

**ASPECTS
EPIDEMIOLOGIQUES
DES DESORDRES
HYPERTENSIFS DE LA
GROSSESSE.**

Sommaire

Abréviations et Acronymes.

Partie Théorique

I/ Introduction.	2
II/ Evolution de la pression artérielle pendant la grossesse.	4
III/ Classification des désordres hypertensifs de la grossesse.	5
1. Hypertension gestationnelle.	6
2. Prééclampsie.	6
3. Hypertension chronique.	7
4. Hypertension chronique avec prééclampsie surajoutée.	7
IV/ Facteurs de risque de prééclampsie.	8
1. Les femmes à haut risque de prééclampsie.	8
2. Les femmes à risque modéré de prééclampsie.	8
V/ Physiopathologie de la prééclampsie.	9
1. Défaut d'invasion et de remodelage utérin.	10
2. Souffrance placentaire.	10
3. Lésions endothéliales et inflammation.	11
VI/ Aspects diagnostiques des désordres hypertensifs de la grossesse.	12
1. Hypertension gestationnelle.	13
2. Protéinurie.	14
3. Dysfonction d'organes maternelle.	14
4. Dysfonction utéro-placentaire.	15
5. Tests biologiques et d'imagerie.	15

VII/ Prédiction du risque de prééclampsie au premier trimestre.	19
VIII/ Prévention de la prééclampsie.	21
1. Aspirine.	21
1.a/ Résultats conflictuels des essais randomisés.	21
1.b/ Effet inconsistant de l'aspirine identifié dans les méta-analyses.	22
1.c/ Etude ASPRE.	24
1.d/ Sécurité de l'aspirine durant la grossesse.	25
1.e/ Mécanismes d'action de l'aspirine dans la prévention de la prééclampsie.	27
1.f/ Prévention de la prééclampsie avec l'aspirine dans les grossesses multiples.	28
1.g/ Effets de l'aspirine sur les autres complications de la grossesse et les événements cardiovasculaires.	29
1.h/ Identification des grossesses à haut risque.	32
1.i/ Prescription universelle de l'aspirine.	32
2. Vitamine D.	34
3. Statines.	36
3.a/ Mécanismes d'action.	36
3.b/ Données cliniques et implications.	36
3.c/ Données cliniques et de sécurité.	37
4. Metformine.	38
4.a/ Mécanismes d'action.	38
4.b/ Données cliniques et implications.	38
4.c/ Données de sécurité.	39

5. Esoméprazole.	40
5.a/ Mécanismes d'action.	40
5.b/ Données cliniques et implications.	40
5.c/ Données de sécurité.	41
6. Perspectives.	41
IX/ Impact de la prééclampsie sur le fœtus.	42
1. Complications fœtales.	42
2. Surveillance et diagnostic des complications.	42
X/ Principes du traitement des désordres hypertensifs de la grossesse.	47
1. Hypertension artérielle essentielle chronique.	47
2. Hypertension gestationnelle.	48
3. Prééclampsie.	49
3.a/ En période anténatale.	49
3.b/ En intrapartum.	58
3.c/ En postpartum.	58
3.d/ Place des corticoïdes en anténatal.	59
3.e/ Timing optimal pour l'accouchement.	61
XI/ Désordres hypertensifs de la grossesse et pronostic cardiovasculaire futur.	64
1. Les preuves de l'association entre prééclampsie et risque cardiovasculaire élevé.	64
2. Suivi à court terme.	66
3. Suivi à long terme.	67
4. Importance du « management » durant la première année postpartum. ..	67

5. Prise en charge des femmes avec désordres hypertensifs de la grossesse : au-delà de la période postpartum.	69
XII/ Impacts à long terme des désordres hypertensifs de la grossesse sur l'enfant.	73

Partie Pratique

XIII/ Problématique et justification de l'étude.	78
1. La fréquence des désordres hypertensifs de la grossesse.	78
2. La gravité des désordres hypertensifs de la grossesse.	78
3. Les désordres hypertensifs de la grossesse constituent un facteur de risque cardiovasculaire reconnu à moyen et à long terme pour la mère et pour l'enfant.	79
4. Une recherche scientifique active dans le domaine des désordres hypertensifs de la grossesse.	80
5. La prise en charge des désordres hypertensifs de la grossesse ne semble pas optimale en pratique quotidienne.	81
6. Très peu de publications sur le sujet à l'échelle nationale.	82
XIV/ Objectifs de l'étude.	83
1. Objectif principal.	83
2. Objectifs secondaires.	83
XV/ Méthodologie.	84
1. Type d'étude.	84
2. Population de l'étude.	84
3. Facteurs étudiés.	85
3a/ Hypertension artérielle gestationnelle.	85
3b/ Prééclampsie.	85
3c/ Désordres hypertensifs de la grossesse.	86

3d/ Les facteurs de risque potentiels des désordres hypertensifs de la grossesse.	86
3e/ Les complications maternelles des désordres hypertensifs de la grossesse.	87
3f/ Les complications fœtales.	88
3g/ Les traitements antihypertenseurs prescrits.	89
4. Critères de jugement.	89
4a/ Critère de jugement principal.	89
4b/ Critères de jugement secondaires.	90
5. Nombre de sujets nécessaires.	91
6. Analyse statistique.	93
7. Organisation pratique.	95
XVI/ Collecte des données et variables recueillies.	98
XVII/ Résultats.	102
1/ Principales caractéristiques démographiques de la population.	102
2/ <i>Critère de jugement primaire</i> : Prévalence des désordres hypertensifs de la grossesse.	104
2a/ Niveau de pression artérielle à l'inclusion.	108
2b/ Niveau de protéinurie à l'inclusion.	109
2c/ Age gestationnel à l'inclusion.	109
2d/ Utilisation des médicaments antihypertenseurs.	110
2e/ Utilisation de l'aspirine.	113
3. <i>Premier critère de jugement secondaire</i> : Les facteurs de risque des désordres hypertensifs de la grossesse dans notre population.	115
4. <i>Deuxième critère de jugement secondaire</i> : Incidence des complications materno-fœtales liées aux désordres hypertensifs de la grossesse dans notre population.	119

4.a/ Incidence des complications maternelles.	119
4.b/ Incidence des complications fœtales.	124
5. Troisième critère de jugement secondaire : Devenir des patientes à trois mois postpartum.	128
XVIII/ Discussion.	130
XIX/ Conclusions.	137
Références.	139
Annexes.	163

Abréviations et Acronymes

ACOG	American College of obstetricians and gynecologists
AHA	American heart association
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT	Accident ischémique transitoire
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AMT	Automesure tensionnelle
ARA-2	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ASPRE	Combined multimarker screening and randomized patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention
AVC	Accident vasculaire cérébral
CHIPS	Control of Hypertension in Pregnancy Study
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CLASP	Collaborative Low dose Aspirin Study in Pregnancy
CRP	C reactive protein
CTG	Cardiotocographie
ECG	Electrocardiogramme
ESC	European society of cardiology
FDA	Food and Drug Administration
FDRCV	Facteurs de risque cardiovasculaires
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FMF	Fetal Medicine Foundation
HBPM	Héparines de bas poids moléculaire
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets
HMG-CoA	5-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A

HR	Hazard ratio
HTA	Hypertension artérielle
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
ICA	Insuffisance cardiaque aigue
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de masse corporelle
IQR	Intervalle interquartile
IRA	Insuffisance rénale aigue
IRC	Insuffisance rénale chronique
ISSHP	International Society for The Study of Hypertension in Pregnancy
ISUOG	Société Internationale d'ultrasonographie en obstétrique et gynécologie
MAGPIE	Magnesium Sulphate for Prevention of Eclampsia
MAPA	Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MCV	Maladies cardiovasculaires
MIU	Mort in utéro
MRC	Maladie rénale chronique
NICE	National institute for health and care excellence
NLR	Rapport neutrophils-lymphocytes
NLRP3	Nucleotide-binding oligomerization domain-leucine-rich-repeat, and pyrin domain-containing protein 3)
NO	Nitric oxide
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio

PAD	Pression artérielle diastolique
PAM	Pression artérielle moyenne
PAPP-A	Protéine plasmatique de type A
PAS	Pression artérielle systolique
PBP	Profil biophysique
PE	Prééclampsie
PIGF	Plasma growth factor
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RNA	Ribonucleic Acid
RR	Risque Relatif
SA	Semaines d'aménorrhée
SAPL	Syndrome des anticorps antiphospholipides
SFHTA	Société française d'hypertension artérielle
sFlt-1	Forme soluble du récepteur du VEGF
SNS	Système nerveux sympathique
SOGC	Société d'obstétrique et de gynécologie canadienne
SOMANZ	Society of obstetric medicine Australia and new Zealand
SRAA	Système Rénine Angiotensine Aldostérone
TGF- β	Transforming growth factor- β
TNF- α	Tumor necrosis factor-alpha
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLA	Volume du liquide amniotique
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

PARTIE
THEORIQUE

I/ Introduction

Les désordres hypertensifs de la grossesse affectent jusqu'à 10 à 15% des grossesses dans le monde [1], et sont définis par l'apparition d'une hypertension artérielle (HTA), c'est-à-dire une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg, après 20 semaines d'aménorrhée (SA) par l'ISSHP [2]. Cette définition générale inclut l'hypertension chronique, l'hypertension gestationnelle et la prééclampsie (PE), cette dernière pouvant être de novo ou surajoutée à une hypertension chronique. Ces désordres hypertensifs peuvent impacter de façon péjorative et significative la santé maternelle et fœtale dans l'immédiat et à long terme. Ceci inclut pour la mère, un risque de développer une HTA chronique à long terme multiplié par 2 à 4, un doublement du risque de décès et d'événements cardiovasculaires majeurs et un risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) multiplié par 1,5 [3]. Pour le fœtus, il s'agit d'une part, des risques anténataux de retard de croissance intra-utérin (RCIU), d'accouchement prématuré (souvent iatrogène), d'oligohydramnios, de décollement placentaire, de détresse fœtale et de mort fœtale in utéro (MIU) [4-6]. D'autre part, on dispose actuellement de preuves scientifiques de plus en plus croissantes, indiquant que l'exposition in utéro aux désordres hypertensifs de la grossesse pourrait être un facteur de risque indépendant de développement de complications cardiovasculaires à long terme chez l'enfant, telles qu'une HTA précoce, une cardiopathie ischémique ou un AVC [7].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [8], près d'un dixième des décès maternels sont associés à des désordres hypertensifs de la grossesse en Afrique et en Asie, ce chiffre s'élève à 25% en Amérique Latine. Cependant, la majorité des décès en rapport avec ces désordres seraient évitables si les femmes qui en sont atteintes

reçoivent en temps utile des soins efficaces et une surveillance adéquate fondés sur des données factuelles.

La physiopathologie de la PE est actuellement beaucoup mieux comprise, du moins en ce qui concerne son versant maternel. Schématiquement, il s'agit d'un désordre endothélial systémique lié à la sécrétion par le placenta de quantités excessives de facteurs antiangiogéniques telles que la forme soluble du récepteur du VEGF qui viennent capturer dans le sang maternel le VEGF et le TGF β et empêcher leurs effets biologiques sur l'endothélium maternel, lequel exprime à sa membrane des récepteurs de même type mais eux biologiquement actifs car reliés à une signalisation intracytoplasmique. Le mécanisme par lequel le placenta produit et libère autant de facteurs antiangiogéniques reste inconnu, mais il semble que ce soit une réponse à un défaut de vascularisation, et donc à une ischémie, placentaire [9].

Dans l'état actuel des connaissances, les modalités thérapeutiques sont essentiellement de nature symptomatique, et finalement, seule l'interruption de la grossesse permet d'éviter l'évolution fatale des formes graves. Les médicaments antihypertenseurs n'ont d'autre objectif que de réduire le risque de voir se développer une HTA sévère et de donner un peu de temps, chaque fois que la maturité fœtale est jugée insuffisante, c'est-à-dire lorsque la PE se développe avant la 34^e SA [10].

L'effet bénéfique et prophylactique de l'aspirine à faibles doses prescrite avant 16 SA pour prévenir la PE a fait l'objet de nombreuses études cliniques dont les résultats sont contradictoires et il a fallu plusieurs méta-analyses pour le confirmer [11]. Elle est actuellement prescrite pour les femmes dites à « haut » risque de PE.

Enfin, la combinaison d'outils cliniques (facteurs de risque maternels de PE, pression artérielle moyenne « PAM »), biologiques (ratio sérique sFlt-1/PlGF) et

biophysiques (index de pulsatilité au doppler des artères utérines) pour dépister au 1^{er} trimestre de la grossesse (11-13 SA) les femmes à haut risque d'éclampsie, semble être une solution prometteuse pour limiter la morbi-mortalité liée à cette pathologie et les couts de prise en charge qui en découlent [12].

II/ Evolution de la pression artérielle pendant la grossesse normale

Dans une grossesse normale, les changements physiologiques du système cardiovasculaire sont importants. Avant huit semaines d'aménorrhée, le débit a déjà augmenté de 20%. La vasodilatation périphérique est augmentée et cette augmentation est médiée par des facteurs dépendants de l'endothélium vasculaire, incluant la synthèse de l'oxyde nitrique, une régulation à la hausse par l'œstradiol et éventuellement en faisant intervenir les prostaglandines vasodilatatrices

Cette vasodilatation périphérique entraîne une baisse de 25 à 30% des résistances vasculaires systémiques, et pour compenser cela, le débit cardiaque augmente d'environ 40% pendant toute la grossesse, ce qui se traduit par une augmentation du volume d'éjection systolique et de la fréquence cardiaque. Le volume d'éjection systolique diminue vers le terme mais l'augmentation de la fréquence cardiaque maternelle entre 10 et 20 bpm est maintenue, soutenant ainsi l'augmentation du débit cardiaque.

La baisse du remplissage artériel pendant la grossesse conduit à la stimulation des barorécepteurs artériels, activant le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système nerveux sympathique et entraînant la libération de l'hormone antidiurétique. Ces changements entraînent une rétention de sodium et d'eau et créent un état

hypervolémique et hypo-osmolaire caractéristique de la grossesse. Le volume extracellulaire augmente de 30 à 50 % et le volume plasmatique de 30 à 40%, ce qui joue un rôle essentiel dans le maintien du volume sanguin circulant, de la tension artérielle et de la perfusion utéro-placentaire pendant la grossesse.

Chez la femme enceinte en bonne santé, les pressions artérielles systolique et diastolique commencent à diminuer au cours du premier trimestre, elles continuent à régresser jusqu'à la moitié de la grossesse (une moyenne de 5 à 10 mm Hg pour PAS et de 10 à 15 mm Hg pour PAD) puis reprennent progressivement les niveaux de référence, avant la grossesse, à la fin du 9ème mois.

La pression artérielle augmente pendant la journée et diminue pendant la nuit pour chaque trimestre de la grossesse avec une diminution nocturne moyenne de la PAM de 15%.

III/ Classification des désordres hypertensifs de la grossesse

Au cours de la grossesse, l'HTA est définie par une PAS ≥ 140 mmHg et/ou une PAD ≥ 90 mmHg. L'hypertension est dite légère à modérée si la PAS est comprise entre 140 et 159 mmHg et /ou la PAD est comprise entre 90 et 109 mmHg, et sévère si la PAS ≥ 160 mmHg et/ou la PAD ≥ 110 mmHg [13].

Les désordres hypertensifs de la grossesse sont classés en 4 catégories [13] :

1. Hypertension gestationnelle

C'est une hypertension de novo, apparaissant après 20 SA, sans élévation pathologique de la protéinurie et sans anomalies biologiques qu'elles soient biochimiques ou hématologiques. Elle n'est habituellement pas accompagnée de RCIU.

Le pronostic des grossesses compliquées d'hypertension gestationnelle est normalement bon, bien qu'environ 25% des femmes avec hypertension gestationnelle, particulièrement celles qui se présentent avant 34 SA, vont progresser vers la PE et auront un pronostic plus défavorable.

2. Prééclampsie

Elle est définie par une hypertension de novo, apparaissant après 20 SA, associée à une protéinurie et/ou une dysfonction aiguë d'organe : insuffisance rénale aiguë (IRA), dysfonction hépatique, signes neurologiques, œdème pulmonaire, hémolyse, thrombopénie, ou RCIU.

La protéinurie n'est pas actuellement obligatoire pour le diagnostic de PE.

Classiquement, on parle de PE précoce avant 34 SA, de PE préterme avant 37 SA et de PE à terme au-delà. La PE précoce est la plus préoccupante parce qu'elle nécessite une prise en charge obstétricale et pédiatrique plus lourde. La PE est dite sévère lorsqu'elle est associée à une HTA sévère ($PAS \geq 160$ mmHg et/ou $PAD \geq 110$ mmHg) ou à des signes cliniques témoignant d'une dysfonction d'organes : une oligurie < 500 ml/24 heures ou une créatininémie > 135 μ mol/l ou une protéinurie > 3 g/24 heures ; un œdème aigu du poumon ; une douleur épigastrique en barre persistante ; un HELLP syndrome (hémolyse intravasculaire, cytolysé hépatique,

thrombopénie); des signes neurologiques persistants (troubles visuels, céphalées, reflexes ostéo-tendineux vifs et polycinétiques, éclampsie) ; hématome rétroplacentaire.

Cependant, la PE peut se détériorer rapidement et de façon imprévisible pour devenir une menace sérieuse aussi bien pour la mère que pour le fœtus, expliquant que les experts de l'ACOG déconseillent de classer la PE en modérée ou sévère, et de parler plutôt de PE avec ou sans manifestations sévères.

La PE est responsable chaque année de plus de 70 000 décès maternels et de plus de 500 000 décès fœtaux ou néonataux.

Le HELLP syndrome est une manifestation sévère de la PE et ne constitue pas une entité à part.

3. Hypertension chronique

C'est une hypertension préexistante à la grossesse ou constatée avant 20 SA.

Elle est associée à un mauvais pronostic maternel et fœtal. Elle nécessite un contrôle optimal de la pression artérielle (110-140/85 mmHg), un monitoring de la croissance fœtale et la surveillance de l'apparition éventuelle d'une PE ; ceci peut se faire en ambulatoire.

