et la couche de cellules musculaires lisses n'est pas remaniée. Ainsi les artères utérines, lors de pré-éclampsie, ont un diamètre plus petit et conservent leur potentiel vasoconstricteur ce qui est à l'origine de l'hypoxie placentaire par non-adaptation du débit sanguin utéroplacentaire ainsi qu'à des phénomènes d'ischémie reperfusion.

## **B) Rôle de facteurs diffusibles issus du trophoblaste**

- Facteurs angiogéniques

Le cytotrophoblaste extra-villeux sécrète des facteurs angiogéniques qui sont impliqués dans le remodelage vasculaire. Le VEGF et le PlGF sont sécrétés par le cytotrophoblaste extra-villeux tout au long de sa voie de différenciation dans l'utérus. Ils participent à l'angiogenèse utéroplacentaire, par un mode paracrine (VEGF sécrété par le trophoblaste extra-villeux) ou par un mode endocrine (VEGF sécrété par les trophoblastes de la villosité).

- Système immunitaire

Les mécanismes permettant à la cellule trophoblastique semi-allogénique d'envahir les tissus maternels en déjouant les processus maternels de reconnaissance du non-soi peuvent s'avérer défectueux. En effet, au cours de la grossesse normale, la non-reconnaissance des trophoblastes par les cellules immunitaires limite l'activation de ces dernières et, par conséquent, la lyse des trophoblastes de la décidue. À l'inverse, au cours de la pré-éclampsie le nombre de cellules immunitaires activées est accru ce qui explique le défaut d'invasion trophoblastique.

Les macrophages de la décidue seraient impliqués dans des mécanismes paracrines régulant l'invasion trophoblastique.

Les macrophages maternels induisent in vitro l'apoptose des cytotrophoblastes extra villoeux péri artériels par la sécrétion de tumor necrosis factor alpha (TNFa) dont le récepteur est exprimé par les cellules trophoblastiques extravilleuses. Par ailleurs, un excès de production de NO par les macrophages au cours de la réaction inflammatoire induit l'apoptose de divers types cellulaires. Il serait possible qu'une surproduction de NO par les macrophages de la décidue conduise à l'apoptose des trophoblastes invasifs. Cette théorie est soutenue par la mise en évidence d'une forte apoptose des trophoblastes extravilleux invasifs dans les tissus placentaires pré-éclamptiques.

Les cellules (Natural Killers) se caractérisent par un potentiel cytotoxique élevée contre les cellules infectées par des virus et les cellules tumorales. Ces cellules jouent en outre un rôle important dans la défense de l'hôte. Les cellules NK sont présentes dans l'endomètre humain, leur nombre augmente après l'ovulation et au début de la grossesse et représente une population importante de la décidue. À la fin du premier trimestre de la grossesse, les cellules NK déciduales (dNK) représentent 70 % des lymphocytes locaux et 30–40 % de toutes les cellules déciduales. Les cellules dNK sont fonctionnellement et phénotypiquement différentes des cellules NK périphériques (pNK). Les cellules dNK ont une cytotoxicité réduite et expriment le récepteur KIR (récepteur pour les molécules HLA). Par ailleurs les dNK sécrètent des facteurs pro-angiogéniques et des facteurs induisant la migration trophoblastique. Un déficit en cellules dNK en début de placentation conduirait à un défaut de remodelage vasculaire et une augmentation des résistances utéroplacentaires. Par ailleurs, les trophoblastes extravilleux expriment à leur surface des molécules du CMH 1 particulières (HLA-C, HLA-E et HLA-G) mais pas de HLA-A ni HLA-B. Chaque grossesse est caractérisée par différentes combinaisons d'haplotypes KIR maternels et HLA-C trophoblastiques, qui peuvent conduire à une activation des dNK ou au contraire leur inhibition. La combinaison de l'haplotype KIR AA avec l'allèle paternel HLA C2 serait associée à un risque élevé de pré-éclampsie et de RCIU, ce qui suggère que les cellules dNK peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse des pathologies vasculaires placentaires.

### **C. Le remodelage indépendant de l'invasion trophoblastique**

Une partie des modifications vasculaires des artères spiralées au cours de la grossesse est indépendante des effets trophoblastiques. Les modifications initiales des artères utéroplacentaire comportent une désorganisation généralisée de ces artères avec une vacuolisation endothéliale, une

désorganisation des cellules musculaires lisses et une dilatation luminale. Ces modifications structurelles surviennent très précocement, avant le processus d'invasion trophoblastique, et surviennent aussi bien dans la zone d'implantation que dans la portion déciduale non concernée par la placentation.

Par ailleurs, ces modifications sont également retrouvées en cas d'implantation extra-utérine.

Ce remodelage vasculaire est sous la dépendance de différents facteurs angiogéniques ou vasoactifs sécrétés par le syncytiotrophoblaste dans la circulation maternelle. Ils agissent par voie endocrine sur le réseau vasculaire myométrial mais également au niveau systémique sur l'endothélium maternel.

Parmi les facteurs angiogéniques sécrétés, les plus importants sont le VEGF et le PlGF. Ces facteurs ont pour principale fonction d'induire la prolifération cellulaire et l'angiogenèse et augmenter la perméabilité vasculaire. Ils agissent via deux principaux récepteurs membranaires, le VEGFR-1 (également appelé Flt-1) et le VEGFR-2 (également appelé KDR or flk-1). Il existe également des formes solubles de ces deux récepteurs qui ne disposent pas du domaine d'ancrage transmembranaire (sFlt-1 et sFlk-1). La forme la plus connue et la plus étudiée est le sFlt-1 qui joue un rôle physiopathologique majeur dans la pré-éclampsie. Le sFlt-1 se lie au VEGF et au PlGF circulant et inhibe ainsi leur fixation aux récepteurs membranaires. Il se comporte donc comme un antagoniste du VEGF et du PlGF et est à ce titre un facteur anti-angiogénique. Très récemment il a été montré que sFlt-1 joue un rôle physiologique important car il s'oppose aux effets délétères d'un excès de PlGF ou de VEGF (HTA, néphropathie glomérulaire, augmentation de la perméabilité vasculaire). L'équilibre entre les formes pro-angiogéniques (VEGF, PlGF) et anti-angiogéniques est un élément capital pour le bon déroulement de la grossesse.

Le monoxyde d'azote (NO) est un autre facteur sécrété par le trophoblaste qui joue un rôle important dans l'adaptation du réseau vasculaire sous placentaire. De nombreux modèles animaux d'hypoperfusion placentaire responsables de la pré-éclampsie et du retard de croissance intra-utérin ont été développés sans inhibant la voie de la production du NO.

## 2. La dysfonction placentaire responsable du relargage dans la circulation maternelle des substances diverses

### **A. Hypoxie placentaire.**

La diminution de la perfusion placentaire secondaire au mauvais remodelage vasculaire utérin engendre progressivement une dysfonction placentaire. La cause de cette dysfonction est actuellement mal connue et débattue. Il est classiquement admis qu'il s'agit d'une hypoxie placentaire, mais il n'y a actuellement pas de preuve directe en faveur de cette hypoxie. Il existe néanmoins des éléments indirects en faveur de l'hypoxie placentaire dans la pré-éclampsie comme l'augmentation de l'index mitotique, l'augmentation de l'épaisseur du syncytium, l'augmentation de marqueurs moléculaires d'hypoxie comme HIF-1 $\alpha$ . Ce statut hypoxique du placenta est responsable de la production massive de sFlt-1 et du déséquilibre de la balance

PIGF/sFlt-1.

### **B. Déséquilibre redox intracellulaire**

Plus récemment, une autre hypothèse a été proposée par l'équipe de Burton selon laquelle la dysfonction placentaire serait secondaire à des phénomènes d'hypoxie ré-oxygénation de la chambre intervillieuse qui induisent un stress oxydatif placentaire. Le placenta des grossesses compliquées de pré-éclampsie précoce présente des marqueurs de déséquilibre du stress oxydatif. À terme, la décidue basale est plus concentrée en hydro peroxydes lipidiques, phospholipides et cholestérol chez les patientes pré-éclamptiques. De nombreuses situations de stress cellulaire comme les perturbations du statut redox altèrent la maturation protéique, induisant l'accumulation de protéines mal repliées (unfolded proteins) dans la lumière du RE, produisant alors une situation de stress appelée « stress du réticulum endoplasmique ». L'altération de la fonction du RE empêche la conformation correcte des protéines. Celles-ci ne peuvent plus se diriger vers l'appareil de Golgi et s'accumulent dans la lumière du RE obligeant alors la cellule à déclencher une réponse adaptative appelée unfolded protein response (UPR) dont l'objectif est de diminuer la quantité de protéines dans la lumière du RE. Burton et al. ont clairement montré dans les placentas de pré-éclamptiques que la perturbation de la balance redox provoque un stress du réticulum et une réponse de type UPR.

### **C. Libération de fragments syncytiaux**

Le syncytium se renouvelle au cours de la grossesse par libération de débris apoptotiques dans la circulation maternelle

(shedding). Ces débris induisent une réponse inflammatoire systémique croissante mais normale au cours de la grossesse. Le stress oxydatif stimule l'apoptose du syncytium comme pour d'autres tissus et augmente, par conséquent, la libération de membranes micro villositaires syncytiales (STBM) et autres débris syncytiaux dans la circulation maternelle, comme observé en cas de la pré-éclampsie. L'hypoxie favorise la libération de fragments de syncytium placentaire dans la circulation maternelle par nécrose plutôt que par apoptose. Le concept « d'apoptose » du syncytium est proposé : en condition hypoxique, la formation du syncytium est bloquée de telle sorte que le syncytium, manquant d'ARN, de protéines et d'organelle « frais », ne peut terminer la cascade apoptotique et entame, par conséquent, une élimination secondaire par nécrose.

## **3. La maladie endothéliale maternelle**

### **A. La dysfonction endothéliale**

Au cours de la pré-éclampsie, l'endothélium vasculaire maternel subit des modifications structurales et fonctionnelles conduisant à une altération de la réactivité vasculaire aux substances vasomodulatrices, à une activation de la cascade de la coagulation et à une augmentation de la perméabilité capillaire. Le dysfonctionnement endothélial se manifeste par la forte concentration de marqueurs de l'activation endothéliale dans la circulation ou les urines maternelles. La dysfonction endothéliale peut parfois être associée à un processus de lésion endothéliale comme en témoigne l'augmentation de la thrombomoduline soluble.

La grossesse normale est associée à une vasodilatation systémique maternelle. On note une augmentation progressive de l'activité de la NOS endothéliale (eNOS) et des cyclo-oxygénase responsables d'une production accrue de NO, de prostacycline (PGI<sub>2</sub>) et de l'endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF). Ces modifications sont responsables d'une relaxation des cellules musculaires lisses, d'une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. En cas de pré-éclampsie, les cytokines sécrétées par le placenta dans la circulation maternelle inhibent les facteurs myorelaxants

précédemment décrits et augmentent la production de facteurs responsables d'une contraction des cellules musculaires lisses comme les endothélines (ET-1), le thromboxane (TXA2).

Cette atteinte endothéliale explique également la néphropathie de la pré-éclampsie. Au cours de la pré-éclampsie, les cellules endothéliales des capillaires glomérulaires changent leurs morphologie. Elles accumulent des lipides deviennent turgescents et obstruent fréquemment la lumière des capillaires glomérulaires. Ces lésions constituent une entité très particulière appelée « endothéliose glomérulaire » et sont responsables de la protéinurie associée à la pré-éclampsie. Le VEGF produit localement par les podocytes, participe au maintien de l'intégrité de la membrane basale glomérulaire. Un déficit en VEGF, notamment par l'action du sFlt-1 développée ultérieurement dans l'article, induit une protéinurie glomérulaire provoquée par une perte de fenestration des podocytes et la turgescence des cellules endothéliales glomérulaires.

### **B. La balance PlGF/sFlt-1.**

L'hypothèse d'un déséquilibre de la balance angiogéniques PlGF/sFlt-1 comme responsable de la 3<sup>ème</sup> étape constitue l'une des avancées les plus importantes de la dernière décennie. Des modèles animaux ont montré que l'augmentation des taux circulants de sFlt-1 provoquait non seulement les signes cardinaux de la pré-éclampsie (HTA, protéinurie, œdèmes) mais également les complications sévères associées (atteinte pulmonaire, rénale, hépatique, hématologique et cérébral). Des taux élevés de la protéine sFlt-1 sont détectés dans le sang maternel avant les premiers signes cliniques de pré-éclampsie.

Une augmentation des transcrits sFlt-1 a été objective dans les placentas de patientes pré-éclamptiques.

Le sFlt-1 (100 kDa) est une forme tronquée circulante du récepteur membranaire Flt-1 (180 kDa). C'est une glycoprotéine qui correspond à la quasi-totalité de la fraction extracellulaire du Flt-1 privé de son domaine transmembranaire et de son domaine tyrosine kinase intracellulaire. Le sFlt-1 peut se lier au VEGF-A et au PlGF sans induire de signal intracellulaire. Le sFlt-1 est libéré par les cellules endothéliales vasculaires et des cellules circulantes (monocytes, macrophages, plaquettes), il est également libéré par le tissu trophoblastique placentaire dans la circulation maternelle au cours de la

grossesse à des concentrations croissantes allant d'environ 500 pg/mL au premier trimestre à 2000 pg/mL au troisième trimestre de la grossesse. La chute rapide des taux sériques maternels de sFlt-1 après l'accouchement et la délivrance du placenta ont permis d'attester que le placenta est la principale source de sFlt-1 pendant la grossesse. Le sFlt-1 en se liant au PlGF et au VEGF circulants, diminue leur biodisponibilité vis-à-vis de leurs récepteurs membranaires Flt-1 et Flk-1, et est à ce titre considérée comme un facteur anti-angiogénique.

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer l'augmentation de libération de sFlt-1 au cours de la pré-éclampsie. La plus souvent évoquée est l'hypoperfusion placentaire globale causant une hypoxie trophoblastique relative et d'une augmentation du stress oxydant placentaire aboutissant à une augmentation de sécrétion du sFlt-1. Le gène Flt-1 peut être modulé directement par l'hypoxie car son promoteur possède une séquence (HRE) permettant la liaison de HIF alpha.

Dans les cellules trophoblastiques en culture, l'hypoxie (1 % d'O<sub>2</sub> versus 20 % d'O<sub>2</sub>) entraîne une augmentation de la synthèse et de la sécrétion de sFlt-1. Un épissage alternatif du transcrite primaire conduit à la synthèse d'au moins 5 protéines matures : le récepteur membranaire Flt-1 et 4 variants (v) solubles (s) : sFlt-1-v1, sFlt-1-v2, sFlt-1-v3 et sFlt-1-v4. Différents facteurs semblent être impliqués dans la régulation de la production du sFlt-1 : le facteur de transcription Egr-1, la protéine GADD45. La fraction soluble du Flt-1 pourrait aussi avoir une autre origine que celle d'un épissage alternatif. Certaines équipes ont en effet décrit un clivage à la membrane de la fraction

Extra cellulaire du Flt-1 sous l'action de protéases notamment des sécrétases.

La perturbation de la balance angiogénique a valeur quasi « paradigmatique » dans la physiopathologie de la pré-éclampsie si bien que toute nouvelle hypothèse avancée pour expliquer la dysfonction trophoblastique, que ce soit sur modèle cellulaire ou animal trouve sa validation dans le fait qu'elle reproduit le déséquilibre PlGF/sFlt-1. De plus, des études cliniques récentes montrent que les biomarqueurs PlGF et sFlt-1 et notamment le ratio PlGF/sFlt-1 dosé dans le sang maternel puissent avoir une relevance clinique pour la prise en charge des femmes à haut risque de pré-éclampsie.

### **C. Endogline soluble**

L'endogline soluble est également un récepteur soluble jouant potentiellement un rôle dans la physiopathologie de la dysfonction endothéliale maternelle.

L'endogline est un récepteur membranaire pour les isoformes 1 et 3 du transforming growth factor (TGF b1 et TGF b3). Ce récepteur est fortement exprimé à la membrane des cellules endothéliales et joue un rôle dans le développement et l'homéostasie vasculaire en grande partie par le biais de l'activation de la NO synthase endothéliale. Comme pour le sFlt-1, le placenta humain produit une forme soluble de l'endogline qui est libérée dans la circulation maternelle et dont les taux sont accrus en cas de pré-éclampsie.

L'endogline soluble potentialise la dysfonction endothéliale induite par sFlt-1, et a pour effets une activation et une lésion endothéliale, une augmentation de la perméabilité vasculaire et semble impliquée dans la survenue du HELLP syndrome.

### **D. Système rénine-angiotensine et auto-anticorps dirigés contre le récepteur AT1 de l'angiotensine II**

L'hypoxie n'est cependant pas le seul stress cellulaire placentaire évoqué dans la physiopathologie de la pré-éclampsie. Il a été montré que le sérum de patientes pré-éclamptiques contient des auto-anticorps dirigés contre le récepteur AT1 de l'angiotensine II et que ces anticorps ont un effet pharmacologique agoniste similaire à celui de l'angiotensine II. La stimulation des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II par ces auto-anticorps circulants

AT1-AA serait également responsable secondairement de l'élévation du sFlt-1 circulant.

## VII. DIAGNOSTIC

### 1. CLINIQUE ET PARACLINIQUE

#### INTERROGATOIRE

Il faut rechercher les facteurs de risque chez les femmes ;

Jeune primipare, Obèse, diabétique hypercholestérolémie

une femme hypertendue chronique, femmes avec Prédispositions familiale et génétique, ATCD familial et personnelle (ascendant, fratrie), Grossesse multiple = gémellaire

#### B. Trépied diagnostic de la pré-éclampsie ;

##### 1. HTA :

La tension artérielle est mesurée sur une femme en position assise, aux 2 bras, à distance de l'examen gynécologique, avec un brassard adapté à l'épaisseur du bras pris. Contrôle de la mesure si anomalie. » Recherche des Signes neurosensoriels d'HTA : céphalée, acouphènes, phosphènes

Intérêt des mesures continues pendant 24 h

-Modérée  $90 < TAd < 105$

-Marquée  $TAd > 110$

-Sévère  $TAd > 120 \Rightarrow$  risque maternel indiscutable

##### 2. PROTEINURIE :

0.3g/ 24h (recherche systématique à la BU, si+ : ECBU et protéinurie des 24 h) + Recherche d'une hématurie associée

##### 3. ŒDEMES

Malgré leur fréquence durant la grossesse, ils doivent alerter chez les patientes Hypertendues.

## C. BILAN PARACLINIQUE:

### 1. BILAN MARTENELLE

#### -biologique:

-NFS-Anémie, hémococoncentration (hypovolémie), thrombopénie (valeur pronostique défavorable de la thrombopénie.)

-Hémostase + TP TCA + fibrinogène ± D dimères ± PDF : CIVD

-LdH , Haptoglobuline, bili = part d'hémolyse à rechercher.