4. Hypertension chronique avec PE surajoutée

C'est une hypertension chronique avec une augmentation brutale des chiffres tensionnels qui étaient précédemment bien contrôlés, l'apparition de novo d'une protéinurie et/ou d'une dysfonction aiguë d'organes.

IV/ Facteurs de risque de prééclampsie

Les recommandations du NICE de 2019 [3] distinguent :

1. Les femmes à haut risque de PE :

- Antécédents de PE ou d'hypertension gestationnelle (le risque de PE est multiplié par 7 en de PE dans les grossesses précédentes)
- Maladie rénale chronique
- Maladies auto-immunes [RR 9.72 ; IC95% : 4.34-21.75]
- Diabète sucré [RR 3.56 ; IC95% : 2.54-4.99]
- HTA chronique

2. Les femmes à risque modéré de PE :

- Nulliparité [RR 2.91 ; IC95% : 1.28-6.61]
- Age \geq 40 ans
- IMC \geq 35 kg/m²[RR 1.96 ; IC95% : 1.34-2.87]
- Histoire familiale de PE (chez la mère ou les sœurs) [RR 2.90 ; IC95% :1.70-4.93].
- Grossesse multiple [RR 2.93 ; IC95% : 2.04-4.21]
- Intervalle entre les grossesses supérieur à 10 ans.

Ces facteurs de risque sont issus d'une large méta-analyse de grandes études de cohorte, incluant plus de 25 millions de grossesses issues de 92 études [14]. La présence

d'un facteur de risque élevé ou de 2 facteurs de risque modéré ou plus est utilisée pour guider la prescription d'aspirine à titre prophylactique, qui est efficace pour réduire le risque de PE si elle est administrée avant 16 SA [15,16].

Il existe d'autres facteurs de risque cliniques additionnels qui augmentent significativement le risque de PE : élévation de la PAM avant 15 SA [17] ; syndrome des ovaires polykystiques [18] ; syndromes d'apnée du sommeil [19] ; infections diverses telles que la maladie périodontale, les infections urinaires et les infections à *Helicobacter pylori* [20] ; concernant l'histoire obstétricale, les hémorragies génitales de plus de 5 jours durant la grossesse augmentent le risque de PE [17], le don d'ovocytes augmente également le risque de PE comparativement à la fécondation in vitro sans don d'ovocytes ou à la conception naturelle [21].

V/ Physiopathologie de la prééclampsie

La grossesse normale résulte d'un état de tolérance physiologique de l'endothélium maternel vis-à-vis du trophoblaste. Lors de la nidation, le trophoblaste acquiert un phénotype invasif avec l'expression de typages HLA C monomorphe classique, HLA E et G spécifiques du placenta, lui permettant de coloniser l'endomètre puis l'endothélium vasculaire maternel entre 16 et 22 SA. La colonisation cytotrophoblastique des artères spiralées du myomètre entraîne de profondes modifications de la structure histologique de ces artères : désendothélialisation, disparition des cellules musculaires lisses et des fibres élastiques de la média, puis réendothélialisation (pseudo-vasculogénèse). Ceci est un processus complexe impliquant apoptose, dédifférenciation des cellules musculaires lisses et dégradation de la matrice extracellulaire. Les artères utérines « musculaires » acquièrent des propriétés

élastiques, une large capacitance permettant une perfusion placentaire adéquate, et deviennent alors les artères utéroplacentaires.

Schématiquement, 03 grandes phases peuvent être individualisées dans la physiopathologie de la PE : défaut d'invasion et de remodelage utérin ; souffrance placentaire ; et lésions endothéliales maternelles et inflammation responsables des manifestations cliniques et biologiques de la PE.

1. Défaut d'invasion et de remodelage utérin : Normalement, les cellules du cytotrophoblaste colonisent dans un premier temps le segment décidual des artères spiralées, puis dans une seconde vague la portion myométriale des artères. Ce processus entraîne une perte de la média musculaire des vaisseaux qui deviennent larges, peu résistifs, permettant d'augmenter le débit artériel.

Le cytotrophoblaste n'infiltré pas la portion myométriale des artères spiralées chez les femmes avec PE [22]. Les vaisseaux restent résistifs, de petit calibre, avec possibilité de vasoconstriction, aboutissant à une hypoperfusion placentaire avec hypoxie [23].

Cette première phase de PE survient avant l'apparition des manifestations cliniques de la maladie. Il n'est pas clairement établi pourquoi ne se produit pas un développement normal de la circulation utéro-placentaire chez les femmes avec PE, mais des facteurs vasculaires, immunologiques et génétiques ont été impliqués.

2. Souffrance placentaire : la placentation anormale et l'hypoxie placentaire qui s'en suit sont à l'origine d'un stress oxydant et d'une dysfonction des cellules endothéliales des artères spiralées maternelles. Le placenta hypoxique libère des quantités excessives de facteurs dits antiangiogéniques comme la forme soluble

(appelée sFlt-1) du récepteur de type 1 du VEGF, et la forme soluble de l'endogline (sEng), un récepteur archaïque du TGF β , dont les concentrations dans le sang maternel sont incomparablement plus élevées que celles observées au cours d'une grossesse normale ; cette augmentation survient des semaines avant le début des symptômes cliniques [24]. A l'opposé, les concentrations des facteurs proangiogéniques comme le PlGF et le VEGF sont diminuées [25]. Par ailleurs, il a été également décrit le passage de débris placentaires dans la circulation maternelle comme des microparticules contenant des médiateurs pro-inflammatoires, des fragments d'ADN, des lipides oxydés et des radicaux libres [26].

3. Lésions endothéliales et inflammation : Il est très probable qu'il y ait une relation de cause à effet entre les taux excessifs de facteurs antiangiogéniques circulants et les symptômes de la mère. Ainsi, dans leur forme soluble, sFlt-1 et sEng se lient respectivement au VEGF et TGF β maternels et empêchent leur effet biologique sur l'endothélium maternel, lequel exprime à sa membrane des récepteurs de même type mais eux biologiquement actifs car reliés à une signalisation intracytoplasmique. Ces facteurs antiangiogéniques contrecarrent donc les effets des facteurs angiogéniques qui jouent un rôle clé dans le maintien de l'intégrité et d'une fonction endothéliale normale [25].

L'endothélium vasculaire possède plusieurs fonctions comme le contrôle du tonus vasculaire via la libération de NO, l'activité anti-agrégante plaquettaire et l'activité fibrinolytique. Il tapisse l'ensemble du système circulatoire, et donc la dysfonction endothéliale généralisée induite par ces facteurs antiangiogéniques est responsable d'une atteinte systémique touchant plusieurs organes. A titre d'exemple, la protéinurie est liée à des lésions de l'endothélium glomérulaire, les manifestations neurologiques à des lésions de l'endothélium cérébral et la dysfonction hépatique à des

lésions de l'endothélium des petits vaisseaux causant une hémolyse et des dépôts de fibrine. Par ailleurs, les débris placentaires largués dans la circulation maternelle ont été impliqués dans la libération de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-6 qui sont d'importants médiateurs de l'activation des cellules endothéliales dans la PE [26].

En résumé, la PE est une dysfonction endothéliale maternelle généralisée qui prend son origine dans le placenta. Le primum movens associe un défaut d'invasion trophoblastique durant la placentation et une altération du remodelage des artères utérines. Il en découle une hypoxie placentaire avec un relargage excessif dans la circulation maternelle de facteurs antiangiogéniques à l'origine d'une dysfonction endothéliale généralisée responsable d'une HTA et d'une atteinte multiviscérale touchant en particulier le rein, le foie et le cerveau.

VI/ Aspects Diagnostiques des désordres hypertensifs de la grossesse

Le diagnostic de PE est posé devant l'association d'une hypertension gestationnelle à une protéinurie et/ou une dysfonction aiguë d'organes maternels (rénal, hépatique, neurologique ou hématologique) et/ou une dysfonction utéro-placentaire après 20 SA [2]. Il est important de noter que la PE peut se développer durant la grossesse ou parfois dans le postpartum immédiat. La PE surajoutée peut également être diagnostiquée chez les femmes avec hypertension chronique qui développent une protéinurie récente, une dysfonction d'organes ou une dysfonction utéro-placentaire compatibles avec une PE. L'éclampsie est définie par la survenue de convulsions dans le contexte de PE.

1. Hypertension gestationnelle

Pour confirmer la présence d'une hypertension, la pression artérielle (PA) doit être mesurée à au moins 2 occasions séparées de 4 heures, avec une taille de brassard appropriée et un appareil validé pour être utilisé chez la femme avec PE [2,27].

Les seuils de pression artérielle retenus en consultation pour poser le diagnostic d'hypertension gestationnelle sont identiques à ceux utilisés pour retenir le diagnostic d'HTA chronique, à savoir une PAS \geq 140 mmHg et/ou une PAD \geq 90 mmHg. L'hypertension est dite légère à modérée si la PAS est comprise entre 140 et 159 mmHg et/ou la PAD entre 90 et 109 mmHg [2, 13, 15].

Pour les femmes à haut risque, il est recommandé de mesurer fréquemment la PA dans les cliniques de consultation anténatale, mais la fréquence exacte des mesures n'est pas précisée. Des études récentes ont montré l'intérêt pour les femmes enceintes de monitorer elles-mêmes leur PA à domicile pour améliorer la détection d'une hypertension gestationnelle, en particulier chez les femmes à haut risque ; ceci apparaît faisable, acceptable par les femmes enceintes, pourrait réduire le nombre de consultations anténatales, et être efficace pour détecter l'hypertension gestationnelle et éliminer une hypertension blouse blanche [28-30].

La SFHTA recommande de mesurer la pression artérielle en position assise, en milieu médical, après au moins 5 minutes de repos, en utilisant un appareil électronique huméral homologué [31]. En cas d'HTA légère à modérée dépistée en consultation, l'HTA doit être confirmée par des mesures en dehors du cabinet médical (Automesure selon « la règle des 3 » à savoir 3 mesures le matin à 2 minutes d'intervalle, 3 mesures le soir à 2 minutes d'intervalle, 3 jours de suite ; ou moyenne diurne de la MAPA des

24 heures) afin d'éliminer un effet blouse blanche ; Une PAS \geq 135 mmHg et/ou une PAD \geq 85 mmHg en dehors du cabinet médical est considérée comme pathologique.

2. Protéinurie

Il est recommandé de rechercher une protéinurie au moins une fois chez toute femme enceinte. Le screening initial fait appel à la bandelette urinaire avec si possible une lecture automatique ou à défaut visuelle [32].

Un résultat supérieur ou égal à 1 + nécessite une confirmation au laboratoire. Le recueil urinaire des 24 heures était considéré comme le gold standard pour confirmer une protéinurie qui est pathologique si elle est \geq 300 mg/24 heures ; mais cette méthode a de nombreux inconvénients : elle est chronophage, nécessite une réfrigération, le recueil est souvent incomplet et est souvent peu utilisé à l'hôpital.

Actuellement, il est recommandé d'utiliser le rapport albuminurie/créatininurie ou le rapport protéinurie/créatininurie sur un échantillon urinaire matinal « spot urine » pour quantifier la protéinurie. Un rapport Protéinurie/Créatininurie \geq 30 mg/mmol (ou \geq 300 mg/g) ou un ratio Albuminurie/Créatininurie \geq 8 mg/mmol sont corrélés de façon significative à la protéinurie telle que détectée par le recueil urinaire des 24 heures [33,34].

3. Dysfonction d'organes maternelle

Il peut s'agir de :

- Complications rénales : insuffisance rénale aigue ou « Acute Kidney Injury » des Anglo saxons (créatinine \geq 90 μ mol/l).

- Complications hépatiques : élévation des transaminases, avec ou sans douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit.
- Complications neurologiques : éclampsie, cécité, scotomes visuels sévères persistants, AVC.
- Complications hématologiques : thrombopénie ($< 150\ 000/\text{mm}^3$), CIVD, hémolyse.

4. Dysfonction utéro-placentaire

Il peut s'agir d'un RCIU ou d'anomalies du spectre doppler de l'artère ombilicale.

5. Tests biologiques et d'imagerie

Devant une hypertension gestationnelle, il est recommandé de pratiquer le bilan biologique suivant : hémoglobine, taux de plaquettes, créatininémie, enzymes hépatiques et uricémie pour rechercher une dysfonction d'organes maternelle et poser le diagnostic de PE [2].

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines, obtenu sous l'action de la xanthine oxydase. Il joue un rôle central dans le piégeage des radicaux libres. Il présente à la fois des propriétés pro-oxydantes et anti-oxydantes. Pendant la grossesse normale, la concentration sérique d'urate est significativement diminuée en raison de l'expansion du volume plasmatique, tandis que sa clairance est amplifiée par l'augmentation du débit de filtration glomérulaire et par l'effet uricosurique des œstrogènes. D'autres part, la prééclampsie est considérée comme un état d'hyperuricémie, principalement en raison d'une augmentation de la réabsorption

tubulaire de l'urate, stimulée par la présence d'une hypovolémie relative et par l'action de l'angiotensine II [35]. L'excrétion de l'acide urique est également réduite en raison de la concurrence de l'acide lactique au niveau du tubule proximal, alors que sa production est magnifiée par l'augmentation du turnover trophoblastique. Par ailleurs, il a été suggéré que l'acide urique pouvait jouer un rôle dans la progression de la maladie, car sa concentration élevée peut inhiber la production de l'oxyde nitrique, conduisant à une invasion trophoblastique inadéquate et à une dysfonction endothéliale. L'acide urique, dans ses formes soluble et cristallisée, a également été suggéré pour être capable d'activer le NLRP3 inflammasome, ce qui entraîne une surexpression des cytokines pro-inflammatoires, en particulier de l'interleukine-1 β [36]. Ainsi, la concentration d'acide urique sérique a été proposée comme biomarqueur de l'éclampsie par plusieurs études observationnelles, bien qu'aucun consensus n'existe sur le point de savoir si ses altérations précèdent l'apparition de la maladie et pour prédire les issues gestationnelles et néonatales. La méta-analyse d'Ioannis Bellos et al [37] a réuni toutes les publications sur le sujet pour élucider le rôle pronostique de l'acide urique dans la maladie. Pour y parvenir, elle a analysé 196 études, comprenant 39540 femmes et a comparé les taux d'acide urique sériques parmi les prééclampsiques et les femmes enceintes en bonne santé au cours des différents trimestres. La prééclampsie est associée à des taux d'acide urique significativement plus élevés au cours du 1^{er} trimestre (différence moyenne [DM] :0.21mg/dl, intervalle de confiance à 95% [IC] :0.06-0.35), 2^e trimestre (DM : 1,41 mg/dl, IC à 95% :0.78-2.05) et du 3^e trimestre (DM : 2.26mg/dl, IC à 95% :2.12-2.4). Un taux d'acide urique plus élevé a été estimé pour la prééclampsie sévère, l'éclampsie et le HELLP syndrome. La sensibilité de la prédiction de l'issue périnatale défavorable variait de 67% à 82.7% et la spécificité de 47% à 70.7%. En conclusion, les niveaux d'acide urique sont augmentés dans la

prééclampsie et peuvent être utilisés pour prédire la gravité de la maladie et ses complications. Cependant d'autres études prospectives sont nécessaires pour déterminer les populations qui semblent présenter les différences les plus marquantes et de plus, l'acide urique devrait être évalué en analyse multivariée en conjonction avec d'autres biomarqueurs, afin de construire un algorithme d'efficacité prédictive optimale.

Les dernières recommandations du NICE ont également implémenté l'utilisation du PIGF et du ratio sFlt-1/PIGF pour le diagnostic de la PE dans certaines circonstances [3]. Pour rappel, il est clairement établi actuellement que les femmes avec PE ont des taux circulants élevés de sFlt-1 et des taux bas de PIGF, et ceci avant même le début des symptômes de la maladie. sFlt-1 est une protéine antiangiogénique qui agit comme un antagoniste des protéines angiogéniques PIGF et VEGF, conduisant à une vasoconstriction et à une dysfonction endothéliale.

Des taux bas de PIGF ont une excellente sensibilité et valeur prédictive négative pour le diagnostic de PE nécessitant l'accouchement dans les 14 jours [38]. K.E Duhig et al, ont montré dans un large essai randomisé, multicentrique et pragmatique que les femmes enceintes ayant bénéficié du dosage de PIGF avaient eu le diagnostic de PE plus précocement, avec une réduction significative des complications maternelles mais sans influence sur le pronostic fœtal [39]. Un autre large essai, observationnel multicentrique et prospectif, ayant inclus 1273 patientes, l'étude PROGNOSIS, a démontré qu'un ratio sFlt-1/PIGF ≤ 38 permettait d'exclure le diagnostic de PE dans les 7 jours suivant le prélèvement avec une excellente valeur prédictive négative (VPN) (99.3%) et qui restait bonne jusqu'à 4 semaines ; cependant, la valeur prédictive positive (VPP) d'un ratio > 38 pour la survenue d'une PE dans les 4 semaines est modeste de l'ordre de 36.7%. Cette étude a posé les bases d'une nouvelle prise en charge du risque de PE qui intègre l'utilisation du ratio sFlt-1/PIGF, mais elle présente

quelques limites telles que l'applicabilité à une fenêtre d'âge gestationnel de 24 à 37 SA, la présélection des patientes concernées puisque celles incluses devaient avoir une suspicion de PE, et la non prise en compte de la cinétique du ratio sFlt-1/PIGF [40]. Rana. S et al, ont été les premiers à montrer qu'un ratio sFlt-1/PIGF > 85 chez les femmes suspectes de PE prédisait la survenue de complications materno-fœtales dans les 2 semaines qui suivaient, en particulier avant 34 SA [41] ; cependant, une revue systématique récente a remis en cause la capacité du ratio sFlt-1/PIGF seul à prédire les complications de la PE et propose plutôt une approche multiparamétrique [42].

Ainsi, le NICE [3] recommande l'utilisation du PIGF ou du ratio sFlt-1/PIGF pour exclure le diagnostic de PE (rule-out) chez les femmes enceintes entre 20 et 34+6 SA présentant des signes d'appel (suspicion de PE), mais ces dosages ne sont pas actuellement recommandés pour confirmer le diagnostic de PE (rule-in).