-Urée + Créâtes + Iono sang et urines =>créâtes s'élèvent, chute de sa clairance, hypovolémie.

Se souvenir que la créatininémie est physiologiquement plus basse chez la femme enceinte ; normale entre 40-60 $\mu$ mol/l.

-Protéinurie des 24h et ECBU : éliminer une infection urinaire.

-Uricémie : Elle est proportionnelle à la gravité de l'atteinte rénale.

Toute complication est précédée par l'augmentation de l'uricémie = Facteur prédictif +++

-Bilan hépatique (transaminase) = à la recherche d'une cytololyse (Hellp syndrome) DONT LES TRANSAMINASE sont augmentés trois fois la normale

-Glycémie à jeun, bilan lipidique

AUTRES en cas de signes d'appel

-Bilan HTA : ECG, FO à la recherche d'un retentissement.

-Echographie abdominale en cas de signes d'appel à la recherche d'un hématome sous capsulaire du foie, une stéatose ou une ascite.

- TDM ou IRM cérébrale : à la recherche de d'ischémie cérébrale, d'une hémorragie méningée, ou d'hématome cérébrale.

### 2. EXAMENS PARACLINIQUE FŒTALE :

#### Echographie toute les 3-4 semaines :

- Biométries fœtales :

Estimé la mesure de la HU et comparaison : HU en cm = nombre de mois « pleins » x 4 jusqu'au 7ème mois, au 8<sup>ème</sup> mois HU = 30 cm, au 9ème = 32 cm.

Principaux paramètres biométriques ; (diamètre bipariétal, périmètre abdominal et longueur fémorale)

Évaluent le RCIU si sévère (< 3<sup>o</sup> percentile et harmonieux) ou moins (<10<sup>o</sup> percentile et disharmonieux), suivi évolutif (arrêt de croissance pendant 15 j.= Souffrance Fœtale chronique)

- Quantité de LA : Oligoamnios = signe de gravité = diminution de Sa diurèse Fœtale
- Estimation pondérale = c'est l'un des critères d'extraction.
- Étude morphologique à la recherche d'une malformation fœtale, En
- L'aspect du placenta y compris l'épaisseur a la recherche des signes indirects d'HRP.

## VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA PRE-ECLAMPSIE ET DE L'ECLAMPSIE

1. L'HTA essentielle ou chronique, découverte pendant la grossesse et avant le 20ème SA, la protéinurie est très inhabituelle.
2. L'hypertension gravidique compliquant une affection rénale préexistante où la protéinurie est constante, la Créatininémie est élevée avec une hématurie microscopique.
3. L'épilepsie.
4. La manifestation hystérique.
5. La thrombose veineuse cérébrale secondaire à l'hypercoagulabilité gravidique.
6. L'embolie artérielle cérébrale responsable des accidents ischémiques.
7. La malformation vasculaire cérébrale (anévrisme ou malformation artérioveineuse).
8. La méningo-encéphalite tuberculeuse.
9. La tumeur cérébrale

## IX.COMPLICATIONS

### 1.COMPLICATION MARTENELLES

#### A. Complications neurologiques

Les examens TDM ou IRM mettent en évidence 3 types de lésions cérébrales qui peuvent être associées à l'éclampsie. Ce sont l'œdème cérébral, l'hématome intracérébraux et les lésions cérébrales ischémiques qui nécessitent ;

- une ventilation contrôlée avec une hypocapnie modérée à 33 -35 mm Hg.
- une sédation avec midazolam-Fentanyl afin de diminuer la consommation cérébrale en O<sub>2</sub>
- une prévention des crises convulsives.
- une position demi-assise.
- une bonne gestion des facteurs responsables de l'agression cérébrale secondaire d'origine systémique (ACSOS).

#### B. Complications hépatiques

Trois types d'atteinte hépatique peuvent être associés à la prééclampsie : **le HELLP syndrome, la stéatose hépatique gravidique et l'hématome sous capsulaire du foie.**

##### HELLP syndrome

Il s'agit d'une atteinte hépatique compliquant la PES se traduisant par :

- une hémolyse (présence de schizocytes, Bilirubine totale > 12mg/l, LHD >600 UI/L).
- une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT > 70 UI/L).
- une thrombopénie (< 100 000 / mm<sup>3</sup>

Le HELLP Syndrome augmente le risque de morbi-mortalité materno-fœtale.

L'évolution se fait spontanément vers la guérison près de l'accouchement.

En pratique, l'attitude logique chez une patiente présentant un HELLP Syndrome est l'interruption de la grossesse.

## **Hématome sous capsulaire du foie**

Il est important d'évoquer le diagnostic d'HSCF avant la rupture hépatique devant un syndrome douloureux abdominal haut chez une multipare âgée, présentant un syndrome toxémique. Les explorations radiologiques permettant de faire le diagnostic sont l'échographie, la TDM et l'artériographie.

La conduite thérapeutique est la surveillance. Si le HSCF n'est pas rompu, le traitement est conservateur par des transfusions de plasma frais congelé et une surveillance échographique et/ou tomodensitométrique rigoureuse de l'évolutivité.

La rupture de l'HSCF nécessite une laparotomie en urgence pour faire une hémostase par :

- ❖ la ligature du segment hépatique qui saigne.
- ❖ le drainage chirurgical

## **Stéatose hépatique**

C'est une complication rare mais très grave survenant le plus souvent au cours du 3ème trimestre de la grossesse et se présente par des signes cliniques peu spécifiques associant : nausée, vomissement, pyrosis, fatigue intense et douleur épigastrique.

Le bilan hépatique est perturbé par l'augmentation des enzymes hépatiques (LDH).

Le diagnostic est affirmé par l'histologie hépatique qui met en évidence des micro- vésicules graisseuses au sein des hépatocytes.

En postpartum, les complications secondaires de la SHAG sont représentées par les hémorragies génitales, l'insuffisance rénale aiguë, le syndrome de rétention hydrosodée, l'infection et l'hypoglycémie.

La prise en charge après l'évacuation utérine consiste à :

- ✓ la correction des troubles hydroélectrolytiques et l'apport de glucose.
- ✓ l'apport du PFC et de culots globulaires.
- ✓ le traitement de l'encéphalopathie hépatique par le lactulose et flumazénil (anexateR)

### C. Hématome Rétro Placentaire

C'est une urgence materno-foétale à début brutal et d'évolution imprévisible marquée par :

- ❖ des douleurs abdominales intenses en coup de poignard irradiant vers les lombes, le dos et les régions crurales.
- ❖ des métrorragies noirâtres peu abondantes et une hyperesthésie cutanée ou contracture utérine ;
- ❖ des BCF négatifs.
- ❖ un toucher vaginal avec un col rigide et un segment inférieur en sébile de bois.

Le pronostic maternel est toujours mis en jeu par l'état de choc secondaire à l'hématome déciduale basal et l'hémorragie externe.

Le pronostic fœtal est également mis en jeu.

### D. Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est liée à la réduction de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal. Elle peut être due à l'effondrement du volume plasmatique, à la vasoconstriction artérielle et aux lésions endothéliales qui sont très marquées dans la PES.

Le diagnostic de l'IRA est retenu devant :

- oligurie : diurèse < 400 CC /24h.
- anurie : diurèse < 100 CC /24h.
- Créatininémie > 8 mg / l.
- urée sanguine > 1 g / l.
- clairance de la créatinine < 90 ml / mn.

### E. Œdème Aigu du Poumon

Il est lié à une défaillance ventriculaire gauche souvent expliquée par une surcharge intra vasculaire importante surtout en cas de remplissage intempestif associée à un traitement anti HTA interférant avec l'inotropisme cardiaque ou à une accélération de la perméabilité des capillaires pulmonaires associés à une réduction majeure de la pression oncotique.

Le diagnostic est fait devant une dyspnée , des râles crépitant ou un syndrome alvéolo -interstitiel à la radio du poumon.

## F. Troubles de coagulation

Les troubles de l'hémostase retrouvés au cours de la prééclampsie et de l'éclampsie sont représentés essentiellement par la thrombopénie due à la consommation et /ou la destruction par processus micro angiopathique de la grossesse.

Ceci est appelé la coagulation intra vasculaire disséminée chronique, qui se voit la cause et la conséquence d'infarctissement, de nécrose et d'hémorragie au niveau des différents organes. Le stade ultime est la CIVD hémorragique compliquant un HRP et / ou une éclampsie.

## 2.COMPLICATION FOETALE

### A. Retard de croissance intra utérin

Le retard de développement du placenta et le défaut d'oxygénation du fœtus sont responsables du RCIU. Cette hypotrophie apparaît tardivement au cours du 3ème trimestre et se traduit par : une stagnation de la hauteur utérine (arrêt de croissance fœtale échographique). D'où l'importance de la surveillance clinique et échographique tous les 15jours chez les toxémiques. Toute hypotrophie suspectée impose la réalisation de l'ERCF, doppler obstétrical et le score de Manning pour évaluer le bien être fœtal.

### B. Mort in utero fœtale

Elle survient après une longue période de souffrance chronique soit brutalement sans aucun signe annonciateur, en particulier, à l'occasion d'un à coup hypertensif ou HRP ou au décours d'une crise d'éclampsie.

### C. Prématurité

C'est une prématurité provoquée s'inscrivant dans le cadre d'une extraction pour un sauvetage maternel (crise d'éclampsie ou HELLP syndrome) ou dans le cadre d'un sauvetage fœtal (souffrance fœtale aiguë, hypotrophie sévère associée à des troubles du RCF).

#### D. Décès périnatal et néonatal précoce :

C'est la conséquence d'une prématurité spontanée ou iatrogène dans un tableau de souffrance fœtale.