Les femmes suspectes de PE font l'objet d'un suivi materno-fœtal rapproché et sont souvent hospitalisées. Plusieurs études médico-économiques ont évalué l'impact de la mesure du ratio sFlt-1/PIGF sur le coût de cette prise en charge et ont montré que ce ratio réduisait significativement les coûts en diminuant les hospitalisations inutiles [43].

La dysfonction utéro-placentaire est évaluée par échographie : étude de la croissance fœtale, analyse du flux doppler de l'artère ombilicale, mesure du ratio cérébro-placentaire pour évaluer la redistribution du flux dans le placenta insuffisant [3].

VII/ Prédiction du risque de prééclampsie au premier trimestre

Actuellement, l'aspirine à faibles doses prescrite avant 16 SA est le seul traitement disposant de preuves solides supportant son utilisation pour réduire le risque de PE. Comme il ne semble pas raisonnable de traiter toutes les femmes enceintes par aspirine du fait d'une incidence faible de la maladie en population générale, la question de cibler les patientes à haut risque susceptibles de recevoir l'aspirine a rapidement émergé ainsi que la recherche d'outils de dépistage de la PE au premier trimestre.

L'approche actuellement recommandée pour identifier les patientes à risque de PE repose sur l'appréciation des caractéristiques cliniques maternelles et des données d'anamnèse [2, 3, 13].

La FMF a récemment montré que cette approche n'identifie que 40% des PE préterme pour un taux de faux positifs de 10% et ne quantifie pas le risque individuel de PE [12]. Elle a donc proposé une approche alternative basée sur le théorème de Bayes et le calcul d'un risque de PE à partir d'une combinaison de données cliniques, biophysiques et biochimiques en se basant sur les données d'études épidémiologiques et cliniques. Elle a identifié les éléments à combiner pour réaliser ce dépistage entre 11 et 13 SA : caractéristiques démographiques maternelles et données d'anamnèse : IMC, origine géographique, tabac ; PAM ; index de pulsatilité (IP) au doppler des artères utérines ; concentrations sériques de PAPP-A et de PlGF. Trois études multicentriques, prospectives, européennes incluant plus de 61 000 grossesses uniques, dont 1770 PE soit 2.9%, ont été conduites pour évaluer les performances de ce dépistage. Dans les grossesses avec PE, les valeurs de la PAM et de l'index de pulsatilité sont augmentées,

alors que celles de la PAPP-A et de PIGF sont diminuées avec une ampleur d'autant plus importante que la PE est précoce.

Les paramètres les plus utiles pour ajuster le risque à priori de PE sont la PAM, l'index de pulsatilité et le PIGF. Toutes grossesses confondues, ce dépistage triple-test entre 11 et 13 SA, appelé aussi algorithme FMF, prédit 90% des PE précoces et 75% des PE préterme, avec un taux de faux positifs de 10%. De façon intéressante, l'essai ASPRE [44] a montré que le traitement par aspirine 150 mg/j le soir, de 11-14 SA à 36 SA, des grossesses dépistées par ce triple test réduisait de 90% le risque de PE très précoce (< 32 SA), de 80% celui de PE précoce (< 34 SA) et de 60% celui de PE préterme (< 37 SA). Une analyse secondaire de l'étude a montré que ce traitement réduisait la durée du séjour des nouveau-nés en soins intensifs de 70% essentiellement par la diminution des PE très précoces [45]. Le traitement n'est cependant pas efficace pour les PE à terme et les patientes présentant une hypertension chronique.

Sur la base de ces résultats, l'ISUOG a formulé une recommandation de grade B pour le dépistage combiné associant les facteurs maternels, la PAM, le doppler des artères utérines et le PIGF à 11-13 SA. Sur un plan organisationnel, la généralisation d'un tel dépistage demande la standardisation du recueil de données cliniques et des mesures biophysiques, la diffusion du dosage de PIGF, la prise en charge de ces actes et la formation des praticiens. Le dépistage ciblé ou généralisé reste à trancher sur des considérations notamment économiques.

La prééclampsie est une réponse immunitaire anormale à une stimulation inflammatoire, qui induit une dysfonction endothéliale vasculaire. Le terme "inflammation de bas grade" est utilisé pour définir les états pathologiques qui n'ont pas de symptômes cliniques évidents mais qui s'accompagnent d'une immunité cellulaire élevée et de facteurs inflammatoires. Le rapport neutrophiles-lymphocytes (NLR) est

l'un des facteurs de l'inflammation systémique. Il est devenu un haut lieu de recherche ces dernières années. La méta-analyse de Jingqiong Zhan et al [46] a évalué la valeur diagnostique potentielle du NLR dans la prééclampsie. Elle comprenait 7 études dont 1298 cas de femmes enceintes prééclamptiques, et/ou avec 894 cas de femmes enceintes ayant une pression artérielle normale. La sensibilité et la spécificité regroupées étaient de 0.74 (IC à 95% 0.71-0.76) et 0.64 (IC à 95% 0.61-0.68), le rapport de vraisemblance positif ,2.62 (IC à 95% 1.79-3.84) ; le rapport de vraisemblance négatif, 0.34 (IC à 95% 0.24-0.48). Au total, les preuves actuelles suggèrent que la précision diagnostique du NLR a une spécificité insatisfaisante mais une sensibilité acceptable pour le diagnostic de la prééclampsie. D'autres études prospectives sont nécessaires pour valider l'applicabilité potentielle du NLR seul ou en combinaison avec d'autres marqueurs comme biomarqueur diagnostique de la prééclampsie.

VIII/ Prévention de la prééclampsie

De nombreuses médications ont été testées comme interventions prophylactiques de la PE. L'Aspirine est actuellement la seule drogue pour laquelle nous avons accumulé suffisamment de preuves pour réduire le risque de PE et est recommandée par les sociétés savantes chez les patientes à haut risque.

1. Aspirine

1.a/ Résultats conflictuels des essais randomisés

Le premier lien possible entre l'utilisation de l'aspirine et la prévention de la PE a été suggéré par un « case report » publié en 1978, décrivant un meilleur pronostic avec l'utilisation quotidienne de l'aspirine à partir de la moitié du premier trimestre chez une

femme à sa troisième grossesse et dont les 2 précédentes ont été compliquées de PE sévère avec RCIU [47].

Dans le premier essai clinique randomisé évaluant l'effet de l'aspirine sur les complications médiées par le placenta, Beaufilet et al, ont randomisé 102 femmes à haut risque de PE et de RCIU, essentiellement en se basant sur leur histoire obstétricale, pour recevoir de l'aspirine 150 mg/j et du dipyridamole 300 mg/j à partir de 12 SA ou une prise en charge usuelle. Il y avait 6 cas de PE, 5 décès périnataux et 4 RCIU dans le bras contrôle, et aucun de ces événements n'est survenu dans le groupe traitement par Aspirine [48].

Plusieurs essais randomisés ont été menés dans les décades qui ont suivi, avec des résultats inconsistants et non conclusifs, liés en grande partie à l'hétérogénéité des populations incluses dans les études, de leur risque de base, de la dose d'aspirine utilisée, de l'âge gestationnel auquel a été initiée l'aspirine et de la définition de la PE utilisée. Un large essai randomisé CLASP réalisé en 1994, a inclus 9364 patientes à risque de PE ou de RCIU en raison de leur histoire médicale ou parce que leur grossesses précédentes ont été compliquées de ces événements. La prescription d'aspirine à la dose de 60 mg/j entre 12 et 32 SA était considérée comme sûre et non dangereuse mais n'était pas associée à une réduction des taux de PE [49].

1.b/ Effet inconsistant de l'aspirine identifié dans les méta-analyses

En 2007, Askie et al, ont publié une méta-analyse sur données individuelles sur l'effet des antiagrégants plaquettaires, incluant 24 essais randomisés avec l'aspirine seule, sur l'incidence de la PE. Une réduction modeste mais statistiquement significative de 10% (RR 0.90 ; IC95% : 0.84-0.97) du risque de PE a été identifié en faveur de l'aspirine [15]. Il est important cependant de noter que 15 définitions de la PE

ont été utilisées dans les essais inclus, que dans la plupart des essais l'aspirine était prescrite à des doses inférieures à 100 mg (allant de 50 à 150 mg, avec uniquement 2 études évaluant l'aspirine à la dose de 150 mg), et que dans 59% des grossesses incluses, le médicament à l'essai était débuté après 20 SA.

Par la suite, une série de méta-analyses sur données agrégées ont démontré que :

- ✓ L'aspirine était hautement efficace pour réduire le risque de PE si elle était initiée avant 16 SA (RR 0.47 ; IC95% : 0.34-0.65), mais ne conférait aucun bénéfice si elle était débutée après 16 SA [16] ;
- ✓ L'effet sur l'incidence de la PE était principalement dû à une réduction des formes sévères et préterme de PE (RR 0.11 ; IC95% : 0.04-0.33), sans bénéfice significatif sur les PE à terme (RR 0.98 ; IC95% : 0.42-2.33 [16,50] ;
- ✓ Il existe un effet dose-réponse lorsque l'aspirine était initiée avant 16 SA [51].

L'effet de l'aspirine est ainsi optimal lorsqu'elle est débutée avant 16 SA, ce qui correspond au moment où la placentation est terminée, et son action est dose-dépendante avec un effet maximal à des doses supérieures à 100 mg/j.

Ces méta-analyses ont été critiquées car étaient réalisées sur données agrégées et non sur données individuelles, ce qui peut surestimer l'effet de l'aspirine ; et le sous-groupe ayant reçu de l'aspirine avant 16 SA était probablement à plus haut risque que celui ayant reçu l'aspirine après 16 SA [52].

1.c/ L'étude ASPRE

En raison des résultats conflictuels et de l'hétérogénéité significative des études précédentes, et des résultats des méta-analyses démontrant que l'aspirine est très efficace pour réduire le risque de PE si elle est initiée avant 16 SA, l'essai ASPRE a été proposé [53]. En se basant sur des études précédentes suggérant qu'environ 30% des femmes ne répondaient pas à l'effet de l'aspirine à la dose de 81 mg/j, mais que seulement 5% sont non répondeuses à la dose de 162 mg, des femmes à haut risque ont été randomisées, en double aveugle, pour recevoir 150 mg/j d'aspirine ou un placebo, de 11-14 SA jusqu'à 36 SA ou l'accouchement, en fonction de l'événement qui survient le premier. L'aspirine était administrée le soir, en s'appuyant sur les données d'un essai précédent de chronothérapie incluant 350 femmes à haut risque et comparant différents moments d'administration de l'aspirine et ayant montré que les effets bénéfiques dépendaient du moment d'administration du médicament, avec une meilleure régulation de la pression artérielle ambulatoire quand elle est prise la nuit [54].

De façon innovante, les femmes à haut risque étaient identifiées en utilisant un algorithme qui combine les caractéristiques maternelles, les antécédents médicaux et obstétricaux, les marqueurs biophysiques (PAM et doppler des artères utérines) et des marqueurs biochimiques (taux sériques de la PAPP-P et de PlGF). Avant de lancer l'étude, cet algorithme a été validé de façon prospective dans une cohorte indépendante, en montrant des performances prédictives identiques à celles obtenues dans les études de développement. Les femmes avec un risque prédit de PE $\geq 1\%$ étaient qualifiées de haut risque pour développer une PE préterme, ce qui correspondait à 11% des femmes dépistées. Ainsi, 1776 femmes à haut risque ont été incluses dans 13 hôpitaux de 6 pays européens, et le traitement par aspirine était associé à une réduction significative du

taux de PE préterme de 62% (OR 0.38 ; IC95% : 0.20-0.74 ; p=0.004), mais sans réduction significative de l'incidence des PE à terme [55].

L'effet de l'aspirine sur la réduction des PE préterme a été ensuite confirmé par une méta-analyse récente [56]. Une analyse secondaire de l'étude ASPRE a montré que l'effet de l'aspirine était similaire dans tous les sous-groupes analysés, à l'exception du sous-groupe de femmes avec hypertension chronique où il n'y avait pas de bénéfice de l'aspirine, possiblement en rapport avec une dysfonction endothéliale ou une fonction cardiaque suboptimale préexistantes [57]. De plus, le bénéfice de l'aspirine était associé à une bonne adhérence au traitement.

1.d/ Sécurité de l'aspirine durant la grossesse

L'utilisation de l'aspirine pendant la grossesse est considérée comme sûre et « safe ». De larges études de cohorte et cas-témoins ont rapporté que l'aspirine n'était pas associée à une augmentation du risque de cardiopathies congénitales ou d'autres anomalies structurelles ou de développement [58]. Aussi, le risque théorique de fermeture prématurée du canal artériel avec l'aspirine n'a pas été démontré. Une étude de population récente danoise a reporté une augmentation du risque de paralysie centrale chez les enfants de mère ayant pris de l'aspirine durant la grossesse (OR ajusté 2.4 ; IC95% 1.1-5.3 ; ajustement sur le statut socio-économique maternel, les infections respiratoires, les infections urinaires, la fièvre et la polyarthrite rhumatoïde, durant la grossesse) [59]. Mais « l'utilisation de l'aspirine » dans l'étude était rapportée par les patientes, introduisant donc de nombreux biais ; de plus, il n'a pas été tenu compte de la dose, de la fréquence du timing et de l'indication de l'utilisation de l'aspirine. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas ajusté les résultats sur la PE, la prématurité et le RCIU. La prématurité est la principale cause de paralysie centrale, et les femmes ayant pris de

l'aspirine avaient probablement un risque de base plus élevé de faire une grossesse compliquée et d'avoir une naissance prématurée.

Bien que 10% des femmes recevant de faibles doses d'aspirine dans les essais randomisés avaient rapporté des symptômes gastro-intestinaux, aucun autre effets secondaire majeur n'a été signalé. Dans l'essai CLAPS, il n'y avait pas de preuve d'une augmentation du taux d'événements indésirables, et aucune complication majeure n'a été identifiée à 18 mois d'âge chez les enfants nés de mères qui prenaient de l'aspirine à raison de 60 mg/j pendant la grossesse. De façon similaire, dans l'étude ASPRE, l'incidence des événements indésirables était similaire dans les groupes intervention et placebo. Les risque théoriques de saignement intracrânien chez le nouveau-né et d'hémorragie du postpartum chez la mère n'ont jamais été confirmé dans les essais randomisés ciblant des populations à haut risque, même quand l'aspirine était poursuivie jusqu'à quelques jours avant la naissance ; cependant, l'augmentation du risque de saignements et d'hémorragies du postpartum a été rapportée dans les études évaluant l'usage prophylactique de l'aspirine dans les populations à faible risque [60].

Un ancien essai avait randomisé 1570 femmes nullipares pour recevoir 60 mg/ j d'aspirine et 1565 autres femmes pour recevoir un placebo, de 13 à 26 SA ; l'utilisation de l'aspirine était associée à une augmentation du risque de décollement placentaire (11 cas dans le groupe aspirine et 2 cas dans le groupe placebo) [61]. Cet événement indésirable pourrait être attribué à initiation tardive de l'aspirine. La placentation est terminée à 16-18 SA, et il est plausible qu'une initiation tardive d'une prophylaxie par aspirine chez une femme avec mauvaise placentation conduit à une augmentation du risque de décollement placentaire. Une récente méta-analyse a d'ailleurs suggéré un accroissement significatif du risque de décollement placentaire lorsque la prescription d'aspirine est débutée après 16 SA versus une initiation antérieure à 16 SA [62].

1.e/ Mécanismes d'action de l'aspirine dans la prévention de la PE

L'aspirine à des doses < 300 mg/j inactive de façon sélective et irréversible l'enzyme COX-1, supprimant la production de prostaglandines et de thromboxane A2 et inhibant l'agrégation plaquettaire. Le mécanisme par lequel l'aspirine prévient la PE est inconnu, et les mécanismes proposés sont largement spéculatifs et basés sur des études in vitro, ce qui va de pair avec la physiopathologie de la maladie qui n'est pas encore complètement élucidée. Les mécanismes invoqués incluent :

- ✓ L'amélioration du processus de placentation, qui est supporté par le fait qu'une initiation précoce de la thérapie est associée à une plus grande réduction du risque de PE ;
- ✓ L'inhibition de l'agrégation plaquettaire et ses effets antithrombotique, conduisant à des taux plus bas d'infarctus placentaire ;
- ✓ Les effets anti-inflammatoires et la stabilisation de l'endothélium [62,63].

In vitro, le traitement de cellules dérivées de choriocarcinome humain par du sérum issu de femmes prééclamptiques et de l'aspirine suggère que l'aspirine module la sécrétion de cytokines, réduit l'apoptose à des niveaux observés avec les cellules trophoblastiques traitées par du sérum de femmes normotensives, augmente la production trophoblastique de PIGF, et prévient la différenciation prématurée du trophoblaste communément observée dans la PE [64]. Ces données n'ont cependant pas été confirmées par des études in vivo. Néanmoins, le bénéfice de l'aspirine dans la PE est maintenant évident, et une analyse secondaire des données de l'étude ASPRE a démontré une interaction significative entre l'amplitude de l'effet de l'aspirine et l'âge gestationnel lors de l'accouchement avec PE, suggérant d'une part, que la prise

d'aspirine déplace la distribution de l'incidence de la PE à un âge gestationnel plus tardif, et d'autre part que le bénéfice et le retard d'apparition de la PE liés à la prise d'aspirine sont plus importants chez les femmes destinées à développer une PE sévère et précoce [65].

1.f/ Prévention de la PE avec l'aspirine dans les grossesses multiples

Les femmes avec grossesses multiples sont significativement à plus haut risque de PE comparativement à celles avec une grossesse monofoetale, avec un risque relatif de PE préterme de 8.7 et 9.1 en cas de grossesses dichorionique et gémellaire monochorionique respectivement [66,67]. Cependant, parce que les grossesses gémellaires sont plus exposées à un accouchement prématuré pour d'autres indications, ces risques relatifs sont sous-estimés lorsque les comparaisons sont faites entre grossesses gémellaires et grossesses monofoetales pour le même âge gestationnel. L'accroissement du risque de PE dans les grossesses multiples pourrait être lié à une augmentation de la masse placentaire plutôt qu'à une insuffisance placentaire vraie, tel que suggéré par la faible valeur prédictive du doppler des artères utérines et par le fait que l'expression des facteurs antiangiogéniques n'est pas augmentée dans ces grossesses comparativement aux grossesses monofoetales. Lorsque le même algorithme de dépistage des femmes à haut risque en cas de grossesse monofoetale est appliqué aux grossesses gémellaires, la détection des PE préterme atteint 99% [68].

Les guidelines des sociétés savantes considèrent les grossesses multiples comme un facteur de risque de PE et recommandent l'aspirine à titre prophylactique dans ces situations [2,3,69,70]. Des données préliminaires rétrospectives monocentriques ont indiqué que l'incidence de la PE dans les grossesses gémellaires avec des facteurs de risque additionnels est significativement plus basse chez celles recevant de l'aspirine

150 mg/j versus 75 mg/j [71]. Par ailleurs, la question de non-réponse à l'aspirine apparaît plus problématique dans les grossesses gémellaires puisque les taux de non répondeurs à l'aspirine seraient de l'ordre de 65% à la dose de 81 mg/j [72]. Une revue systématique et méta-analyse de 6 essais contrôlés randomisés ayant inclus 898 grossesses multiples a montré une réduction significative du risque de PE (RR 0.67 ; IC95% : 0.48-0.94) et de PE modérée (RR 0.44 ; IC95% : 0.24-0.82) mais pas de PE sévère (RR 1.02 ; IC95% : 0.61-1.72) avec de l'aspirine prescrite à des doses comprises entre 60 et 100 mg. La réduction du risque de PE n'était pas significativement différente entre les femmes randomisées avant (RR 0.86 ; IC95% : 0.41-1.81) ou après 16 SA (RR 0.64 ; IC95% : 0.43-0.96 ; p=0.50) [73]. Les auteurs de la méta-analyse ont conclu que le niveau d'évidence supportant l'utilisation de l'aspirine pour prévenir la PE dans les grossesses multiples est bas, et que d'autres études sont nécessaires pour trancher définitivement la question.

1.g/ Effets de l'aspirine sur les autres complications de la grossesse et les événements cardiovasculaires

Etant donné la physiopathologie commune entre la PE et les autres complications impliquant une mauvaise placentation comme le RCIU et la mort in utéro (MIU), il est raisonnable d'anticiper que traiter les femmes à haut risque de PE conduirait aussi à réduire ces autres complications. Cependant, les essais cliniques randomisés s'étaient fixés comme objectif primaire l'incidence de la PE, et l'évaluation de l'effet de l'aspirine sur les autres complications de la grossesse, particulièrement celles qui ne sont pas fréquentes comme la MIU manquent souvent de puissance statistique.

Des méta-analyses ont suggéré que la prophylaxie par aspirine initiée avant 16 SA pouvait réduire de moitié l'incidence du RCIU (RR 0.46 ; IC95% : 0.33-0.64), des décès périnataux (RR0.41 ; IC945% : 0.19-0.92) et de la prématurité (RR0.35 ; IC95% :0.22-0.57) versus placebo ou l'absence de traitement [56,74]. Comme mentionné déjà, ces méta-analyses ont été critiquées car pourraient avoir surestimé la taille de l'effet de l'aspirine. Cependant, les résultats de l'étude ASPRE ont également suggéré une réduction potentielle des décès périnataux (OR ajusté 0.59 ; IC95% : 0.19-1.85), et des petits poids de naissance inférieurs au dixième percentile (OR ajusté 0.77 ; IC95% :0.56-1.06). Ces réductions de faible amplitude n'atteignaient cependant pas la signification statistique, et l'essai n'avait pas la puissance statistique suffisante pour détecter une différence dans les critères secondaires. Evaluer l'effet des interventions sur les taux d'événements périnataux rares est problématique : pour démontrer une réduction significative de 40% des décès périnataux dans une population à haut risque, en assumant un taux de 1.7% dans le groupe placebo (données dérivées de l'étude ASPRE), environ 170 000 grossesses devraient être dépistées et 10 000 femmes seraient enrôlées dans un essai randomisé, ce qui est pratiquement non réalisable.

Une analyse secondaire de 2 larges essais multicentriques a montré que le dépistage et le traitement des femmes à haut risque par de l'aspirine 150 mg/j pourrait réduire de 20% le taux de petits poids de naissance chez les enfants nés avant 37 SA [75]. Une autre analyse secondaire des données de l'étude ASPRE a montré que dans le groupe aspirine, les nouveau-nés nécessitant une admission en unité de soins intensifs avaient une durée de séjour dans cette unité significativement plus courte, comparativement à ceux du groupe placebo (11.1 versus 31.4 jours), avec une réduction moyenne de 20.3 jours (IC95% : 7-38.6 ; p =0.008). Ceci est lié essentiellement à une réduction significative du taux de prématurité avant 32 SA, du fait surtout de la

prévention des PE précoces [76]. Bien que des méta-analyses précédentes aient suggéré une réduction du taux de prématurité [74], il est probable que cette réduction soit médiée par une diminution du taux de PE et de RCIU, qui sont les principales causes de prématurité iatrogène. Un certain nombre de femmes enceintes ayant accouché prématurément de façon spontanée ont des lésions placentaires associées à une ischémie utéro-placentaire et à des anomalies du doppler utérin, observations qui sont fréquemment rencontrées chez les femmes avec PE ; ainsi, il a été suggéré que l'insuffisance placentaire pourrait jouer un rôle dans le déclenchement spontané du travail avant terme et être associée de façon causale à la prématurité spontanée [77]. Néanmoins, le bénéfice de l'aspirine sur l'incidence de la prématurité spontanée n'a pas pu être confirmé dans l'étude ASPRE. Un essai randomisé récent a prouvé une réduction de 11% du taux de prématurité, avec l'aspirine à la dose de 81 mg/j prescrite à toutes les femmes enceintes dans les pays à faible revenu (RR0.89 ; IC95% : 0.81-0.98 ; p=0.012) ; mais cette réduction était probablement le résultat d'une prévention de la PE, puisque les auteurs n'ont pas fait de différence entre les prématurités spontanées et iatrogènes [78]. Ainsi, les preuves concernant le bénéfice de l'aspirine sur la réduction de la prématurité spontanée ne sont pas robustes.

L'existence d'une association bien établie entre PE, particulièrement la PE préterme et les formes sévères de la maladie, avec une morbidité cardiovasculaire future accrue, a conduit l'AHA en 2011 à considérer la PE et les désordres hypertensifs de la grossesse comme un facteur de risque cardiovasculaire à part entière [79]. En 2018, l'ACOG et l'AHA ont publié des recommandations dans lesquelles ils préconisent l'évaluation annuelle des facteurs de risque cardiovasculaire chez toute femme avec antécédent de PE préterme ou récurrente, comprenant la mesure de la PA, le bilan lipidique, la mesure de la glycémie à jeun et le calcul de l'IMC.

Cependant, ce qui reste à prouver est si la prévention de la PE par l'aspirine conduirait à une réduction d'évènements cardiovasculaires futures. Si la PE est causée par une mauvaise placentation, qui conduirait à des dommages cardiovasculaires, alors il est plausible que la prescription d'aspirine durant la grossesse entrainerait une diminution des évènements cardiovasculaires. Cependant, si la PE est essentiellement causée par une adaptation cardiovasculaire suboptimale durant la grossesse, comme suggéré par de récentes études [80,81], la prise d'aspirine pour une courte période durant la grossesse ne pourrait vraisemblablement pas impacter le pronostic cardiovasculaire futur. Seules de larges études de population avec un suivi au long cours pourraient répondre à cette question.

1.h/ Identification des grossesses à haut risque de PE

Puisque l'aspirine est hautement efficace et réduit de plus de 50% le risque de PE préterme et sévère chez les femmes à haut risque, la question cruciale qui s'impose est comment identifier ces femmes à haut risque de développer ce désordre. Les approches prédictives peuvent être scindées en scores de risque et en modèles prédictifs. Un exemple d'outils utilisés pour la prédiction de la PE au premier trimestre a été discuté au chapitre VI. Cependant, puisque l'effet bénéfique de l'aspirine est maximal quand elle est prescrite avant 16 SA, le screening devrait idéalement être réalisé au 1^{er} trimestre.

1.i/ Prescription universelle de l'aspirine

Etant donné le bénéfice de l'aspirine pour réduire le risque de PE préterme, son faible coût et sa bonne tolérance, certains auteurs plaident en faveur de son utilisation large, pour toutes les grossesses, pour prévenir la PE. Il a été suggéré que ceci pourrait

avoir un bon rapport coût-efficacité comparé à l'usage de l'aspirine uniquement chez les femmes à haut risque après un processus de screening qui est considéré comme complexe à implémenter en pratique de tous les jours. Cependant, les bénéfices possibles d'une stratégie préventive doivent toujours être mis en balance avec les effets adverses potentiels de cette stratégie tels que les hémorragies. Les bénéfices de la prescription universelle de l'aspirine et la sécurité à long terme de cette stratégie n'ont pas été étudiés de façon adéquate dans des essais randomisés. De plus, une bonne adhérence au traitement est essentielle au succès de toute stratégie préventive. La compliance serait probablement plus basse quand l'aspirine est donnée à toutes les femmes enceintes que lorsqu'elle n'est prescrite qu'à celles dites à haut risque [82]. Des essais anciens dans lesquels les femmes recevaient de l'aspirine seulement du fait d'être enceintes ou nullipares ont montré un excès de saignements, une compliance à l'aspirine de 50% et l'absence de réduction de l'incidence de la PE [83]. De façon intéressante et analogue, la prescription universelle de l'aspirine en prévention primaire des événements cardiovasculaires chez les adultes en bonne santé entraîne une augmentation significative des saignements, sans réduction de la morbidité cardiovasculaire.

In fine, l'aspirine est hautement efficace pour prévenir la PE préterme lorsqu'elle est administrée à des doses supérieures à 100 mg/j et initiée avant 16 SA, réduisant son incidence de plus de 60%. L'identification des femmes à haut risque devrait être réalisée alors durant le premier trimestre de la grossesse, idéalement en utilisant des algorithmes prédictifs incorporant différents paramètres cliniques, biophysiques et biochimiques. Un screening combinant les caractéristiques et facteurs maternels, la pression artérielle moyenne, le doppler des artères utérines, et le taux sérique du PIGF ou le ratio sFlt-1/PIGF pour la prédiction précoce de la PE est très

performant pour identifier un groupe de femmes enceintes à haut risque qui répondront le plus à la prophylaxie par aspirine pour prévenir la PE préterme. Une telle stratégie est à même de réduire l'incidence de la maladie et de ses complications.

2. Vitamine D

La forme biologiquement active de vitamine D est le Calcitriol (1.25 (OH) 2 D). Des niveaux élevés dans le sérum maternel de Calcitriol sont rapportés pendant la grossesse par rapport aux femmes non enceintes ou dans le postpartum. Les rapports indiquent que la vitamine D joue un rôle dans la décidualisation placentaire et l'implantation de l'embryon en début de grossesse. Elle régule également l'expression de certaines hormones : HCG, estradiol et progestérone. Elle a un rôle dans la prévention du rejet fœtal.

La carence en vitamine D atteint 40% des femmes enceintes. Elle est encore plus répandue dans les pays méditerranéens (60 à 80%). L'enrichissement alimentaire et la supplémentation en vitamine D sont totalement absents dans la pratique clinique [84]. Au fur et à mesure que la grossesse progresse, les besoins en vitamine D augmentent et, par conséquent, toute carence préexistante peut empirer.

Il est suggéré que le statut en vitamine D pendant la grossesse influence le risque de développer une prééclampsie. Dans une récente étude prospective sur la population indienne, de faibles taux de vitamine D ont été notés en début de grossesse (avant 16 SA) chez les femmes atteintes de prééclampsie par rapport aux femmes contrôles [85]. Benachi et al. rapportent que les femmes ayant un taux de vitamine D normal au premier et au troisième trimestre de grossesse ont un risque réduit de développer une prééclampsie [86].

Dans la méta-analyse de Silvia Fogacci et al publiée en 2019, la supplémentation en vitamine D est bénéfique dans la prévention de la prééclampsie indépendamment du moment de la supplémentation, de l'âge maternel et de la dose de vitamine D. Quand la supplémentation est commencée avant 20 SA, le bénéfice pour les femmes enceintes semble être beaucoup plus élevé [87]. De plus, la co-administration de vitamine D associée au calcium ne semble pas apporter un bénéfice supplémentaire. Par ailleurs, le calcium nécessite une administration quotidienne et une dose élevée qui pourrait augmenter le risque cardiovasculaire global des femmes enceintes. En effet, le dernier « CES World Health Organisation » et les guidelines de l'ACOG recommandent de prescrire une supplémentation en calcium en cas de carence sans se référer à la vitamine D, bien que cette dernière puisse être préférable pour prévenir la prééclampsie.

La vitamine D peut inhiber directement la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires. De plus, elle est un puissant suppresseur de la synthèse de rénine. Elle peut également moduler la synthèse des adipokines intervenant dans la fonction endothéliale vasculaire. En effet une étude in vitro, indique que la vitamine D induit une augmentation de l'expression du VEGF dans les cellules musculaires lisses vasculaires, influençant ainsi l'angiogenèse [88].

C'est pour cette raison que dans les pays à haut risque de carence en vitamine D, il serait pertinent d'envisager une supplémentation en vitamine D chez les femmes enceintes à risque élevé de développer des désordres hypertensifs. Des essais thérapeutiques seraient nécessaires pour définir la stratégie thérapeutique et le schéma posologique optimaux.

3. Statines

3.a/ Mécanismes d'action

L'HMG-CoA réductase est une enzyme qui convertit l'HMG-CoA en acide mévalonique. Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et agissent comme des inhibiteurs compétitifs de cette enzyme. Les études chez l'animal ont montré que les statines, en particulier, la pravastatine, peut induire une augmentation de la production de PlGF et inhiber la production de sFlt-1, corrigeant ainsi le déséquilibre entre facteurs antiangiogéniques et angiogéniques qui contribue au développement de la PE [89]. Il a été également établi que la pravastatine stimule l'invasion trophoblastique, améliore le flux sanguin placentaire réduisant l'ischémie du placenta, agit comme un anti-inflammatoire, un antioxydant, un antithrombotique et protège l'endothélium vasculaire [90]. Les statines réduisent aussi la production du thromboxane A2 et inhibent l'adhésion plaquettaire. Tous ces effets ciblent et contrecarrent les mécanismes biologiques impliqués dans la physiopathologie de la PE. Les études animales suggèrent également que la pravastatine pourrait contrebalancer les effets adverses à long terme de la PE sur la santé maternelle et fœtale [91].

3.b/ Données cliniques et implications

Les résultats issus d'études cliniques, qui sont actuellement limitées à des petites séries, des études pilotes ou à des case reports sont prometteurs [92,93]. Brownfoot et al, ont rapporté que la pravastatine stabilisait la pression artérielle et réduisait les concentrations de sFlt-1 chez 4 patientes avec une PE préterme (moins de 30 SA) [92]. Costantine et al, ont montré dans une étude pilote multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo que la pravastatine réduisait le taux de PE et de prématurité

chez les femmes avec antécédents de PE qui nécessitaient un accouchement avant 34 SA [93]. Les auteurs n'ont pas observé d'effets adverses maternels ou fœtaux associés à la pravastatine durant la grossesse, la pravastatine ayant été initiée entre 12 et 16 SA et poursuivie jusqu'à l'accouchement. Enfin, Lefkou et al, ont rapporté dans une cohorte prospective de 21 femmes avec SAPL et des antécédents obstétricaux lourds, que l'addition de pravastatine à de faibles doses d'aspirine et à des HBPM prolongeait la durée de la grossesse d'environ 10 semaines, améliorait le poids de naissance, le pronostic maternel et la vélocimétrie au doppler des artères utérines [94]. Il y a actuellement au moins 04 études humaines prospectives, à différentes phases, investiguant le rôle de la pravastatine dans la prévention et le traitement de la PE [95].

3.c/ Données de sécurité

L'usage des statines pour une courte durée peut être associé à des symptômes musculaires dans 0.1-0.2% des cas, incluant myalgies et faiblesse musculaire [96]. Ces signes peuvent être associés à une atteinte hépatique dont l'incidence serait de 1 pour 100 000. Par ailleurs, les statines étaient initialement considérées comme dangereuses par la FDA en raison du risque théorique d'effets tératogènes, sur la base de petites études rétrospectives. Des revues systématiques et méta-analyses ultérieures n'ont pas retrouvé d'augmentation significative du risque tératogène avec l'usage des statines, ainsi que l'absence d'excès de risque de MIU ou d'avortements spontanés [97]. De plus, alors que les statines abaissent le cholestérol maternel, une étude pilote humaine n'a pas montré de d'effets sur le niveau du cholestérol fœtal ou sur le poids fœtal [93].

Il est important de noter que la plupart des études animales et des études pilotes humaines ont utilisé la pravastatine, l'une des statines les plus hydrophiles et hépatosélectives, et la moins puissante en termes d'inhibition de l'HMG-CoA réductase.

4. Métformine

4.a/ Mécanismes d'action

La Métformine est un biguanide utilisé essentiellement comme un agent antidiabétique et exerce ses effets en inhibant la néoglucogenèse hépatique, directement et indirectement en réduisant l'absorption intestinale de glucose et en augmentant la captation périphérique de ce dernier.

Il a été suggéré que la Métformine pouvait prévenir la PE en améliorant la fonction cardiovasculaire, la sensibilité à l'insuline et en limitant la prise de poids durant la grossesse.

De plus, Il a été démontré que la Métformine entraînait une réduction dose-dépendante de sFlt-1 et de sEng et contrecarrait l'inhibition de la vasculogénèse médiée par sFlt-1 [98]. Ces effets peuvent s'opposer à la mauvaise perfusion placentaire et au déséquilibre de la balance Facteurs antiangiogéniques/Facteurs angiogéniques à l'origine de la PE, faisant de la Métformine un candidat potentiel pour la prévention de la PE.