Les causes sont multiples :

- ❖ Les troubles hépatiques avec des troubles de la coagulation prolongée (diminution des facteurs II, VII et X non liés à une carence en vitamine K).
- ❖ Les troubles métaboliques en particulier l'hypoglycémie et l'hypothyroïdie de l'âge adulte.
- ❖ Les séquelles cérébrales (complication la plus redoutable chez un nouveau-né de mère prééclampsique) aggravant le pronostic neurologique ultérieur (lésions neurologiques irréversibles : retard développement comme autisme).
- ❖ L'hypoxie chronique stimule la production fœtale d'érythropoïétine à l'origine d'une polyglobulie avec érythroblastose et réticulocytose.

## X. LA PRISE EN CHARGE

### Traitement de la pré-éclampsie

Après l'évaluation de l'état clinique, le traitement est basé sur l'examen clinique qui permettent d'affirmer le diagnostic de la prééclampsie et d'apprécier les risques complication de l'état maternel et fœtal, la prise en charge doit être immédiat et comporte deux types ;

- + la réanimation médicale des formes graves et de leurs complications.
- + la prise en charge obstétricale.

Le traitement a pour but d'abaisser les risques encourus par la mère liés à l'HTA

Les Objectifs du traitement sont ;

- ✓ réduire les chiffres tensionnels de façon progressive jusqu'à un niveau, permettant d'assurer la sécurité de la mère et de l'enfant.
- ✓ prolonger la durée de la grossesse de manière à éviter la prématurité et/ou l'hypotrophie
- ✓ utiliser les produits peu agressifs et peu nocifs pour le fœtus.

### 1. La prise en charge hospitalière de la pré-éclampsie:

La survenue d'une crise d'éclampsie ou en présence d'une forme grave de la prééclampsie avérée ou présumée imposent l'hospitalisation de la femme dans une unité de soins intensifs.

La prise en charge globale de la prééclampsie doit être multidisciplinaire impliquant l'obstétricien, l'anesthésiste réanimateur, le réanimateur pédiatrique, le radiologue et le biologiste.

La prise en charge de la prééclampsie comporte

- mise en condition correcte de la patiente.
- La Thérapie médicamenteuse de la patiente.
- Conduite obstétricale efficace.

### 1. Mise en charge correcte de la patiente

La mise en condition et évaluation de l'état materno-fœtal:

La prééclampsie 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, il faut se méfier de la symptomatologie d'un pyrosis qui peut faire méconnaître un hématome hépatique associé.
- ✚ Rechercher une protéinurie au « labstix ».
- ✚ Le monitoring minimal doit inclure :
  - Une électrocardioscope.
  - La mesure de la pression artérielle.
  - La mesure de la diurèse horaire.
  - oxymétrie du pouls pour la saturation en O2
- ✚ Eventuellement la mesure de la pression veineuse centrale.
- ✚ Le monitoring du rythme cardiaque fœtal.

## A. Principe de la réanimation cardio-respiratoire :

a) 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 causer une souffrance fœtale aiguë par hypo perfusion utero placentaire mais

également pour améliorer la fonction rénale. Cependant il faut noter que l'importance du remplissage vasculaire cas 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.

Les indications du remplissage vasculaire sont :

- Une chute brutale et significative de la TA lors de l'administration des anti-HTA.
- Une hypo volémie, en particulier avant une ALR (anesthésie loco régionale)
- Une oligo- anurie.

Le choix du soluté (cristalloïde ou albumine à 4%) dépend principalement de la protidémie, cependant certains auteurs soulignent le risque de l'administration des colloïdes au cours de la prééclampsie proposant de les réserver aux essais randomisés.

La plupart des auteurs recommandent une épreuve de remplissage modéré (500 à 750 CC de cristalloïdes en 30 à 45 min) avec un débit de 85 CC/h et soulignent la difficulté d'évaluer correctement la volémie.

Le monitoring cardiorespiratoire est indispensable à la prise en charge d'une femme présentant une prééclampsie. La mesure semi- continue de la pression artérielle, une surveillance de l'électrocardiogramme et de l'oxymétrie de pouls sont incontournables. Pour évaluer la volémie et selon la gravité de la patiente, en absence de rapport concernant l'utilisation rationnelle des techniques ultra sonores, le cathétérisme artériel pulmonaire peut être nécessaire pour traiter une patiente avec œdème pulmonaire, anurie, ou hypertension artérielle résistante à la bithérapie. Le cathétérisme artériel périphérique est utile pour une mesure précise de la PA et la possibilité de prélèvement sanguins itératifs.

b) Le traitement anti hypertenseur et anti convulsivant :

But du traitement :

- arrêter les convulsions et les prévenir.
- La contrôle de la pression artérielle.

## 1-Arrêt des convulsions et leur prévention :

- 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.

Il existe deux écoles qui se confrontent : l'école anglo-saxonne qui a opté pour le sulfate de magnésium (MgSO<sub>4</sub>) et l'école française qui utilise les benzodiazépines et dont nous suivons leurs principes.

- Les benzodiazépines :

Elles sont employées de première intention par la majorité des équipes françaises.

- le diazépam (valium®) :

Etant le plus utilisé par voie IVL à la dose de 10 mg, 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 là 2mg.IL a une action plus puissante que le diazépam pour l'arrêt et la prévention des crises convulsives alors que ses effets dépresseurs 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 bithérapie avec les benzodiazépines. Elle peut donner comme effet secondaire les dépression respiratoire et donc peut nécessiter une prise en charge respiratoire comme le ventilation assistée. Un contrôle électrocardiographique est nécessaire à cause des toxicités cardiaque.

### -Le sulfate de magnésium:

C'est un traitement de référence, même si son mode d'action inconnu et une efficacité mal établie. Sa dose de charge de lève le spasme vasculaire cérébral par son effet inhibiteur calcique. Il a aussi un effet anti-œdémateux cérébral. 2 grammes de magnésium sulfate sont perfusés en moins de 5 minutes et cette dose de charge est suivie par une perfusion continue de 1-2g/h jusqu'au premier ou au deuxième jour du post partum. Les concentrations

Plasmatisques thérapeutiques de magnésium sont comprises entre 2 et 3 mmol/l. Pendant la perfusion d'entretien, la surveillance horaire des ROT, de la fréquence respiratoire, de l'électrocardiogramme et de l'oxymétrie s'impose.

Le dosage de la concentration plasmatisque est pratiqué après 01 heure de perfusion, puis chaque heures. Une réduction de débit de perfusion à 1g/heure est nécessaire si oligurie et l'urée sanguine supérieure à 10 mmol/l. La toxicité se manifeste par une disparition des réflexes ostéotendineuse (ROT), une faiblesse musculaire, des nausées, un flush cutané, une somnolence, une

Diplopie ou des troubles d'élocution. Un arrêt respiratoire et une paralysie surviennent lorsque les concentrations atteignent 6 à 7 mmol/l, et un arrêt cardiaque est à craindre lorsque le taux de magnésium dans le sang dépasse 12 mmol/l. En cas de surdosage, il faut arrêter la perfusion, et administrer de l'oxygène, voir placer la femme sous ventilation assistée par intubation trachéale, vérifier la magnésémie plasmatisque et perfuser du gluconate de calcium (1g) pour son effet antagoniste du magnésium à la jonction neuromusculaire. Les fortes doses ont un effet Antiagrégant plaquettaire avec allongement du temps de saignement.

Une augmentation du volume de sang perdu pendant la délivrance a été rapportée chez les femmes traitées par le sulfate de magnésium.

L'association sulfate de magnésium et inhibiteur calcique est déconseillée, ou elle potentialise le blocage neuromusculaire et favorise l'hypotension.

La durée du traitement est au minimum de 48h, après l'accouchement et prolongée en cas de crise intercurrente. L'oxygénothérapie est impérative. L'intubation oro-trachéale est indiquée lorsque le score de Glasgow est < 9.

En revanche, les patientes du groupe phénytoïne requièrent plus fréquemment une ventilation artificielle que celle du groupe  $MgSO_4$ .

Bien que la mortalité périnatale soit équivalente dans tous les groupes, les Enfants du groupe mgso4, ont de meilleurs scores d'apgar à une minute de vie, et une durée de séjour moins longue en unités de soins intensifs, que ceux des autres groupes.

## **2- Traitement anti hypertenseur :**

Ce traitement est essentiellement pour la prévention des complications de la mère notamment L'OAP mais il n'empêche pas la survenue des complications fœtales. La tension artérielle doit être diminuée tout en maintenant la perfusion cérébrale maternelle et celle de la chambre intervileuse. Pour cela, la PAM doit être gardée dans les normes(100 mmolhg avec une TAD à 85-

90mmolhg). Les risques d'une pression artérielle élevée chez l'éclamptique ainsi qu'au cours de la prééclampsie sévère sont d'ordre vital : complication neurologique (AVC, œdème cérébral), défaillance cardiorespiratoire, IRA Je control de la pression artérielle constitue ainsi une priorité thérapeutique.

Une réduction importante et brutale du chiffre de la pression artérielle expose à la diminution du débit sanguin utéroplacentaire 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'antihypertenseur 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 dépresseur 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.

\*La dihydralazine (NEPRESSOL) :

Il constitue l'antihypertenseur 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.

Ainsi, l'association avec les bloquants peut améliorer le contrôle tensionnel, diminuer la dose globale d'hydralazine et contre balancer la tachycardie induite presque constamment par ce médicament. Son utilisation fréquente dans notre contexte, se fait par voie intraveineuse ou en perfusion surtout lors de la prise en charge initiale à la maternité. Ce mode d'administration en l'absence de SAP expose aux effets secondaires.

\*B -bloquants :

Ils sont souvent utilisés en 2<sup>ème</sup> intention Lelabétalol (trandate), qui possède des propriétés alpha et bêta bloquantes 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.

Il est administré en perfusion continue à la dose de 20 mg/h. Son efficacité, sa tolérance est reconnue.

\*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 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.

\*La nicardipine (Loxen®) :

La nicardipine est un inhibiteur calcique, vasodilatateur artériel du groupe des dihydropyridines, elle peut être, soit administrée à la seringue électrique la dose de là 2mg/h, soit en bolus de 1mg pour contrôler les pics hypertensifs.

Elle constitue le traitement de choix dans notre contexte, du fait de sa bonne tolérance, de son maniement aisé et de son prix modéré.

\*La clonidine (catapressan) :

C'est un anti-hypertenseur central qui entraîne une stimulation du parasymphatique, et donc une bradycardie. Elle est en général administrée par voie intra veineuse à la SAP du fait des rebonds hypertensifs.

Elle peut constituer une alternative dans notre contexte, en absence de labètalol. La bradycardie induite par ce produit peut contre-balancer les effets indésirables de la dihydralazine.

\*L'alpha-méthyle-dopa :

La méthyl dopa a été le premier anti hypertenseur utilisé pendant la grossesse. Parfaite normalité des enfants de mères traitées suivis pour certains jusqu'à l'âge de 10 ans, il permet également la réduction du nombre des avortements au 2eme 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. Ceci peut amener à atteindre des posologies élevées susceptibles d'être mal tolérées. Il peut entraîner chez la mère des anémies hémolytiques, des cytolyses hépatiques, voire une hépatite et une thrombopénie.

C'est un produit peu adapté à l'urgence et ne peut être utilisé que par voie orale, ce qui le rend de moins en moins utilisable, sa posologie est de 1000 à 1500mg/j.

\*Les diurétiques :

Ils sont contre indiqués au cours de la pré-éclampsie sévère. La déplétion hydro sodée qu'ils entraînent majore l'hypovolémie. Sauf, en présence d'une urgence hypertensive maternelle associée à une insuffisance rénale ou à une défaillance cardiaque, ou un œdème aigu du poumon.

Le recours à la déplétion hydro sodée par l'administration parentérale de diurétiques peut être indispensable.

\*Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

Ils sont contre-indiqués pendant la grossesse, ils comportent le risque d'entraîner un oligoamnios, une insuffisance rénale chez le nouveau-né, un retard de croissance fœtale.

### **3. la conduite à tenir obstétricale :**

La pré-éclampsie est classée parmi les 1<sup>ère</sup> cause de mortalité, le traitement radical restera la délivrance placentaire.

Mais cette indication diffère d'une situation à une autre tous dépend de :

- o La sévérité de la pré-éclampsie et l'état materno fœtales.
- o L'âge gestationnel.
- o La maturité pulmonaire.

*A- La pré éclampsie sévère :*

Les patientes ayant une pré-éclampsie sévère 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 très importante estimée à 50% avant 28SA et 30% entre 28-32SA. Ceci étant justifié par une morbidité maternelle jugée trop importante.

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.

Toutefois, cette conduite a été mise en question au profit d'une attitude conservatrice, visant à diminuer les extractions fœtales prématurées sans en contrepartie faire augmenter le taux de complications maternelles.

1- La prolongation de la grossesse ou l'attitude conservatrice :

a) 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 dans une maternité niveau III, située dans le même établissement qu'un service de réanimation néonatale, un service de radiologie interventionnelle, un service de chirurgie viscérale, un service de réanimation adulte et un ensemble de laboratoires fonctionnant 24h sur 24.

Cette attitude se justifie pour un terme de gestation inférieur à 34SA et a fortiori inférieur à 32SA. Le bénéfice de la prolongation significative de la grossesse et donc la diminution de la prématurité sévère (inf. à 31-32SA), de la morbidité périnatale et de la durée du séjour en USI néonatale a été démontré et ceci sans augmentation du risque maternel.

b) les critères de sélection :

o avant 24SA, l'interruption de grossesse sera discutée du fait d'une morbi-mortalité néonatale très élevée dépassant 90%.

o entre 24-26SA, chaque situation est à part en fonction de la sévérité de la PE, du pronostic fœtal, de la parité et de l'âge maternel.

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-fœtal. Ces signes correspondent en effet aux contre-indications du Traitement conservateur.

o 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.

o 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.

c) les moyens :

-Le remplissage :

Certaines études rétrospective sont montrés que la perfusion de PFC sous contrôle hémodynamique diminuait le risque de survenue ou l'aggravation d'un retard de croissance intra utérin lors du traitement conservateur.

-Traitement anti- hypertenseur :

Le traitement initial par des vasodilatateurs, doit se faire par voie parentérale, qui doit être maintenu jusqu'à stabilisation de la pression artérielle, soit au moins pendant 24h.

La pression artérielle doit être ramenée progressivement à des chiffres d'environ 150mmhg pour la systolique et 100 mmhg pour la diastolique. Un relais par voie orale pourra ensuite être envisagé avec (l'alphaméthyl dopa, le labétalol, la dihydralazine, la nicardipine ou la nifédipine), en mono ou bithérapie.

-prévention des crises convulsives :

les anti -convulsivants :

En première intention, le diazépam bolus de 0.2-0.4mg/kg IV, à renouveler ou phénobarbital 20mg/kg en perfusion IV lente de 10 minutes. Le relais est pris ensuite par le clonazépan (1 mg/j IV). Le diazépam et le rivotril sont des médicaments bien adaptés à l'arrêt des crises convulsives (surtout de l'éclampsie) ainsi qu'à leur prévention.

En deuxième intention, la phénytoïne (dihydân) peut également être utilisée 10 mg/kg par voie IV dans un premier temps puis à 5mg/kg 2heures après. Un contrôle électrocardiographique est nécessaire du fait de la toxicité cardiaque de ce médicament.

Le sulfate de magnésium :

Des études randomisées ont démontré chez des patientes ayant reçu symptomatiquement le sulfate de Mg la diminution du risque de survenue d'une éclampsie ainsi que la réduction de la mortalité maternelle de 50% sans risque pour le fœtus, la supériorité manifeste du sulfate de Mg par rapport à la phénytoïne dans la prévention primaire a été remarquée même si son mécanisme d'action reste mal connu.

-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 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 Béthamétazone à 24h d'intervalle ou 4 injections de 6mg de dexaméthazone à 12heures d'intervalle. La corticothérapie aurait également un effet bénéfique sur la fonction hépatique et surtout du HELLP syndrome, ainsi que la numération plaquettaire. Toutefois certaines précautions doivent être prises dans certains cas :

\*La prise de la corticothérapie peut causer un OA P, en cas d'HTA mal contrôlées, ou d'oligurie sévère.,

\*Au cas d'une thrombopénie, la corticothérapie doit être prise par voie intra veineuse.

\*La Bethamétazone pourrait diminuer de façon transitoire la réactivité RCF qui pourrait justifier des extractions non justifiées.

## INDICATION D'EXTRACTION FŒTALE

### 1. Indication maternelles

#### a.) arrêt de grossesse immédiat

- Hypertension artérielle sévère non contrôlée
- Eclampsie
- Œdème aigu du poumon
- Hématome retro placentaire
- Thrombopénie  $<50000/mm^3$
- Hématome sous-capsulaire du foie

#### b.) Arrêt de grossesse après corticothérapie pour maturation fœtale

- Oligurie ( $<100\text{ ml}/4\text{h}$ ) persistante malgré un remplissage vasculaire
- Créatininémie supérieure à  $120\text{ mmol/l}$  de novo
- Signes d'imminence d'une éclampsie (céphalées ou troubles visuels persistants)
- Douleur épigastrique persistant

- HELLPs Syndrome évolutif

## **2. Indication fœtales**

- Décélérations prolongées du rythme cardiaque fœtal
- Variabilité à court terme <3ms
- Score de Manning 4 à 2 reprises
- Oligoamnios sévère
- Estimation du poids fœtal <5<sup>e</sup> percentile, au-delà de 32 SA
- Diastole ombilicale artérielle inversée, au-delà de 32SA

## XI.LA SURVEILLANCE

La surveillance de la pré-éclampsie implique une évaluation complète de la santé de la mère et du fœtus afin de détecter rapidement les signes de la pré-éclampsie et d'en minimiser les risques.

Voici une description plus détaillée des éléments clés de la surveillance : Prise de la pression artérielle :

### 1. La mesure régulière de la pression artérielle est essentielle.

Une pression artérielle élevée est l'un des principaux signes de la pré-éclampsie. Tests d'urine :

2. Les tests d'urine, en particulier pour la présence de protéines (protéinurie), sont réalisés lors des visites prénatales pour dépister la pré-éclampsie. La quantité de protéines dans l'urine est un indicateur important.

3. Analyse sanguine : Des analyses de sang peuvent être effectuées pour surveiller la fonction hépatique, le nombre de plaquettes, la créatinine et d'autres paramètres. Des anomalies dans ces résultats peuvent indiquer une pré-éclampsie.

4. Suivi des symptômes : Les femmes enceintes sont encouragées à signaler tout symptôme préoccupant, tels que des maux de tête intenses, une vision trouble, des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements, car ces signes peuvent être liés à la pré-éclampsie.

4.Échographie : Les échographies sont utilisées pour surveiller la croissance du fœtus, le volume de liquide amniotique, le débit sanguin utérin, et d'autres paramètres. Elles aident à évaluer la santé fœtale et à déterminer le moment approprié pour l'accouchement si nécessaire.