4.b/ Données cliniques et implications

Les données cliniques concernant l'efficacité de la Métformine à réduire le risque de PE sont conflictuelles.

Dans un large essai comparant Métformine au placebo chez des femmes enceintes obèses (IMC > 35), sans diabète, l'incidence de la PE était réduite de 75% [99].

Inversement, une récente méta-analyse de 5 essais cliniques randomisés contrôlés comparant Méformine versus placebo n'a pas montré de bénéfice de la Méformine à réduire le risque de PE [100].

4.c/ Données de sécurité

Les effets secondaires les plus fréquents de la Méformine durant la grossesse sont d'ordre gastro-intestinal, pouvant concerner 25% des femmes [101]. Beaucoup plus rares sont le déficit en vitamine B12 et l'acidose lactique.

La Méformine traverse le placenta et est faiblement métabolisée par le fœtus. Malgré ceci, de multiples études ont montré que la Méformine n'a pas d'effets tératogènes apparents sur le fœtus [102].

Une étude prospective ayant suivi jusqu'à 2 ans, les enfants nés de mères ayant pris de la Méformine durant la grossesse, a montré que la Méformine n'était pas associée à des effets adverses sur le développement neurologique et psychomoteur des fœtus, des nouveau-nés ou des enfants [103].

A l'âge de 7-9 ans, les enfants nés de mères ayant pris de la Méformine durant la grossesse ont des pourcentages de graisse corporelle et des profils sériques métaboliques similaires à ceux des enfants dont la mère ne prenait pas de Méformine [104].

5. Esoméprazole

5.a/ Mécanismes d'action

L'Esoméprazole est un inhibiteur de la pompe à protons, typiquement utilisé dans le traitement du reflux gastro-intestinal et de la maladie ulcéreuse peptique.

Des études précliniques ont montré que l'Esoméprazole pouvait inhiber la production de sFlt-1 et de SEng, avait un effet vasodilatateur, et améliorait la dysfonction endothéliale, contrecarrant ainsi certains des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la PE [105]. L'Esoméprazole était également capable de supprimer les symptômes de PE induits par une surexpression de sFlt-1 dans des modèles animaux. Les effets inhibiteurs de sFlt-1 étaient plus accentués lorsque l'Esoméprazole était associé à de la Métformine dans des études précliniques [106].

5.b/ Données cliniques et implications

Dans un essai randomisé versus placebo incluant 119 femmes avec une PE préterme, l'utilisation de 40 mg d'Esoméprazole par jour, n'a pas permis de prolonger la durée de la grossesse et n'était pas associée à une réduction des taux de sFlt-1 [107]. Cependant, ceci pourrait être attribué aux faibles doses d'Esoméprazole utilisées. De plus, les femmes incluses dans l'étude étaient entre 26 et 31 SA au moment de la randomisation, et les effets bénéfiques de l'Esoméprazole pourraient ne pas être observés si le médicament est initié tardivement durant la grossesse.

D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité de fortes doses d'Esoméprazole dans le traitement de la PE.

5.c/ Données de sécurité

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont généralement bien tolérés. Les effets secondaires de ces médicaments ne s'observent qu'en cas d'usage au long cours. Ceci peut inclure une atteinte rénale, une hypomagnésémie, des pneumonies communautaires, des fractures osseuses spontanées et des infections à *Clostridium difficile*.

L'usage des inhibiteurs de la pompe à protons est sûr durant la grossesse et n'est pas associé à des effets tératogènes, à un sur-risque d'avortements ou de prématurité [108].

6. Perspectives

Malgré l'optimisme initial concernant le rôle potentiel du Sildénafil dans la prévention de la PE, des problèmes de sécurité du médicament chez l'Humain ont été soulevés [109].

Une autre innovation en matière de prévention et de traitement de la PE est l'usage de petites molécules interférant avec l'ARN (siRNA) pour réduire la production de sFlt-1 dans le placenta [110]. Des études chez l'animal ont montré une amélioration des signes cliniques de la PE en utilisant les siRNA.

Cependant, plusieurs tentatives de prévention de la PE basées sur les mécanismes physiopathologiques ont échoué par le passé. Ainsi, avant qu'une thérapie ne soit largement répandue, des études bien conduites, avec une puissance suffisante et un suivi de la mère et de l'enfant sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité de telles interventions, les modèles animaux de PE ne peuvent résumer à eux seuls l'ensemble des phénotypes de la maladie.

IX/ Impact de la prééclampsie sur le fœtus

1. Complications fœtales

La physiopathologie de la PE n'est pas entièrement élucidée, cependant il est établi, que la dysfonction placentaire, l'inflammation systémique et le stress oxydatif y sont largement impliqués. La placentation anormale survient en raison d'un remodelage inapproprié des artères spiralées à l'origine d'une augmentation des résistances au flux sanguin placentaire et d'une hypoperfusion du placenta. Ceci cause une ischémie chronique placentaire et une réduction du flux sanguin nécessaire au développement du fœtus, dont les conséquences sont l'hypoxie fœtale et tout un cortège de complications fœtales telles que le RCIU, l'oligohydramnios, le décollement placentaire, le stress fœtal et la MIU [4-6]. La fréquence des complications fœtales diffère grandement en fonction de l'âge gestationnel auquel débute la PE, les formes à début précoce ont été associées à un taux plus élevé d'événements adverses fœtaux.

2. Surveillance et diagnostic des complications

Actuellement, il n'y a pas de véritable consensus concernant le monitoring optimal du fœtus dans les grossesses prééclampsiques. Les Guidelines développées par les sociétés savantes comme le NICE (Royaume uni) [3], l'ACOG (USA) [13], la SOGC (Canada) [111] et la SOMANZ (Australie et Nouvelle Zélande) [112], diffèrent significativement dans les modalités recommandées pour la surveillance fœtale et la fréquence de cette surveillance. En général, les outils utilisés pour la surveillance fœtale incluent le report par la mère des mouvements fœtaux ; le profil biophysique (PBP) ; la cardiotocographie (CTG) ; l'évaluation du volume du liquide amniotique (VLA) ;

évaluation échographique de la croissance fœtale ; évaluation vélocimétrique Doppler au niveau de l'artère ombilicale, du « Ductus Venosus », de l'artère cérébrale moyenne et mesure du ratio cérébro-placentaire.

Les femmes enceintes avec PE sont souvent encouragées à surveiller les mouvements fœtaux et à reporter tout changement noté à leurs médecins. Cependant, cette surveillance quotidienne des mouvements fœtaux ne paraît pas améliorer le pronostic fœtal ou prévenir la MIU [113]. Le PBP qui fait appel à la CTG anténatale couplée à l'évaluation échographique des mouvements fœtaux, du tonus et du volume du liquide amniotique est une autre méthode de monitoring de la santé fœtale, et est préconisée dans les recommandations américaines. Cependant, l'usage du PBP n'est pas fondé sur des preuves solides en cas de grossesses à haut risque, incluant celles compliquées de PE [114]. Les recommandations australiennes et américaines recommandent la CTG anténatale pour mesurer la fréquence cardiaque lors du diagnostic de PE, puis 2 fois/semaine ; cependant, il n'y a pas d'évidence clairement établie que le monitoring de la CTG anténatale améliore le pronostic périnatal [115]. Ainsi, les dernières recommandations du NICE de 2019 préconisent de répéter la CTG « lorsque c'est cliniquement indiqué » et non de façon routinière. Les autres modalités de surveillance fœtale incluent la mesure échographique du poids fœtal, qui est réalisée lors du diagnostic de PE, puis 2 à 3 fois par semaine dans le but de détecter un éventuel RCIU [3,112]. L'évaluation du VLA permet la détection de l'oligohydramnios et est également recommandée comme outil de surveillance de la santé fœtale. Le VLA peut être évalué par la mesure échographique de la profondeur maximale des poches amniotiques ou par l'index de liquide amniotique, avec une prédiction similaire du pronostic périnatal [116].

L'utilisation du doppler des artères utérines pour la surveillance fœtale dans les grossesses à haut risque est supportée par de nombreux essais cliniques randomisés et revues systématiques [117-119]. Le doppler de l'artère ombilicale évalue le profil du flux sanguin à travers l'artère comme indicateur de la perfusion placentaire. Si le flux dans l'artère ombilicale est absent ou inversé à la fin de la diastole, ceci témoigne de résistances placentaires anormalement élevées et donc d'une réduction du flux sanguin fœtal, et est un indicateur d'un mauvais pronostic fœtal incluant la mortalité périnatale. De plus, en cas de souffrance fœtale, les modifications au doppler précèdent les changements de fréquence cardiaque fœtale permettant ainsi une détection précoce[120]. La majorité des preuves relatives à l'utilisation du doppler de l'artère ombilicale sont issues d'études cliniques portant sur les grossesses à « haut risque », dans lesquelles figurent des grossesses prééclamptiques. Cependant, il existe très peu d'études qui se sont intéressés à l'utilisation du doppler de l'artère ombilicale spécifiquement dans les grossesses prééclamptiques. L'un des plus larges essais ayant évalué l'intérêt du doppler de l'artère ombilicale a inclus 1340 femmes avec grossesses à « haut risque » randomisées pour être surveillées avec le CGT ou le doppler de l'artère ombilicale [117]. Les auteurs ont rapporté un taux significativement plus bas de césariennes urgentes pour stress fœtal dans le groupe « doppler de l'artère ombilicale ». Ceci était plus prononcé chez les femmes avec grossesse « à haut risque » en raison d'une hypertension maternelle. Il a été suggéré que la réduction des césariennes urgentes était le résultat d'une détection plus précoce du stress fœtal, laissant assez de réserve placentaire au fœtus pour supporter le travail. Une revue systématique ancienne de 12 essais cliniques randomisés évaluant l'usage du doppler de l'artère ombilicale dans les grossesses à haut risque a rapporté une réduction de 38% des décès périnataux [119]. Une revue Cochrane plus récente a rapporté une réduction de

mortalité de 29% [118]. Cette différence de chiffres est largement expliquée par l'hétérogénéité des études incluses en termes de définitions des grossesses à haut risque, d'âge gestationnel à l'inclusion, d'équipements utilisés pour le doppler, d'expérience des opérateurs et de nombre d'examens effectués. Néanmoins, une revue de ces essais cliniques randomisés a montré assez d'évidences confirmant que le doppler de l'artère ombilicale réduit le nombre d'interventions obstétricales non nécessaires (comme l'induction du travail et les césariennes) et la mortalité périnatale, particulièrement dans les grossesses compliquées de RCIU ou de PE, et devrait donc être utilisés dans ces cas [121]. Ce qui reste à préciser et à étudier est le timing initial de la surveillance par doppler de l'artère utérine et la fréquence de son utilisation durant le monitoring. Les études incluses dans la revue Cochrane ci-dessus diffèrent en termes d'âge gestationnel auquel le doppler est initié et de fréquence de son utilisation [118]. Dans certaines études, le doppler de l'artère ombilicale a été utilisé plusieurs fois par semaine, alors que dans d'autres de façon bimensuelle. Puisque l'absence ou l'inversion du flux en télédiastole est peu probable qu'elle se produise dans les 7 à 10 jours suivant un examen doppler normal [112], les guidelines recommandent souvent de répéter les examens doppler de façon bimensuelle du diagnostic jusqu'à la naissance [3, 112].

D'autres mesures sont également effectuées au doppler comme l'évaluation vélocimétrique du « Ductus Venosus » ou de l'artère cérébrale moyenne fœtale. Des variations de flux dans le « Ductus Venosus » surviennent en cas de dysfonction placentaire ou d'hypoxie [121], et le doppler pourrait être utile pour évaluer l'état de santé fœtal au tout début de la dysfonction placentaire. Les résistances dans les artères cérébrales diminuent en cas de RCIU et d'hypoxémie, pour tenter de maintenir une perfusion cérébrale correcte. Un indice de pulsatilité (PI), marqueur de l'impédance vasculaire, anormalement bas dans l'artère cérébrale moyenne a été observé dans les

grossesses prééclamptiques incluant celles compliquées de RCIU, particulièrement à un âge gestationnel tardif [122]. Cependant, le flux dans l'artère cérébrale moyenne n'est pas en lui-même un indicateur fiable d'un mauvais pronostic fœtal ; l'utilisation de ratios combinant l'index de pulsatilité de l'artère cérébrale moyenne avec celui de l'artère ombilicale ou de l'artère utérine est plus utile [123]. Le ratio des index de résistance de l'artère cérébrale moyenne et de l'artère ombilicale, connu sous le terme de ratio cérébroplacental, est un bon prédicteur d'un mauvais pronostic néonatal [124], avec une meilleure précision pour prédire le RCIU que chacune des mesures prises isolément. Ce ratio a montré également des résultats prometteurs pour prédire un mauvais pronostic fœtal [125]. En cas de perturbations du flux sanguin placentaire, les résistances augmentent dans les artères utérines et, si la grossesse est associée à un RCIU, les résistances diminuent dans l'artère cérébrale moyenne. Deux études ont montré qu'en cas de PE, ≥ 26 SA, un rapport bas des index de pulsatilité de l'artère cérébrale moyenne sur l'artère utérine est associé à un pronostic fœtal défavorable incluant RCIU, césariennes, prématurité et prédit mieux le pronostic que le doppler de l'artère ombilicale [123,125]. Ces 2 essais sont de petite taille et leurs résultats devraient être confirmés par d'autres études.

En plus des méthodes de surveillance actuellement recommandées par les sociétés savantes, des études ont évalué d'autres paramètres pour prédire le pronostic fœtal dans les grossesses prééclamptiques. Les tests biologiques utilisés dans les grossesses prééclamptiques sont peu utiles pour prédire les complications fœtales ; le taux de protéinurie et le niveau d'acide urique sont des prédicteurs faibles [126,127] et la présence d'une fonction hépatique anormale pourrait prédire les complications fœtales mais avec une sensibilité faible [128]. Des données préliminaires issues de petites cohortes ont noté que les niveaux de CRP et de « nitric oxide inhibitor maternal

plasma asymmetric dimethyl arginine » étaient associés à un RCIU dans les grossesses prééclamptiques [129,130], mais les preuves ne sont pas suffisantes pour suggérer l'utilisation de ces outils en pratique clinique.

A présent, en raison du peu d'évidences dont on dispose concernant la surveillance fœtale dans le cadre des grossesses prééclamptiques, il existe une disparité entre les recommandations des sociétés savantes. De plus, la trajectoire évolutive de la PE est imprévisible et peut changer rapidement, la surveillance fœtale employée devant donc s'adapter à la condition maternelle et fœtale la plus récente.

X/Principes du traitement des désordres hypertensifs de la grossesse

1. Hypertension artérielle essentielle chronique

Il est recommandé [14] d'utiliser des antihypertenseurs pour maintenir la pression artérielle entre 110 et 140 mmHg pour la PAS et entre 80 et 85 mmHg pour la PAD.

Les antihypertenseurs que l'on peut utiliser initialement incluent le labetalol, l'oxprenolol, l'alpha-méthyl dopa, la nifédipine et le diltiazem. La prazosine et l'hydralazine sont habituellement utilisés en 2^{ème} ou troisième intention [131].

La MAPA est utile en complément des mesures de consultation pour confirmer le bon contrôle de la pression artérielle.

Les principaux risques de l'hypertension artérielle essentielle chronique sont la PE surajoutée, le RCIU et l'aggravation de l'HTA (HTA « accélérée »). Ainsi, le

monitorage pour le développement d'une PE utilisant l'analyse des urines à chaque consultation associée à un examen clinique et à un bilan biologique (hémoglobine, taux de plaquettes, transaminases hépatiques, uricémie, créatininémie) à 28 et 34 SA est un minimum à réaliser.

Les sociétés savantes recommandent également d'évaluer l'état fœtal par échographie à partir de 26 SA, puis toutes les 2 à 4 semaines d'intervalle si la biométrie fœtale est normale et plus fréquemment en cas de suspicion de RCIU.

Les indications à l'accouchement sont similaires à celles de la PE ; si de telles indications ne se présentent pas, l'accouchement à 39 SA semble optimal [132].

Il est intéressant de noter que l'essai CHIPS [133] qui a inclus essentiellement des femmes avec hypertension chronique (hypertension chronique 75% ; hypertension gestationnelle 25%) a montré qu'une PAD cible de 85 mmHg était associée à une réduction du taux d'aggravation de l'hypertension ou d'hypertension sévère chez la mère, comparativement à une PAD cible de 100 mmHg. Ce contrôle plus strict de la PAD n'était pas associé à un plus mauvais pronostic fœtal ; ainsi, les recommandations les plus récentes préconisent de cibler ces niveaux de pression artérielle.

2. Hypertension gestationnelle

Il est recommandé de contrôler la pression artérielle à des niveaux compris entre 110 et 140 mmHg pour la PAS et autour de 85 mmHg pour la PAD, comme pour une hypertension chronique.

Il faut également monitorer le développement d'une éventuelle PE, monitorer la croissance fœtale en particulier si le taux d'acide urique est élevé.

L'accouchement peut être retardé jusqu'à 39 SA à condition que la PA soit bien contrôlée, le monitoring fœtal rassurant et la PE ne s'est pas installée.

Par définition, l'hypertension gestationnelle n'est pas un désordre bénin, puisqu'au moins un quart des cas vont progresser vers la PE. Il n'y a pas de test spécifique permettant de prédire quelle femme avec hypertension gestationnelle développera une PE au moment du diagnostic, bien que le risque soit élevé parmi celles qui présentent une HTA gestationnelle avant 34 SA.

Les femmes avec hypertension gestationnelle nécessitent une évaluation à l'hôpital si elles développent une PE ou une hypertension sévère $\geq 160/110$ mmHg.

Le timing optimal pour l'accouchement demeure incertain pour les femmes avec hypertension gestationnelle et sans signes de PE. Une large étude rétrospective [134] a conclu à 38-39 SA, mais ceci devrait être confirmé par des essais prospectifs randomisés.

3. Prééclampsie

3.a/ En période anténatale

Comme pour tous les désordres hypertensifs de la grossesse, la pression artérielle nécessite un traitement urgent en milieu hospitalier si elle est $\geq 160/110$ mmHg ; les agents les plus utilisés incluent la nifédipine orale, la labetalol intraveineux ou l'hydralazine.