5. Cardiotocographie (CTG) : Pour les cas plus graves de pré-éclampsie, des CTG peuvent être effectuées pour surveiller en continu les battements cardiaques du fœtus et les contractions utérines.

6. Examen physique régulier : Les médecins effectuent des examens physiques complets, y compris la mesure de la tension artérielle, la palpation de l'abdomen, et l'écoute des battements cardiaques du fœtus.

7. Surveillance continue en cas de pré-éclampsie grave : En cas de pré-éclampsie sévère, la femme enceinte peut nécessiter une hospitalisation et une surveillance continue pour gérer les complications potentielles.

*La surveillance rigoureuse permet de détecter rapidement les signes de la pré-éclampsie et de prendre des mesures pour minimiser les risques pour la mère et le fœtus. La fréquence des visites de suivi et des tests dépendra de la gravité de la condition et des recommandations médicales. Il est essentiel de suivre attentivement les instructions de votre professionnel de la santé pour assurer une surveillance adéquate.*

## XII. DEPISTAGE PRECOCE ET PREVENTION

Le dépistage de la pré-éclampsie peut être possible par la mesure de différents facteurs biochimiques et obstétriques. La combinaison de ces informations permet l'évaluation d'un risque que la femme enceinte développe une pré-éclampsie au cours de la grossesse encours, permettant ainsi au médecin ou à la sage-femme de prévenir le développement de la maladie.

Le dépistage de la pré-éclampsie se fait au premier trimestre, à au moins 11 semaines de grossesse et moins de 14 semaines. Il comprend une analyse de sang pouvant être réalisée en même temps que le dépistage de la trisomie 21 au 1er trimestre de la grossesse. Le dépistage consiste à mesurer la concentration plasmatique de deux bio marqueurs, les protéines PIGF (Placental Growth Factor) et PAPP-A, et d'associer ces dosages à des données collectées ; la mesure de la pression artérielle moyenne de la patiente, âge maternel, tabac, origine géographique, IMC, antécédents hypertensifs et parité.

L'association de tous ces paramètres permet d'établir un risque prédictif, comme cela est réalisé pour la trisomie 21, avec un taux de détection pouvant aller jusqu'à 96,3 %. Toutefois, il s'agit d'un dépistage et non pas d'un diagnostic. Il est donc important de garder en tête que cela comporte un taux de faux négatifs également, autrement dit des patientes qui ne seront pas détectées.

Chez la femme à risque, l'administration de petites doses d'aspirine pourrait diminuer le risque de survenue d'une pré-éclampsie. Pour que ce type de traitement soit efficace, il doit débuter avant 16 semaines de grossesse, d'où l'importance d'identifier les grossesses à risque suffisamment tôt. Les dernières études ont toutefois montré un gain significatif avec plus de 60 % de patientes affectées en moins lorsque le traitement est correctement suivi.

Le calcium, donné par voie orale à la dose de 1 g par jour, permet de diminuer de près de moitié le risque de pré-éclampsie.

# PARTIE PRATIQUE

## ETUDE ET DISCUSSION DES CAS

Le but de notre étude ;

➤ Décrire le profil :

1- Épidémiologique

2- Les formes cliniques

3- Les complications

- Pré-éclampsie sévère,
- Hématome retro placentaire,
- Eclampsie
- Insuffisance d'organe (i.e.IR)
- HELPPS
- AVC
- Autres

4- Évolution de la pré éclampsies de la réanimation à la maternité de l'EHS de Tlemcen

Méthodes :

- Il s'agit d'une étude rétrospective du 01/01/ 2023 au 30/09/ 2023 portant sur 27 dossiers d'hospitalisation des patientes avec la pré-éclampsie qui ont passées par la réanimation.
- Sur 4,527 cas d'hospitalisation en obstétrique cumulés 68 cas de pré-éclampsie ont été enregistré soit un taux de 1.5%.

LE DIAGNOSTIC DE LA PRE ECLAMPSIE SEVERE EST RETENU SUR :

• PAS  $\geq$  160 mmhg et/ou PAD  $\geq$  110 mm hg avec ou sans œdème avec ou sans protéinurie, servant après la 20ème semaine d'aménorrhée. Et/ou :

• PAS  $\geq$  140 mmhg et/ou PAD  $\geq$  90 mmhg avec un ou plusieurs des signes suivants :

- Douleurs épigastriques, nausées, vomissements.

- Céphalées persistantes, hyper réflectivité ostéo-tendineuse, troubles visuels.

- Protéinurie  $>$  3gr/j.

- Créatinémie  $>$  100 mmol/l

- Oligurie avec diurèse < 20 ml/heure.
- Hémolyse.
- ASAT > trois fois la norme du laboratoire.
- Thrombopénie < 100.000/mm<sup>3</sup>
- Les données cliniques, biologiques, radiologiques, prise en charge thérapeutique et l'évolution, ont été analysés pour chaque cas pendant la période étudiée.
- Chez toutes les patientes on n'a pas pu préciser le niveau d'instruction, ni la profession, faute d'entretien du dossier médical.
- Une fiche d'exploitation a été établie afin de recueillir ces données.
- Les résultats sont exprimés en nombre, moyenne, extrêmes, et en %.

#### LE DIAGNOSTIC DE LHEMATOME RETRO PLACENTAIRE EST RETENU SUR ;

- Les saignements vaginaux soudains et douloureux, souvent associés à des douleurs abdominales intenses.
- La gravité des symptômes peut varier en fonction de la quantité de sang accumulée derrière le placenta. Échographie :
- Une échographie pelvienne est généralement réalisée pour évaluer la position du placenta et détecter la présence d'un hématome derrière le placenta. L'échographie peut également aider à estimer la taille de l'hématome.
- Examen physique : un examen physique pour évaluer la douleur abdominale et la sensibilité utérine.

#### DIAGNOSTIQUE DE LECLAMPSIE RETENU SUR

- Convulsions tonico-cloniques (crises épileptiques) chez une femme enceinte ou après l'accouchement.
- Hypertension artérielle sévère (pression artérielle élevée).
- Protéinurie.
- Maux de tête sévères.
- Vision floue ou autres problèmes visuels.

- Douleurs abdominales supérieures.
- Nausées et vomissements.

#### DIAGNOSTIC DE HELPPS SYNDROME EST RETENU

- Hémolyse (H) : Une rupture prématurée des globules rouges, généralement détectée par des tests sanguins tels que la bilirubine indirecte et la LDH (lactate déshydrogénase).
- Elévation des enzymes hépatiques (EL) : Des taux élevés d'enzymes hépatiques, tels que l'AST (aspartate amino transférase) et l'ALT (alanine aminotransférase), indiquent des dommages au foie.
- Thrombopénie (LP) : Une réduction du nombre de plaquettes dans le sang.
- Le syndrome de HELLPs peut présenter des symptômes tels que douleurs abdominales sévères, nausées, vomissements, maux de tête, et hypertension artérielle.

#### ARGUMENTS EPIDEMIOLOGIQUES :

##### 1. L'identité de la malade :

- Nom & prénom
- Âge de la mère
- Origine :

##### 2. Mode de recrutement : - Admission directe ou référence.

##### 3. Motif de consultation :

##### 4. ATCD gynéco obstétricaux :

- Parité.
- Gésité.
- Déroulement des GR précédentes.
- Avortement.
- MFIU.
- HTA gravidique.
- Prématurité.
- Césarienne.

##### 5. ATCD médicaux :

##### 6. ATCD familiaux :

7. Mode d'accouchement
  - accouchement par voie basse
  - césarienne
8. complications fœtales
9. Complication maternelles

## RESULTATS

### 1. Fréquence

Entre janvier 2023 et septembre 2023 en a eu 4,527 hospitalisations dans l'obstétriques dans le service du maternité EHS Tlemcen. Parmi ces hospitalisations, 68 étaient des pré- éclampsies soit 1,5%.  
27 de ces cas ont compliquées et passée par l'unité anesthésie et réanimation soit 0.6%.

### 2. Profession et niveau d'étude

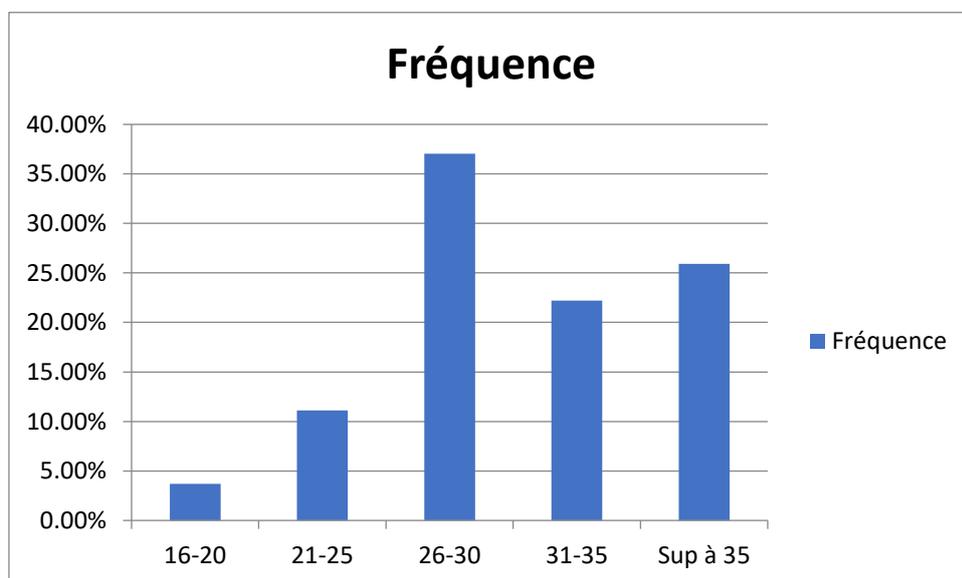
Chez toutes les patientes, ont a pas pus précisé le niveau de profession.