Quel que soit le désordre hypertensif de la grossesse, il est également recommandé [14] de traiter une PA $\geq 140/90$ mmHg en visant une PAD de 85 mmHg (et une PAS < 160 mmHg ; certaines équipes ciblent une PAS entre 110 et 140 mmHg)

pour réduire la probabilité de voir se développer une hypertension maternelle sévère et possiblement d'autres complications comme une thrombopénie ou une élévation symptomatique des enzymes hépatiques. Il est recommandé aussi de réduire la posologie des médicaments antihypertenseurs voire de les arrêter si la PAD est < 80 mmHg. Les agents utilisés dans ce cadre sont l'alpha-méthyl dopa, le labetalol, l'oxprenolol, la nifédipine par voie orale ; l'hydralazine et la prazosine sont utilisés en seconde ou troisième ligne.

Les femmes avec PE doivent être évaluées en milieu hospitalier quand elles sont diagnostiquées pour la première fois. Puis, certaines pourraient être surveillées en ambulatoire si elles sont stables et capables de rapporter les symptômes et de monitorer leur pression artérielle.

Les femmes prééclamptiques avec protéinurie et hypertension sévère, ou hypertension avec signes neurologiques, doivent recevoir du sulfate de magnésium (MgSO₄) pour prévenir les convulsions.

L'expansion du volume plasmatique n'est pas recommandée en routine chez les femmes avec PE.

Le monitoring fœtal en cas de PE doit inclure la biométrie fœtale, le liquide amniotique, le doppler des artères utérines au moment du diagnostic, puis toutes les 2 semaines si l'évaluation initiale était normale, et plus fréquemment en présence de RCIU.

La surveillance maternelle en cas de PE doit inclure le monitoring de la pression artérielle, la recherche répétée d'une protéinurie si elle n'était pas présente auparavant, l'évaluation clinique, et un bilan biologique bi-hebdomadaire incluant taux d'hémoglobine, taux de plaquettes, transaminases hépatiques, créatininémie et taux

d'acide urique. Ce bilan biologique sera réalisé de nouveau face à tout changement dans le statut clinique des femmes avec PE.

Les femmes avec PE doivent accoucher si elles ont atteint 37 SA, ou si elles développent un des éléments suivants :

- ✓ Episodes répétés d'hypertension sévère malgré un traitement associant 3 antihypertenseurs ;
- ✓ Thrombopénie progressive ;
- ✓ Altération progressive de la fonction rénale ou des enzymes hépatiques ;
- ✓ Œdème pulmonaire ;
- ✓ Signes neurologiques : céphalées sévères et rebelles, scotomes visuels répétés, convulsions ;
- ✓ Statut fœtal non rassurant.

Ni le taux d'acide urique, ni celui de la protéinurie ne devraient être utilisés pour indiquer l'accouchement.

Dans les centres à faibles ressources, toutes les femmes avec PE devraient recevoir du sulfate de magnésium pour prévenir les convulsions, typiquement avec une dose de charge de 4g en intraveineux ou de 10 g en intramusculaire, suivi de 5 g en intramusculaire toutes les 4 heures ou d'une perfusion de 1g/heure jusqu'à l'accouchement et pendant au moins 24 heures en postpartum. Dans les autres centres, les femmes devraient recevoir du MgSO₄ si elles présentent une hypertension sévère ($\geq 160/110$ mmHg) avec une protéinurie ou des signes prémonitoires d'une éclampsie tels que les céphalées sévères, les scotomes visuels répétés ou des clonies.

L'ISSHP ne recommande pas de faire une distinction entre PE modérée et PE sévère en pratique clinique [2] ; tous les cas de PE devraient être traités avec l'arrière-pensée que l'état clinique peut se dégrader rapidement, à tout moment, et menacer le pronostic vital de l'enfant et de la mère [135]. Les distinctions entre PE précoce versus tardive, et entre PE modérée versus sévère pourraient être utiles dans le cadre de la recherche clinique.

Certains phénotypes cliniques nécessitent une attention particulière et une surveillance dans des unités de soins tertiaires, rompues aux soins intensifs maternels et néonataux. Ceci inclut les céphalées sévères récurrentes, les scotomes visuels, les nausées et vomissements, les douleurs épigastriques, l'oligurie, l'hypertension sévère, l'aggravation progressive des tests biochimiques comme la créatinine, les transaminases hépatiques et les plaquettes, le RCIU et les anomalies au doppler de l'artère utérine.

Le moment de l'accouchement dépendra de l'âge gestationnel et du statut maternel et fœtal :

- ✓ Les femmes avec un début de la PE ≥ 37 SA doivent accoucher ;
- ✓ Les femmes avec un début de la PE entre 34 et 37 SA doivent être gérées avec une approche conservatrice (expectative armée) ;
- ✓ Les femmes avec un début de la PE < 34 SA doivent être gérées avec une approche conservatrice (expectative armée) dans un centre avec une expertise en médecine maternelle et fœtale ;
- ✓ Les femmes prééclamptiques avec un fœtus à la limite de la viabilité (généralement < 24 SA) doivent être informées que l'interruption de la grossesse pourrait être requise.

L'accouchement devient nécessaire lorsqu'un des éléments suivants est présent :

- Pression artérielle non contrôlée malgré l'usage de ≥ 3 médicaments antihypertenseurs à doses optimales ;
- Saturation maternelle en oxygène $< 90\%$;
- Détérioration progressive de la fonction hépatique, de la fonction rénale, du taux de plaquettes ou en présence d'une hémolyse ;
- Signes neurologiques tels que les céphalées rebelles et sévères, les scotomes visuels répétés, ou l'éclampsie ;
- Décollement placentaire ;
- Inversion du flux télodiastolique au doppler de l'artère utérine, un cardiotocographe non rassurant, une MIU.

Le niveau de pression artérielle ne constitue pas en lui-même un critère sûr pour stratifier le risque immédiat de PE car certaines femmes peuvent développer une dysfonction sérieuse d'organes comme une atteinte rénale ou des troubles neurologiques, avec des niveaux relativement modérés d'hypertension. Ainsi, la décision d'hospitaliser et de monitorer doit être basée sur le fait qu'une PE s'est installée et non sur le niveau initial de pression artérielle.

Une pression artérielle $\geq 160/110$ mmHg serait un marqueur de mauvais pronostic maternel et fœtal. Dans une analyse secondaire de l'essai CHIPS, une PA $\geq 160/110$ mmHg était associée de façon significative à un excès d'événements adverses maternels et fœtaux, indépendamment du développement d'une PE. Ceci incluait pour la mère une augmentation de la durée de séjour à l'hôpital > 10 jours, thrombopénie $< 100 \times 10^9/l$, élévation symptomatique des enzymes hépatiques ; et pour

le fœtus, petit poids de naissance, augmentation du risque de prématurité avant 34 et avant 37 SA, décès et morbidité nécessitant une réanimation néonatale > 48 heures [136]. L'essai CHIPS n'a pas montré de différence significative en termes de taux d'AVC entre les 2 groupes de traitement car le taux d'événements était très faible (n=1 soit 0.2% dans le groupe « contrôle strict de la PA » versus n=0 dans le groupe « contrôle moins strict de la PA ») ; les taux d'AVC durant la grossesse et le postpartum immédiat ne sont relativement pas fréquents (30 pour 100 000 grossesses) [133,137]. D'une façon plus importante, une PA \geq 160/110 mmHg et la présence de désordres hypertensifs de la grossesse sont tous deux considérés comme des facteurs de risque d'AVC ischémiques et hémorragiques durant la grossesse [137-139]. Une large étude de population aux USA a rapporté que les femmes enceintes avec des désordres hypertensifs de la grossesse avaient un risque d'hospitalisation pour AVC multiplié par 5.2 comparativement à celles qui avaient une pression artérielle normale [139]. Dans une série de 28 femmes présentant des désordres hypertensifs de la grossesse avec AVC survenu durant la grossesse ou précocement dans le postpartum, une PAS \geq 160 mmHg immédiatement avant l'AVC était notée dans 98.5% des cas et une PAD \geq 110 mmHg dans 12.5% des cas [138]. Bien qu'aucun des essais inclus dans la revue systématique Cochrane sur la prise en charge de l'hypertension sévère de la grossesse n'ait examiné directement l'effet d'une réduction immédiate de la pression artérielle sur les AVC, l'abaissement de la PA au-dessous du seuil de 160/110 mmHg est considéré comme un élément important dans la prévention des AVC durant la grossesse et est recommandé. En accord avec ceci, une hypertension sévère est considérée comme une urgence obstétricale que ce soit d'un point de vue fœtal que maternel, nécessitant une hospitalisation immédiate et un traitement antihypertenseur urgent.

Après la publication des résultats de l'essai CHIPS [133], Il semble y avoir un consensus quant à la cible tensionnelle à viser lorsqu'un traitement antihypertenseur est instauré pour une indication non urgente durant la grossesse. Pour rappel, l'essai CHIPS a inclus 987 femmes enceintes avec hypertension chronique (75%) ou hypertension gestationnelle (25%) ; la PE surajoutée s'est développée dans 48% des cas, et les femmes étaient restées dans le groupe « contrôle de la PA » auquel elles étaient affectées par la randomisation avant d'accoucher en moyenne 2 semaines plus tard. Les femmes étaient randomisées en 2 groupes : groupe « contrôle strict de la PA » (PAD cible 85 mmHg) et groupe « contrôle moins strict de la PA » (PAD cible 100 mmHg). La PA était significativement plus élevée de 06/05 mmHg dans le groupe « contrôle moins strict de la PA » et la PA moyenne atteinte dans le groupe « contrôle strict de la PA » était de 133/85 mmHg. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes d'événements adverses fœtaux (31.5% versus 30.7% ; $p=0.84$), avec numériquement, mais sans atteindre la significativité statistique, moins de petits poids de naissance (16.1% versus 19.8% ; $p = 0.14$), et plus de prématurité (35.6% versus 31.5%) dans le groupe « contrôle moins strict de la PA » comparativement au groupe « contrôle strict de la PA ». Cependant, le « contrôle moins strict de la PA » était associé de façon significative à des taux plus élevés d'hypertension sévère (40.6% versus 27.5% ; $p < 0.001$), de thrombopénie (4.3% versus 1.6% ; $p = 0.02$) et d'élévation symptomatique des enzymes hépatiques (4.3% versus 1.8% ; $p = 0.03$), sans différence en termes de complications maternelles sévères (3.7% versus 2.0% ; $p=0.17$).

Ainsi, l'ISSHP [2] a adopté une approche visant à réduire la probabilité de voir une hypertension maternelle sévère se développer, c'est-à-dire qu'elle recommande d'initier les médicaments antihypertenseurs pour traiter toute hypertension persistante non sévère, bien avant que le seuil de 160/110 mmHg soit atteint. Cette

recommandation s'applique à tous les désordres hypertensifs de la grossesse. Dans l'essai CHIPS, la cible tensionnelle dans le groupe « contrôle strict de la PA » était de 85 mmHg pour la PAD et < 160 mmHg pour la PAS ; en accord avec ceci, l'ISSHP recommande une cible tensionnelle de 85 mmHg pour la PAD et une cible < 160 mmHg pour la PAS (voire entre 110-140 mmHg dans certains cas). La SOGC dans une mise à jour de ses recommandations [140] préconise de débiter un traitement lorsque la PAS est ≥ 140 mmHg et/ou la PAD est ≥ 90 mmHg, chez toute femme enceinte avec hypertension chronique, hypertension gestationnelle ou PE. Une PAD de 85 mmHg devrait être la cible à atteindre, avec un niveau de preuves plus élevé (grade B) pour les hypertensions chroniques et gestationnelles versus les PE (grade D), du fait de la population incluse dans l'essai CHIPS. La SOGC recommande de débiter par une monothérapie orale avec en première ligne du labétatol, ou de la Methyl-Dopa, ou de la nifédipine à longue durée d'action ou d'autres bêtabloquants (acébutolol, métoprolol, pindolol, propranolol) ; d'autres antihypertenseurs peuvent être utilisés en seconde intention tels que la clonidine, l'hydralazine et les diurétiques thiazidiques. Les IEC et les ARAII sont contre-indiqués. Les femmes avec une hypertension sévère, c'est-à-dire une PAS ≥ 160 mmHg et/ou une PAD ≥ 110 mmHg requièrent une thérapie antihypertensive urgente puisque cet état est considéré comme une urgence obstétricale. Les recommandations du NICE [2] préconisent de mettre en route le traitement pharmacologique lorsque la PA est $\geq 140/90$ mmHg et de viser une cible tensionnelle de 135/85 mmHg.

Il est clairement établi que le sulfate de magnésium prévient l'éclampsie en divisant le risque par un facteur 2 ; il faut traiter environ 100 femmes pour prévenir une prééclampsie [141]. L'ISSHP recommande, du fait d'un rapport bénéfice-risque élevé, d'administrer du MgSO₄ à toutes les femmes prééclamptiques dans les pays sous-

développés. Dans les centres hautement spécialisés et les pays développés, l'utilisation du MgSO₄ de façon sélective semble raisonnable. Dans l'essai princeps MAGPIE, les femmes avec PE recevaient du MgSO₄ si elles avaient une hypertension sévère avec une protéinurie ≥ 3 croix ; ou une HTA à 150/100 mmHg + protéinurie ≥ 2 croix + ≥ 2 signes ou symptômes imminents d'une éclampsie (non définis dans l'étude, mais il s'agissait probablement de céphalées, de symptômes visuels ou de clonies) [142]. La durée d'utilisation du MgSO₄ dans le postpartum demeure controversée. Une étude récente sud-américaine [143] a montré que chez les femmes ayant reçu au moins 8 g de MgSO₄ avant l'accouchement ne tiraient pas de bénéfice supplémentaire de la poursuite du médicament dans les 24 h postpartum. Cette approche devrait tenir compte de l'incidence connue de l'éclampsie postpartum. Ainsi, jusqu'à ce que d'autres études confirment ces données, il est actuellement recommandé de poursuivre le MgSO₄ dans les 24 heures postpartum. Le sulfate de Magnésium paraît sûr pour le fœtus ; une méta-analyse a montré que l'administration anténatale du MgSO₄ pouvait réduire le risque de paralysie cérébrale chez le nouveau-né [144]. Cependant, la majorité des essais avaient exclu les femmes ayant accouché prématurément du fait d'une PE. Les données issues du plus large essai ayant inclus des femmes avec PE n'a pas trouvé de différence significative en termes de morbidité néonatale, de décès ou de séquelles motrices à 18 mois chez les enfants dont la mère a reçu du MgSO₄ versus placebo [145]. Bien qu'il y avait une tendance à la réduction des décès et des paralysies cérébrales, ceci n'atteignait pas le seuil de significativité statistique. Ainsi, alors que le MgSO₄ est recommandé pour la neuroprotection fœtale chez les femmes < 34 SA, avec PE et risque d'accouchement imminent, les preuves supportant cette recommandation sont issues largement d'essais dans lesquels la PE a été exclue comme cause de prématurité.

3.b/ En intrapartum

Les médicaments antihypertenseurs doivent être donnés au début du travail. La réduction de la motilité gastro-intestinale peut diminuer l'absorption des médicaments administrés per os ; l'usage de la voie parentérale pourrait alors s'avérer nécessaire pour contrôler la PA surtout si elle devient sévère.

La balance hydrique (euvolémie) doit être maintenue ; les femmes prééclamptiques ont une fuite capillaire mais pourraient avoir soit une augmentation, soit une diminution du débit cardiaque. Une administration de liquides à raison de 60-80 ml/h est recommandée pour éviter le risque d'œdème pulmonaire.

3.c/ En postpartum

Il est recommandé de monitorer la PA pendant au moins 4 à 6 heures /j durant au moins 3 jours postpartum.

Il ne faut pas oublier qu'une PE puisse se développer de novo en intra ou en postpartum précoce.

Il est également recommandé de faire un bilan biologique incluant un taux d'hémoglobine, un taux de plaquettes, une créatininémie, des transaminases hépatiques, le jour de l'accouchement puis le 2^e jour jusqu'à stabilisation si l'un de ces examens était anormal avant l'accouchement.

Les antihypertenseurs doivent être réintroduits après l'accouchement ; on ne commencera à les diminuer progressivement qu'après 3-6 jours postpartum sauf si la PA devient < 110/70 mmHg ou que la femme devient symptomatique à cause d'une hypotension.

La plupart des femmes peuvent quitter l'hôpital avant le 5^e jour postpartum, en particulier celles capables de monitorer leur PA à domicile.

Il faut éviter de prescrire des AINS chez les femmes avec PE, en particulier dans le contexte d'insuffisance rénale aiguë, et utiliser une autre alternative pour soulager la douleur.

3.d/ Place des corticoïdes en anténatal

Les corticoïdes en anténatal sont recommandés si une femme prééclamptique est suspecte d'accoucher prématurément (entre 26 et 36 SA) dans les 7 jours qui suivent [146]. L'utilisation d'une corticothérapie (bétaméthasone ou dexaméthasone) est supportée par de solides preuves pour réduire le risque de décès périnatal et les complications néonatales incluant le syndrome de détresse respiratoire, l'entérocolite nécrosante, et les admissions en soins intensifs, en cas de grossesse à risque de prématurité [147]. Alors que les études ont inclus des femmes à risque de prématurité quelle qu'en soit la cause, les analyses en sous-groupes indiquent qu'il n'y a pas d'arguments pour suggérer une différence d'effet des corticoïdes lorsque la cause de la prématurité est un désordre hypertensif de la grossesse [147]. Le corticoïde optimal, le mode d'administration optimal, l'âge gestationnel auquel les corticoïdes sont les plus efficaces et l'intérêt de répéter les doses administrées, ne sont pas clairement établis. Une revue Cochrane a rapporté qu'il n'y a pas de réponse définitive quant au choix optimal du corticoïde à utiliser : bétaméthasone ou dexaméthasone ; une étude avait montré que la dexaméthasone pourrait réduire beaucoup plus le taux d'hémorragies intraventriculaires néonatales par rapport à la bétaméthasone, alors que les deux molécules étaient équivalentes en termes de prévention des autres complications néonatales [148]. Un petit essai a suggéré que l'administration intramusculaire pourrait

être plus bénéfique que la voie orale ; cependant, d'autres études sont nécessaires pour conforter ce résultat. Par ailleurs, on sait que 2 doses de corticoïdes sont nécessaires, mais on ne sait pas lequel des intervalles entre les 2 doses, 12 ou 24 heures, est le plus intéressant. En termes d'âge gestationnel, la plupart des études suggérant l'administration anténatale des corticoïdes pour réduire les complications fœtales et néonatales supportent leur usage entre 26 et 34 SA [147]. Après 34 SA, les preuves sont moins robustes, avec certains essais n'ayant pas montré de bénéfice [149]. Néanmoins, une analyse en sous-groupe en fonction de l'âge gestationnel, dans la revue Cochrane [147] suggère qu'il persiste un bénéfice clair de la corticothérapie après 34 SA pour réduire les syndromes de détresse respiratoire. De plus, une méta-analyse [150] a montré que si une césarienne élective était programmée, la corticothérapie anténatale pourrait réduire encore les syndromes de détresse respiratoire après 37 SA. Malgré cela, il a été montré que la corticothérapie anténatale pouvait induire des changements à long terme dans les vaisseaux et le métabolisme glucidique des enfants [151], qui doivent être mis en balance avec les bénéfices attendus en cas d'âge gestationnel tardif.

De nombreux essais cliniques randomisés ont évalué si l'administration répétée des corticoïdes était bénéfique si après la dose initiale, la femme n'a pas accouché dans les 7 jours et qu'elle est toujours à risque de prématurité. Les résultats de 3 grands essais randomisés sont conflictuels [152-154]. Dans un essai ayant inclus 982 femmes < 32 SA à haut risque d'accouchement prématuré, randomisées 7 jours ou plus après une corticothérapie initiale pour recevoir des injections hebdomadaires de bétaméthasone ou un placebo [152], les auteurs ont rapporté une réduction des syndromes de détresse respiratoire et d'atteintes pulmonaires sévères, au prix d'un petit poids et d'une petite circonférence céphalique à la naissance. Ces résultats sont concordants avec ceux d'un autre essai ayant enrôlé 1348 femmes entre 28 et 35 SA [154]. A l'inverse, un autre

large essai de 1858 femmes n'a pas retrouvé de bénéfice en termes d'événements néonataux avec la répétition des doses de bétaméthasone, mais a rapporté des effets délétères sur les mensurations néonatales [153]. Tous ces essais ont utilisé de la bétaméthasone par voie intramusculaire à la même dose, mais la principale différence méthodologique entre ces 3 études était la fréquence de répétition des doses, qui était hebdomadaire, tous les 10 jours et bimensuelle dans les 3 études respectivement. Deux de ces études ont rapporté un suivi à 2 ans, et l'autre un suivi à 5 ans [155-157]. Dans ces études de follow-up à long terme, il n'y avait pas de différence en termes de mortalité, de poids corporel ou de développement psychomoteur. En l'absence de certitude concernant les bénéfices et les risques, les recommandations actuelles ne préconisent pas de répéter les cures de corticoïdes en pratique clinique routinière.

3.e/ Timing optimal pour l'accouchement

Le seul traitement définitif et curatif de la PE est l'accouchement. Le timing optimal pour l'accouchement nécessite de mettre en balance les risques maternel et fœtal, incluant l'âge gestationnel. Globalement, les indications pour un accouchement programmé précoce sont habituellement d'ordre maternel, mais des complications fœtales telles que les anomalies fœtales à l'examen ultrasonique ou au monitoring cardiotocographique peuvent aussi être à l'origine de la décision d'un accouchement précoce [3]. Les événements adverses néonataux, incluant la mortalité périnatale, sont fortement liés à l'âge gestationnel au moment de l'accouchement [158]. En général et vu sous un angle fœtal, à un âge gestationnel précoce la poursuite de la grossesse est souhaitable pour améliorer le pronostic à moins qu'il y ait une dysfonction placentaire sévère. Ainsi, en l'absence d'autres indications, les recommandations concernant l'expectative ou l'accouchement et le timing optimal de ce dernier diffèrent en fonction

de l'âge gestationnel auquel la PE est diagnostiquée. Si le début de la PE est antérieur à 24 SA, poursuivre la grossesse n'est pas conseillé en raison d'une morbidité maternelle élevée et d'une très faible chance de survie du fœtus [159]. Entre 24 et 34 SA, l'accouchement dans les 24-48 heures est associé à une augmentation des événements adverses pour le fœtus et le nouveau-né. Ceci inclut les hémorragies intraventriculaires, le petit poids de naissance, le séjour prolongé en unité de soins intensifs, et la nécessité d'un support respiratoire [160]. Ainsi, chez une femme présentant une PE avant 34 SA, retarder l'accouchement si possible est probablement bénéfique pour le fœtus. Entre 34 et 37 SA, l'accouchement immédiat apparaît bénéfique pour la mère, mais pourrait augmenter les effets adverses néonataux tels que le syndrome de détresse respiratoire, en particulier si l'âge gestationnel est < 36 SA [161]. La décision de provoquer l'accouchement immédiatement ou de poursuivre l'expectative armée à ces âges gestationnels peut être difficile. En général, il est recommandé de poursuivre l'expectative armée à moins qu'il y ait des indications imposant un accouchement immédiat. Le plus grand essai évaluant le timing optimal pour l'accouchement chez les femmes prééclampsiques entre 34 et 37 SA est actuellement en cours et devrait apporter la réponse à cette question [162]. Après 37 SA, l'expectative ou une attitude interventionniste ne paraissent pas affecter le pronostic néonatal ; cependant, l'attitude interventionniste est bénéfique pour la mère et est alors recommandée [163].

Ces recommandations selon l'âge gestationnel pourraient être non applicables en présence de complications maternelles ou fœtales nécessitant plus un accouchement immédiat. Les indications fœtales à l'accouchement pourraient inclure un RCIU sévère ou une aggravation évidente de l'état fœtal selon les différentes modalités de surveillance indiquant une hypoxie fœtale. De façon plus spécifique, ceci pourrait

inclure une inversion persistante du flux télédiastolique dans l'artère ombilicale au doppler ou un cardiocytographe non rassurant, bien qu'aucun consensus n'existe quant au « déclencheur » optimal de l'accouchement [3,164]. En présence d'une souffrance fœtale, retarder l'accouchement peut altérer le développement cérébral du fait d'une hypoxie fœtale prolongée, bien que l'accouchement précoce expose aux risques associés à la prématurité. Une étude construite pour répondre à ce dilemme a randomisé 548 femmes enceintes entre accouchement précoce et accouchement retardé. Les femmes étaient entre 24 et 36 SA, avec des signes de souffrance fœtale et une incertitude sur le moment le plus approprié pour l'accouchement. Aucune différence n'a été observée quant à la mortalité infantile avant la sortie de l'hôpital, ou à la mortalité ou incapacité à 2 ans d'âge [165,166], laissant la question posée sans réponse claire. Dans cette étude, 43% des grossesses étaient « hypertensives », mais d'autres preuves sont nécessaires pour établir le moment optimal pour l'accouchement dans le contexte de souffrance fœtale particulièrement en cas de grossesses prééclamptiques.

L'évaluation du flux dans le « Ductus Venosus » pourrait être une méthode prometteuse pour prédire le pronostic périnatal et le timing approprié pour l'accouchement dans les grossesses prééclamptiques compliquées de RCIU. Une étude de cohorte prospective a montré que dans les grossesses compliquées de RCIU précoce, un index de pulsatilité élevé dans le « ductus venosus » pouvait prédire un mauvais pronostic fœtal de façon plus précise et plus précoce que les changements de fréquence cardiaque fœtale ou le doppler de l'artère ombilicale [167]. Il pourrait donc être un paramètre plus utile pour indiquer le timing optimal pour l'accouchement. Ceci a été testé ensuite dans un essai multicentrique randomisé incluant des grossesses compliquées de RCIU précoce, dans lesquelles 50% étaient prééclamptiques [168]. Cette étude a comparé le pronostic néonatal lorsque 3 différentes stratégies de

surveillance anténatale ont été utilisées pour déclencher l'accouchement : diminution de la fréquence cardiaque fœtale sur le cardiocographe ; changements précoces de flux dans le « ductus venosus » (mesurés par un index de pulsatilité élevé) ; changements tardifs dans le « ductus venosus » (mesurés par l'absence de l'onde A). Les auteurs ont montré qu'à 2 ans d'âge, les nouveau-nés assignés à la cohorte dans laquelle l'accouchement était déclenché par des changements tardifs dans le « ductus venosus » avaient une réduction significative du taux d'altération du développement psychomoteur après ajustement sur la prématurité. Ceci suggère qu'une approche très conservatrice en termes de déclenchement de l'accouchement, en attendant les changements tardifs dans le « ductus venosus », pourrait améliorer le pronostic périnatal.

XI/ Désordres hypertensifs de la grossesse et pronostic cardiovasculaire maternel futur

1/ Les preuves de l'association entre PE et risque cardiovasculaire élevé

L'association entre PE et développement ultérieur de maladies cardiovasculaires est bien établie et a été reproduite et vérifiée dans diverses populations à travers de multiples études [169-171]. La méta-analyse la plus large incluant plus de 6.4 millions de femmes suivies pendant 39 ans, a montré que les femmes avec antécédents de PE avaient une augmentation de 71% du risque de décès cardiovasculaire, un risque de maladie coronaire multiplié par 2.5 et un risque d'insuffisance cardiaque multiplié par 4, comparativement aux femmes sans histoire clinique de PE.

La plausibilité biologique de cette relation est renforcée par le fait que le risque cardiovasculaire est amplifié chez les femmes avec PE récurrente, ou avec les formes précoces ou sévères de la maladie [170,172]. Une étude canadienne incluant plus d'un million de femmes suivies pendant 25 ans a montré que les PE récurrentes étaient associées de façon significative à un plus grand risque de pathologies cardiovasculaires [172]. Comparativement aux femmes sans PE, celles avec PE récurrente avaient 4 fois plus de risque d'athérosclérose lorsqu'elles sont comparées aux femmes ayant accouché plus de 2 fois sans PE, et 2 fois plus de risque d'athérosclérose lorsqu'elles sont comparées aux femmes sans PE récurrente. Cette association était préservée quel que soit le type d'événement cardiovasculaire analysé [172].

Des données récentes ont également montré une augmentation supplémentaire du risque cardiovasculaire chez les femmes avec PE associée à d'autres complications telles que la prématurité ou le RCIU. Une étude norvégienne avec un suivi moyen de 17.2 ans a montré que les femmes avec PE isolée avaient un doublement du risque d'événements coronaires majeurs, alors que les femmes avec PE associée à une prématurité ou à un RCIU avaient un risque d'événements coronaires multiplié par un facteur 4 versus les femmes avec grossesse non compliquée [173]. Globalement, les femmes avec antécédents de PE avant 34 SA ou une PE combinée à un accouchement prématuré ont un plus haut risque de décès de cause cardiovasculaire que les femmes avec PE isolée sans autres complications, et 4 à 8 fois plus de risque que les femmes avec grossesse non compliquée [169,174].

Bien que plusieurs hypothèses aient été proposées pour expliquer cette association, les mécanismes sous-jacents sont encore incomplètement élucidés. Ces mécanismes incluent la présence de facteurs de risque communs entre la PE et les maladies cardiovasculaires et donc la possibilité d'un processus physiopathologique

commun [175]. Une étude des facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV) présents à la fois avant et après la grossesse suggère que l'élévation du risque d'hypertension après PE est attribuée pour environ 50% aux FDRCV présents avant la grossesse [176]. De plus, les lésions pathologiques vasculaires du placenta retrouvées dans la PE sont dans une large mesure similaires à celles observées dans l'athérosclérose, incluant les cellules spumeuses [177]. Ceci est corroboré par des observations cliniques montrant que la PE est associée à une augmentation des calcifications des artères coronaires [178]. Finalement, l'hypothèse que la PE puisse engendrer une dysfonction endothéliale persistante responsable d'une augmentation du risque cardiovasculaire ne peut être exclue [179]. Des études antérieures avaient montré que la dysfonction endothéliale chez les femmes avec PE persistait durant la période du postpartum, suggérant un mécanisme possible impliqué dans le développement futur d'événements cardiovasculaires [177-181].

2/ Suivi à court terme

Dans le postpartum, les femmes avec PE doivent être revues dans la semaine si elles étaient encore sous antihypertenseurs à la sortie de l'hôpital [2].

Toutes les femmes avec PE doivent être revues à 3 mois postpartum [2] ; la PA, l'analyse des urines et tous les autres examens biologiques doivent être revenus à la normale.

D'autres explorations doivent être entreprises en cas d'anomalies persistantes, incluant la recherche d'une cause secondaire d'hypertension en cas d'HTA sévère persistante, ou d'une maladie rénale chronique (MRC) en cas de protéinurie persistante.

3/ Suivi à long terme

Les femmes avec hypertension gestationnelle ou PE doivent être informées qu'elles ont un risque à long terme plus élevé de maladies cardiovasculaires, de décès, d'AVC et de MRC par rapport aux femmes dont la grossesse était « normotensive »

Les femmes avec PE doivent également être informées qu'elles ont un risque de 15% de développer une PE lors d'une grossesse future [182,183], et qu'à ce titre elles doivent recevoir de l'aspirine au 1^{er} trimestre en cas de grossesse ultérieure.

Les femmes avec hypertension gestationnelle doivent être avisées qu'elles ont 04% de risque de développer une hypertension gestationnelle et 25% de risque de développer une PE en cas de grossesse ultérieure [182,183].

Les femmes avec hypertension gestationnelle ou PE doivent être informées qu'elles sont à haut risque d'avoir des petit-poids de naissance lors des grossesses ultérieures même si celles-ci ne sont pas compliquées de PE.

Les femmes ayant présenté des désordres hypertensifs de la grossesse doivent avoir un suivi au long cours par un médecin généraliste en vue d'un contrôle périodique de la PA, de la glycémie et du bilan lipidique ; elles doivent également adopter une hygiène de vie en vue de maintenir un poids idéal et faire de l'exercice physique régulièrement.

4/ Importance du « Management » durant la première année postpartum

De plus en plus de données suggèrent des taux élevés de progression vers l'hypertension chronique ou l'hypertension persistante durant la première année suivant

un désordre hypertensif de la grossesse [184-186]. Une étude récente utilisant la MAPA et la PA de consultation a montré que 42% des femmes avec PE sévère avaient une hypertension persistante à 1 an postpartum, avec 17.5% des cas détectés uniquement en MAPA suggérant que l'hypertension masquée pouvait contribuer de façon significative à l'excès de risque cardiovasculaire dans cette population [185]. De façon similaire, Smith et al. ont démontré que 56% des femmes avec PE étaient hypertendues à 1 an postpartum [184]. Certains facteurs apparaissent comme des amplificateurs de ce risque, comme l'obésité, la race noire, et la sévérité du désordre hypertensif de la grossesse [187].

Peu d'interventions ont été évaluées pour améliorer la PA ou pour prévenir l'hypertension chronique dans la première année postpartum suivant un désordre hypertensif de la grossesse. De petits essais ont examiné l'impact de divers médicaments antihypertenseurs sur le contrôle aigu de l'hypertension soit au moment de l'accouchement ou dans les premiers jours postpartum [188,189]. De façon similaire, les guidelines ACOG 2019 [190] évoquent le traitement de l'hypertension aiguë, sévère immédiatement après l'accouchement, mais ne procurent pas de recommandations concernant les semaines et mois suivant l'accouchement. Une petite étude a montré que des mesures d'hygiène de vie instaurées pour améliorer les facteurs de risque cardio-métaboliques après une grossesse compliquée dans la première année postpartum était faisable et efficace [191]. L'essai récent SNAP-HT a montré qu'une titration systématique des médicaments antihypertenseurs durant la période du postpartum non seulement réduisait la durée de la thérapie antihypertensive, mais aussi avait un bénéfice à long terme sur le taux d'hypertension persistante à 6 mois postpartum [192]. Les auteurs ont émis l'hypothèse que ce bénéfice était secondaire à un remodelage cardiovasculaire favorable. Toutes ces données indiquent que la première année

postpartum pourrait être critique pour trier le risque et faciliter l'identification des femmes avec hypertension persistante après un désordre hypertensif de la grossesse.

5/ Prise en charge des femmes avec désordres hypertensifs de la grossesse : au-delà de la période du postpartum

Dans les années suivant l'accouchement, la prise en charge des femmes avec antécédents de désordres hypertensifs de la grossesse relève de la responsabilité des médecins généralistes et de certains spécialistes comme les cardiologues et les néphrologues. Il est par ailleurs facile de perdre de vue ces patientes, jeunes et en « bonne » santé. Déjà en 2011, les recommandations nord-américaines (AHA) pour la prévention des maladies cardiovasculaires chez la femme, préconisaient aux médecins qui consultent une patiente pour la première fois de l'interroger sur son histoire obstétricale, en particulier sur les complications de la grossesse telles que la PE, l'hypertension gestationnelle, la prématurité ou le diabète gestationnel [193]. Ces guidelines considèrent la PE ou l'hypertension gestationnelle comme un FDRCV majeur, et recommandent chez toute femme avec des antécédents de désordres hypertensifs de la grossesse d'avoir un dépistage, une surveillance et un contrôle rigoureux des autres FDRCV tels que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, et le diabète sucré. En population générale, il est recommandé que le « screening » des FDRCV se fasse tous les 4 à 6 ans. Chez les sujets à haut risque tels que celles avec histoire clinique de désordres hypertensifs de la grossesse, il n'il y a pas de data spécifiques pour guider ce screening, mais celui-ci devrait être plus fréquent et devrait débiter dès la première année postpartum.