### 3. Age

Age moyen de nos patientes était entre 26-30ans ans avec des extrêmes 19 and et 44ans. Et l'âge la plus touchée et entre 26-30ans.

Age	Nombre de cas	Fréquence
16-20	1	3.7%
21-25	3	11.11%
26-30	10	37.03
31-35	6	22.22%
Sup à 35	7	25.93%
Total	27	100%

Tableau 3 ; Age maternelles

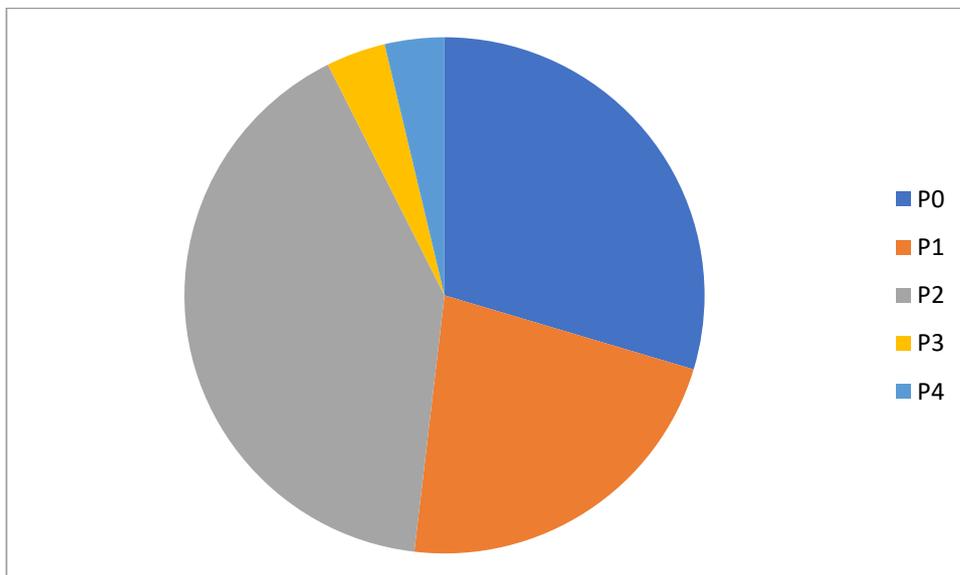


#### 4. Parité

On a constaté que les P2 étaient les plus affectées. Les primipares et les P1 été aussi plus touchées. Les moins touchées étant les P3 et P4.

Parité	Nombre de cas	Pourcentage
P0	8	29.63%
P1	6	22.22%
P2	11	40.74%
P3	1	3.7%
P4	1	3.7%
Total	27	100%

Tableau 4 ; Parité des hospitalisées

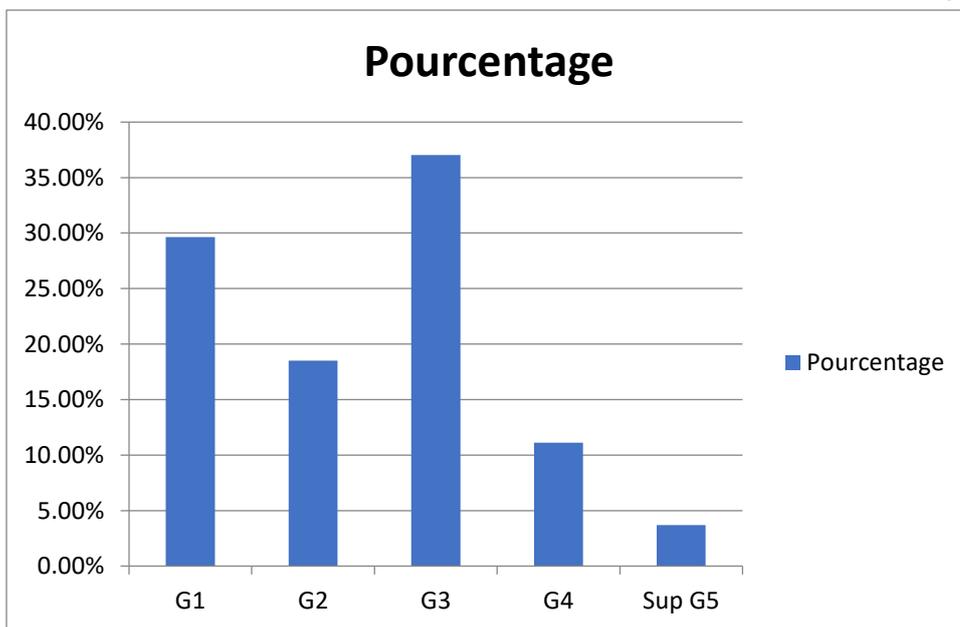


## 5. G3ité.

On a constat3 que les femmes G3 3taient les plus hospitalis3es. Les G1 3taient aussi plus touch3es.

G3ité	Nombre de cas	%
G1	8	29.63%
G2	5	18,51%
G3	10	37,04%
G4	3	11,11%
Sup G5	1	3,7%
TOTAL	27	100%

Tableau 5 : G3ité de patientes

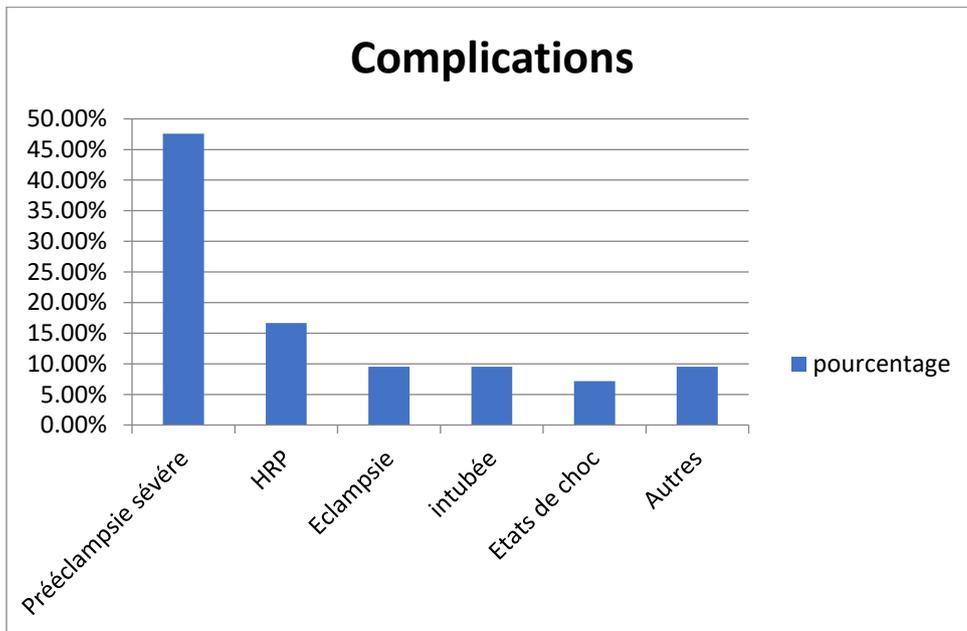


6. Complications  
 a. maternelles

Sur toutes les complications, on a constaté que presque la moitié des femmes avec la prééclampsie hospitalisées en réanimation passe par la prééclampsie sévère.

Complications	nombres	pourcentage
Pré-éclampsie sévère	20	47,6%
HRP	7	16,66%
Eclampsie	4	9,5%
Intubée	4	9,5%
Etats de choc	3	7,14%
Autres	4	9,5%
Total	42	100%

Tableau 6 ; Complications maternelles de la pré-éclampsie

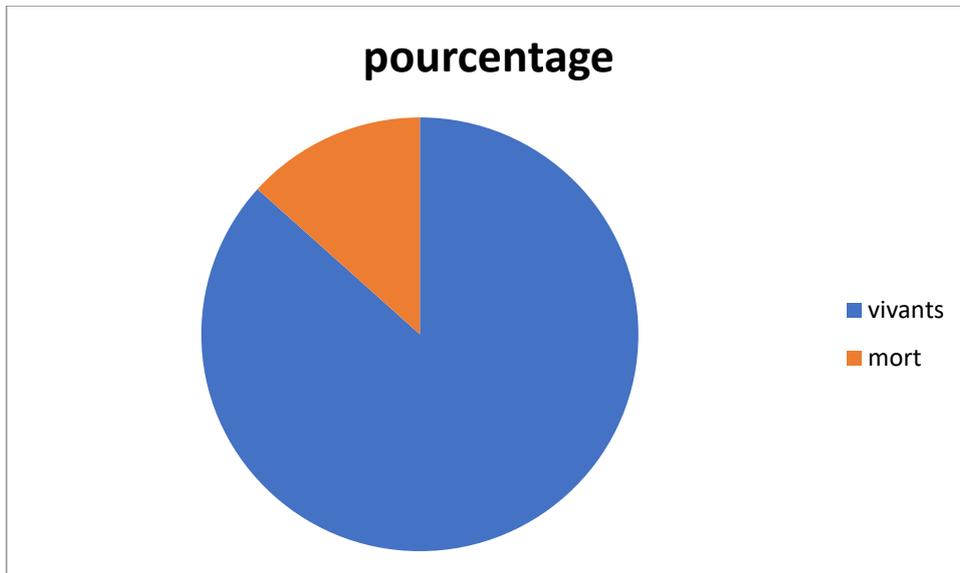


b. fœtales

Sur 15 des accouchements notés dans cette période, 2 été les MIU soit 13,33% de MIU. 13 des accouchements des enfants vivants.

Complications	nombres	pourcentage
Vivants	13	86,66%
Mort	2	13 ,33%
Totales	15	100%

Tableau 7 ; complications fœtales de la pré-éclampsie

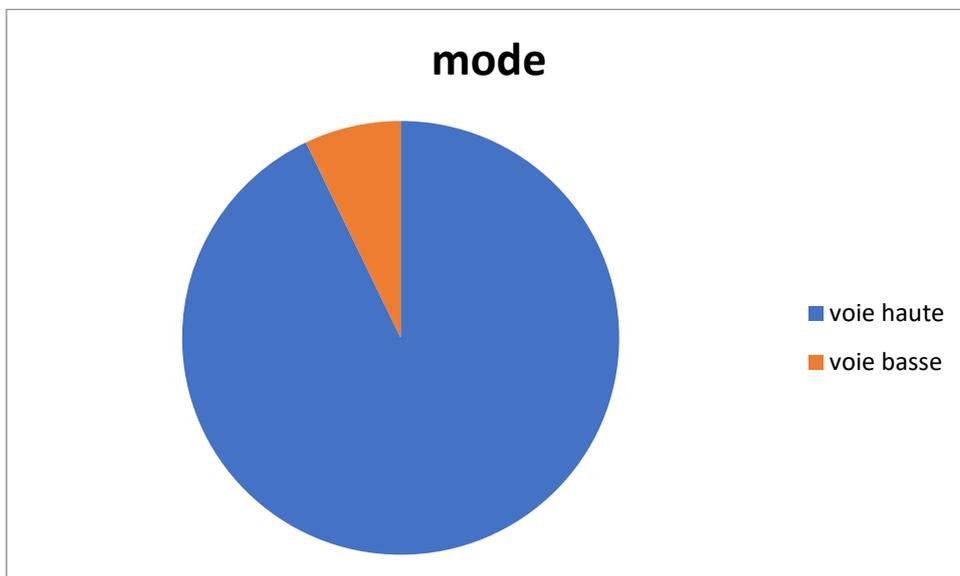


## 7. Voies d'accouchements

Sur les 13 accouchements, 12 étaient par voie haute et une seule par voie basse.

Mode d'accouchement	Nbr de cas	Fréquence
Voie haute	12	92.3%
Voie basse	1	7.7%
Totales	13	100%

Tableau 8 ; Mode d'accouchements



## 8. Evolution maternelles

26 patientes ont bien évoluées et on a noté un décès, soit 3,7% de décès.

## DISCUSSIONS

### 1.Fréquence de la prééclampsie en Afrique

La prééclampsie est un trouble grave de la grossesse caractérisée par une hypertension artérielle et des lésions aux organes, généralement le foie et les reins. Elle peut avoir des conséquences graves pour la mère et le fœtus, et il est important de comprendre sa fréquence en Afrique pour améliorer les soins de santé maternelle.

Fréquence globale en Afrique : La prééclampsie est un problème de santé maternelle majeur en Afrique. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), elle affecte environ 2 à 8 % de toutes les grossesses en Afrique. Les taux varient considérablement d'un pays à l'autre.

Fréquence en Afrique de l'Ouest : En Afrique de l'Ouest, la prééclampsie est fréquente. Le Nigeria, le pays le plus peuplé de la région, connaît des taux élevés de prééclampsie. On estime que 5 à 10 % des grossesses au Nigeria sont touchées par la prééclampsie.

Fréquence en Afrique de l'Est : En Afrique de l'Est, la situation est similaire. L'Éthiopie, par exemple, présente des taux élevés de prééclampsie, affectant environ 7 à 10 % des femmes enceintes.

Fréquence en Afrique australe : Les pays d'Afrique australe connaissent également une incidence significative de la prééclampsie. L'Afrique du Sud rapporte des taux d'incidence de l'ordre de 3 à 7 %.

Et dans la maternité EHS Tlemcen, on a trouvé 1,5% des prééclampsies.

### 2.Facteurs influençant la fréquence de la prééclampsie en Afrique

Plusieurs facteurs contribuent aux différentes fréquences de la prééclampsie en Afrique :

#### A. Génétique :

Des études suggèrent que des facteurs génétiques peuvent augmenter la prédisposition à la prééclampsie. Certaines populations en Afrique peuvent être plus sujettes à ce trouble en raison de leur patrimoine génétique.

- B. Santé maternelle et nutrition : Les niveaux de soins de santé maternelle et de nutrition varient considérablement dans différentes régions d'Afrique. Les femmes qui ont un accès limité à des soins de qualité et à une alimentation adéquate peuvent présenter un risque plus élevé de prééclampsie.
  
- C. Facteurs socio-économiques : Les conditions socio-économiques jouent un rôle important. Les femmes vivant dans la pauvreté, avec un accès limité aux soins de santé, sont plus exposées à la prééclampsie.

La prééclampsie est un problème de santé maternelle sérieux en Afrique, avec des fréquences variant d'un pays à l'autre. La prévention, le suivi précoce et l'accès aux soins de santé de qualité sont essentiels pour réduire l'incidence de ce trouble et améliorer la santé des mères et des bébés en Afrique.

## CONCLUSION

La prééclampsie demeure une condition obstétricale complexe et potentiellement dangereuse qui affecte des millions de femmes enceintes à travers le monde. Bien que de nombreuses avancées aient été réalisées dans la compréhension de cette pathologie, il reste encore de nombreuses questions sans réponse et des défis à relever.

Elle est caractérisée par une hypertension artérielle et des lésions d'organes, peut mettre en danger la vie de la mère et du fœtus.

Les mécanismes exactes de sa déclenchement peut être inconnus, mais des facteurs génétiques, vasculaires et immunologiques aient été identifiés comme des contributeurs. Les chercheurs s'efforcent de mieux comprendre ces mécanismes pour améliorer le dépistage précoce, la prévention et le traitement de la prééclampsie.

La gestion de la prééclampsie repose sur une surveillance étroite de la mère et du fœtus, ainsi que sur l'utilisation de médicaments pour contrôler la pression artérielle et d'autres symptômes. Dans les cas graves, l'accouchement prématuré peut être nécessaire pour prévenir des complications graves. Cependant, cette décision doit être prise avec précaution, car elle comporte également des risques pour les fœtus liés à la prématurité.

La recherche en cours dans le domaine de la prééclampsie est essentielle pour améliorer la prévention, la prise en charge et les résultats pour les mères et les bébés. Il est crucial de développer des outils de dépistage plus précis, d'identifier les marqueurs biologiques spécifiques de la prééclampsie et d'explorer de nouvelles thérapies pour traiter cette condition.

En fin de compte, la prééclampsie reste un défi majeur de la médecine obstétricale et de la santé maternelle. Les efforts continus des chercheurs, des professionnels de la santé et des organismes de santé publique sont nécessaires pour lutter contre cette condition et réduire son impact sur la vie des femmes enceintes et de leurs enfants à naître.

## Bibliographie

1. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Gil S, Tsatsaris V. Placenta humain. EMC -Obstétrique/Gynécologie 2015
2. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies.
3. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation.
4. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in pre-eclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. Hypertension 2013;
5. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1994 ;
6. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. J Soc Gynecol Investig 2004;
7. Zhou Y, Bellingard V, Feng KT, McMaster M, Fisher SJ. Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C. Dev Biol 2003;
8. Reister F, Frank HG, Kingdom JC, Heyl W, Kaufmann P, Rath W, et al. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular
9. Hung TH, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia.
10. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia.
11. Staff AC, Ranheim T, Khoury J, Henriksen T. Increased contents of phospholipids, cholesterol, and lipid peroxides in decidua basalis in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999
12. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011;
13. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science 2005;.

14. Huppertz B, Kingdom J, Caniggia I, Desoye G, Black S, Korr H, et al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta* 2003;
15. Rajakumar A, Cerdeira AS, Rana S, Zsengeller Z, Edmunds L, Jeyabalan A, et al. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Hypertension* 2012;
16. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia
17. Khalil RA, Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;
18. Gaber LW, Spargo BH, Lindheimer MD. Renal pathology in preeclampsia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994;
19. Foster RR, Hole R, Anderson K, Satchell SC, Coward RJ, Mathieson PW, et al. Functional evidence that vascular endothelial growth factor may act as an autocrine factor on human podocytes.
20. V Raphaël. Eclampsie. *EMC médecine d'urgence* 2007.
21. O Collonge. Eclampsie. *Annales Françaises d'Anesthésie Réanimation* 29(2010) : 75-32.
22. Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie. *Recommandations Formalisés d'Experts communes* 2008.
23. Khalid S Khan. WHO analysis of causes of maternal death. A systematic review. *Lancet* 2006,
24. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Conférence nationale des PU-PH en Gynécologie-Obstétrique. : Item 218 : Syndrome pré-éclamptique. In: *Gynécologie Obstétrique*. Issy-les Moulineaux : Masson ; 2006.
25. Édouard D. : Prééclampsie. Éclampsie. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Obstétrique*. 2003.
26. Masson C. : Prévention de l'éclampsie : comparaison du sulfate de magnésium et de la nimodipine. *La Presse Médicale*. 2003 Sept;
27. Trably C, Rudigoz RC, Dubernard G, Huissoud C. : Les troubles biologiques au cours des états pré-éclamptiques : aspects physiopathologiques et cliniques. *RFL – Revue francophone des laboratoires*. 2010 Apr;40(421):43-50.