Les femmes avec PE ou hypertension gestationnelle sont à haut risque de développer une hypertension chronique durant leur vie. Dans les 14 ans suivant une PE, les femmes sont 3.7 fois plus à risque de développer une hypertension que les femmes dont les grossesses n'ont pas été émaillées de ces désordres [169]. 38% des femmes avec une PE précoce développeront une hypertension à la 5^{ème} décennie de leur vie. A partir de 30 ans, les femmes ayant présenté des désordres hypertensifs de la grossesse ont plus de probabilité d'être traitées pour hypertension et en moyenne leur PAS est de 10 mm Hg plus grande jusqu'à l'âge de 55 ans [194]. Il est suggéré de mesurer annuellement la PA de cette population à haut risque de femmes ayant eu des désordres hypertensifs de la grossesse. Il existe de nombreuses données indiquant qu'avec la seule mesure de consultation, on pourrait « rater » celles avec hypertension masquée ; de ce fait, le recours à la MAPA ou à l'AMT s'avère nécessaire dans cette population de femmes [195]. En cas d'hypertension confirmée, elles devraient être traitées en accord avec les recommandations internationales : bithérapie initiale utilisant un bloqueur du SRAA associé à un anticalcique ou à un diurétique ; si la cible tensionnelle n'est pas atteinte, on associe le bloqueur du SRAA, l'anticalcique et le diurétique ; éventuellement, on ajoute de la spironolactone (25 à 50 mg/j) en 4^{ème} ligne [195].

Les femmes avec des antécédents de désordres hypertensifs de la grossesse sont à haut risque cardiovasculaire ; elles doivent de ce fait, suivre des mesures diététiques telles que le régime « DASH » incluant des apports sodés réduits, des apports réduits en graisses animales, des fruits et des légumes. Il est également recommandé une activité physique régulière, un contrôle du poids et un sevrage tabagique [195]. L'usage des statines en prévention primaire spécifiquement chez les femmes avec des antécédents de désordres hypertensifs de la grossesse n'a pas été évalué. L'utilisation de l'aspirine

pourrait être bénéfique pour réduire le risque d'AVC dans cette population, mais des preuves sous-tendues par des essais cliniques randomisés sont nécessaires [196].

Lydia J. Leon et al. ont publié en 2019, la plus large étude de cohorte contemporaine, basée en population au Royaume-Uni (1997-2016), ayant inclus 1.3 million de femmes, d'âge moyen de 28 ans au moment de l'accouchement, avec approximativement 1.9 million de grossesses complétées [197]. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre la PE et les désordres hypertensifs de la grossesse avec 12 phénotypes cardiovasculaires différents, en plus de l'hypertension artérielle chronique, en estimant les HR ajustés au moyen du modèle de Cox. Durant les 20 ans de l'étude, 18 624 événements cardiovasculaires sont survenus dont 65% chez des femmes de moins de 40 ans. Comparées aux femmes sans hypertension durant la grossesse, les femmes ayant eu une ou plusieurs grossesses compliquées de PE avaient un risque de présenter un AVC augmenté de 90% (HR 1.9 ; IC95% : 1.53-2.35) ; celui d'un événement coronaire de 67% (HR 1.67 ; IC95% : 1.54-1.81) ; celui d'une artériopathie périphérique de 82% (HR 1.82 ; IC95% : 1.34-2.46) ; celui d'une insuffisance cardiaque de 113% (HR 2.13 ; IC 1.64-2.76) ; celui d'une fibrillation auriculaire de 73% (HR 1.73 ; IC95% : 1.38-2.16) ; celui de décès cardiovasculaire de 112% (HR 2.12 ; IC95% : 1.49-2.99) ; et celui d'HTA chronique de 347% (HR 4.47 ; IC95% : 4.32-4.62). Le fait marquant et nouveau apporté par cette étude, est que les courbes d'événements cumulés, selon le statut PE ou pas de PE, divergent dès la première année suivant la première grossesse « prééclampsique ». Des patterns d'association similaires ont été observés avec les désordres hypertensifs de la grossesse, avec un accroissement supplémentaire du risque en cas de PE préterme (PE avec accouchement avant 37 SA). Par ailleurs, l'amplitude de l'association de la PE était sensiblement homogène avec les 12 phénotypes cardiovasculaires analysés, suggérant

d'utiliser la PE et les désordres hypertensifs de la grossesse en général comme un outil naturel de screening permettant de détecter les femmes à haut risque cardiovasculaire global, comme le suggère l'AHA et l'ESC [198]. Pour expliquer les mécanismes de cette association, les auteurs avancent l'hypothèse de FDRCV communs à la PE et les événements cardiovasculaires, comme l'hypertension et l'obésité. En effet, l'ajustement sur l'hypertension qui survenait après la grossesse mais avant l'événement cardiovasculaire entraînait une réduction des HR. Ceci est en accord avec les observations de Canoy et al. qui ont identifié l'hypertension entre la grossesse et l'événement coronaire ou l'AVC comme un modificateur important du risque [199]. De plus, l'hypertension artérielle est un facteur de risque établi de PE et de désordres hypertensifs de la grossesse et est associée de façon homogène aux 12 phénotypes cardiovasculaires évalués, ceci pourrait expliquer le pattern similaire et homogène observé entre la PE et les désordres hypertensifs d'une part, et les 12 phénotypes cardiovasculaires étudiées, d'autre part. Enfin, la séparation quasi-immédiate après la grossesse, des courbes d'événements cumulées, selon le statut PE et pas de PE, laisse suggérer que le facteur de risque est probablement antérieur à la grossesse plutôt qu'il survienne de novo, créé uniquement par la PE. Ce qui reste actuellement à démontrer en pratique par d'autres travaux, est l'estimation de façon prospective du nombre d'événements cardiovasculaires évités par la détection active et le traitement de l'hypertension artérielle chronique chez les femmes ayant eu une histoire clinique de désordres hypertensifs de la grossesse.

A côté du risque cardiovasculaire augmenté, le risque rénal à long terme est également accru chez les femmes ayant présenté des désordres hypertensifs de la grossesse. Dans une méta-analyse récente [200], il a été montré que la PE était associée à une augmentation du risque de MRC multiplié par 2, d'insuffisance rénale terminale

multiplié par 5 et d'hospitalisations pour événements rénaux multiplié par 2.7 ; L'hypertension gestationnelle multipliait par 1.5 et 3.6 les risques de MRC et d'insuffisance rénale terminale respectivement.

XII/ Impacts à long terme des désordres hypertensifs de la grossesse sur l'enfant

Il y a des données de plus en plus nombreuses indiquant que l'exposition in utéro à des désordres hypertensifs de la grossesse est à l'origine d'événements cardiovasculaires à long terme chez les enfants nés de ces grossesses. Une méta-analyse ayant inclus plus de 45 000 individus a rapporté une PAS supérieure de 2.39 mmHg et une PAD supérieure de 1.35 mmHg chez les enfants et les jeunes adultes nés de grossesses prééclamptiques [7]. Si cette différence se maintient à l'âge adulte, cela se traduirait par une augmentation du risque de décès de cause cardiovasculaire de 8% et du risque d'AVC de 12% [7].

Ces observations sont corroborées par une étude de cohorte prospective sur 20 ans de 2868 nouveau-nés, qui montre que les jeunes adultes jeunes exposés aux désordres hypertensifs de la grossesse in utéro avaient une incidence d'hypertension plus élevée. Ces jeunes adultes avaient 2.5 fois plus de chance d'avoir un score de risque cardiovasculaire global (QRISK) au-dessus du 75^e percentile, et 30% de ces jeunes de 20 ans qui avaient une hypertension étaient nés de grossesse « hypertensive » [201]. Il a été montré que cette augmentation de la PA se maintenait avec l'âge, puisque les enfants nés de grossesses prééclamptiques étaient plus à risque de se voir prescrire un traitement antihypertenseur à l'âge de 50 ans [202]. Le suivi à 60 ans de la

« Helsinki birth cohort » a montré aussi que les individus nés de grossesses prééclamptiques avaient un risque d'hypertension multiplié par 1.5 [203].

Le timing où débute la PE apparaît également important dans le développement futur de l'hypertension dans la vie de l'enfant. Dans une étude [204] comparant les enfants nés de grossesses normotensives, les enfants nés de grossesses prééclamptiques à début précoce (< 34 SA) et ceux nés de grossesses prééclamptiques à début tardif (\geq 34 SA), les différences de PA n'ont été observées que chez les enfants nés de grossesses prééclamptiques à début précoce, à 6 et à 13 ans d'âge. Ces enfants nés de grossesses prééclamptiques à début précoce avaient 6 mm Hg de plus en termes de PAS périphérique et centrale. Comme les PE à début précoce sont souvent associées au RCIU et à la prématurité, il pourrait être difficile de faire la part des choses entre ce qui revient à ces complications et ce qui revient à la PE, dans le développement tardif de l'hypertension. Cependant, les individus nés prématurément en raison d'une PE présentent des différences vasculaires spécifiques [205]. De plus, une étude incluant 15 000 adultes jeunes a montré que la fratrie des enfants nés de grossesses prééclamptiques était également à haut risque de développer dans le futur une hypertension artérielle même si la mère n'était pas « hypertensive » durant la grossesse en question [206]. Ceci suggère que l'explication traditionnelle reposant sur le stress in utero n'est pas suffisante pour expliquer le risque d'hypertension chez les enfants nés de mère avec une PE, et implique qu'il faudrait explorer des facteurs génétiques et épigénétiques, ainsi que le remodelage cardiovasculaire maternel, pour expliquer ces différences dans les phénotypes cardiovasculaires des enfants [207].

Des données s'accumulent dans la littérature suggérant que les enfants nés de grossesses prééclamptiques ont un phénotype vasculaire distinct, qui pourrait médier l'augmentation du risque d'hypertension [208]. Des altérations de la fonction vasculaire

incluant des anomalies de la vasodilatation médiée par l'endothélium et des changements dans la structure vasculaire comme l'épaississement de la paroi artérielle, ont été retrouvés dans des modèles animaux et des études humaines sur des enfants nés de grossesses prééclamptiques [205]. Lazdam et al. ont montré que les jeunes adultes nés prématurés n'avaient des altérations de flux médiées par l'endothélium que s'ils étaient exposés à des grossesses hypertensives [205]. Une augmentation de l'épaisseur intima-média était également retrouvée chez ces individus [205], suggérant un phénotype athérogène précoce. Un phénotype similaire a été également observé chez les enfants nés de grossesses prééclamptiques à la naissance [209]. Une dysfonction endothéliale a été observée chez les adolescents [210] et les adultes jeunes [211] bien que les résultats ne soient pas consistants dans toutes les études [212] et d'autres travaux sont nécessaires pour mieux comprendre l'hétérogénéité entre les populations.

Bien que les mécanismes précis ne soient pas encore élucidés, les médiateurs potentiels de ces anomalies dans le développement vasculaire chez les enfants nés de grossesses prééclamptiques incluent la perturbation des facteurs angiogéniques maternels, des polymorphismes génétiques, des facteurs épigénétiques et des altérations de l'expression microRNA [209,213,214]. Ainsi, les enfants nés de grossesses hypertensives ont une densité microvasculaire 2 fois moindre dans la période postnatale précoce ; cette réduction est proportionnelle au taux péripartum de sFlt-1 chez la mère, impliquant le rôle des facteurs angiogéniques dans le développement anormal de la vasculature fœtale dans les grossesses hypertensives [213]. Par ailleurs, un microRNA spécifique impliqué dans la régulation du gène endothélial, miR-146a, a été retrouvé significativement différent entre les enfants nés de grossesses normotensives et ceux nés de grossesses hypertensives.

En plus de ces anomalies vasculaires, il a été montré des différences dans la structure cardiaque des adolescents nés de grossesses hypertensives, avec un remodelage cardiaque évident [215]. L'exposition in utéro à un désordre hypertensif de la grossesse était associée à une hypertrophie ventriculaire gauche comparativement aux contrôles. De façon similaire, Lewandowski et al. ont montré chez des adultes jeunes nés prématurés, que ceux nés de grossesses hypertensives avaient une réduction additionnelle du strain longitudinal global du ventricule gauche par rapport à ceux nés de grossesses normotensives [216]. D'autres travaux sont nécessaires pour préciser l'incidence de ces anomalies à la naissance et leur translation dans le développement futur d'événements cardiovasculaires dans ces populations.

PARTIE

PRATIQUE

XIII/ Problématique et justification de l'étude

1/ La fréquence des désordres hypertensifs de la grossesse

Les désordres hypertensifs de la grossesse sont caractérisés par une dysfonction placentaire et vasculaire maternelle et sont associés à une forte morbidité et mortalité materno-fœtale.

Les désordres hypertensifs de la grossesse affectent jusqu'à 10% des grossesses dans le monde [1].

En ne considérant que la prééclampsie (désordre hypertensif de la grossesse le mieux étudié), celle-ci compliquerait 2 à 8% de toutes les grossesses [217].

Par ailleurs, la « suspicion de prééclampsie » reste la présentation clinique la plus fréquente dans les unités de consultation et d'évaluation obstétricale [218].

2/ La gravité des désordres hypertensifs de la grossesse

Les désordres hypertensifs de la grossesse constituent encore une cause persistante de mortalité maternelle, causant le décès de femmes jeunes, jusque-là indemnes de toute affection. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [8], près d'un dixième des décès maternels sont associés à des désordres hypertensifs de la grossesse en Afrique et en Asie, ce chiffre s'élève à 25% en Amérique Latine.

Cependant, la majorité des décès en rapport avec ces désordres seraient évitables si les femmes qui en sont atteintes reçoivent en temps utile des soins efficaces et une surveillance adéquate fondés sur des données factuelles.

Les femmes avec un début précoce de la maladie (avant 32-34 SA) sont à plus haut risque d'événements graves incluant l'éclampsie (crises convulsives généralisées), le HELLP syndrome (microangiopathie thrombotique localisée au foie), l'œdème aigu du poumon, la détresse respiratoire aigüe, l'insuffisance rénale aigüe, l'hématome rétroplacentaire et les hémorragies majeures du postpartum [10,209].

Les désordres hypertensifs de la grossesse sont également à l'origine d'une lourde morbidité fœtale comme la mort in utero, le retard de croissance intra-utérin et la prématurité [4-6]. De plus, la prééclampsie constitue la première cause de prématurité iatrogène [219].

3/ Les désordres hypertensifs de la grossesse constituent un facteur de risque cardiovasculaire reconnu à moyen et long terme pour la mère et l'enfant

De nombreuses études observationnelles et de cohorte ont montré que les femmes ayant développé une prééclampsie ou un désordre hypertensif de la grossesse sont exposées à plus ou moins long terme à deux risques majeurs :

- Un risque cardiovasculaire global élevé avec une probabilité de développer une HTA chronique multipliée par 5, un événement coronaire ou cérébrovasculaire multipliée par 2, une artériopathie périphérique multipliée par 2, une insuffisance cardiaque multipliée par 2, une fibrillation auriculaire multipliée par 2, et un décès de cause cardiovasculaire multipliée également par 2, sur une période de 5-20 ans après la grossesse [209,211,220-228]. Le fait marquant et nouvellement rapporté, est que les courbes d'événements cumulés, selon le statut PE ou pas de PE, divergent dès la première année

suivant la première grossesse « prééclampsique » et que 65% des événements cardiovasculaires sont survenus chez des femmes avant l'âge de 40 ans [209].

- Un risque de développer une maladie rénale chronique qui est multiplié par 2 [212, 229, 230].

Il y a des données de plus en plus nombreuses indiquant que l'exposition in utero à des désordres hypertensifs de la grossesse est à l'origine d'événements cardiovasculaires à long terme chez les enfants nés de ces grossesses [213,220,223,228].

4/ Une recherche scientifique active dans le domaine des désordres hypertensifs de la grossesse

Un autre aspect intéressant de notre sujet de recherche est illustré par les énormes progrès récents réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les désordres hypertensifs de la grossesse, en particulier la découverte du rôle des facteurs antiangiogéniques dans la physiopathologie du tableau maternel.

D'ores et déjà des tests biologiques sensibles dosant des biomarqueurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie permettent d'anticiper le diagnostic clinique de quelques semaines, d'améliorer la stratification du risque des patientes, d'identifier celles à haut risque de complications, et de limiter ainsi les investigations et interventions thérapeutiques inutiles. Il s'agit, entre autres, du dosage de facteurs angiogéniques comme le PlGF dont les taux plasmatiques baissent significativement en cas de prééclampsie, ou de facteurs solubles antiangiogéniques comme le sFlt-1, dont les taux augmentent précocement et significativement en cas de prééclampsie [3,32,43-48]. En effet, les stratégies diagnostiques et thérapeutiques actuelles sont basées

essentiellement sur des marqueurs cliniques dont les plus communs sont la mesure de la pression artérielle et de la protéinurie, qui sont malheureusement des critères tertiaires identifiant une maladie déjà établie avec dysfonction d'organes.

Aussi est-il permis d'espérer que de nouvelles stratégies thérapeutiques, autres que l'accouchement, soient mises en place à moyen terme et bouleversent le traitement de la prééclampsie [231] ; par exemple, des résultats expérimentaux encourageants ont déjà montré l'intérêt d'une substitution en facteurs angiogéniques [232].

5/ La prise en charge des patientes avec désordres hypertensifs de la grossesse ne semble pas optimale en pratique quotidienne

Dans notre pratique cardiologique quotidienne, de nombreuses femmes enceintes nous sont adressées à partir des consultations d'obstétrique en vue de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'hypertension artérielle gestationnelle ou de prééclampsie, et d'instaurer éventuellement un traitement antihypertenseur. Après l'accouchement, ces patientes nous sont également réadressées pour répondre à trois questions : le désordre hypertensif a-t-il régressé après l'accouchement ? Pendant combien de temps faudrait-il maintenir le traitement antihypertenseur ? Y a-t-il un risque de récurrences lors des futures grossesses ?

Beaucoup de ces femmes « apparemment » guéries sont perdues de vue et échappent à l'évaluation nécessaire et à la prise en charge régulière de leurs risques cardiovasculaires.

6/ Très peu de publications sur le sujet à l'échelle nationale

Enfin, en analysant la bibliographie sur le sujet, nous n'avons pas trouvé de publications sur l'épidémiologie des désordres hypertensifs de la grossesse en Algérie.

A la lumière des données précédentes, il nous a paru pertinent de réaliser une **étude observationnelle prospective régionale**, incluant des femmes enceintes consultant pour un suivi de grossesse systématique dans la région de Tizi-ouzou, sur une période de trois années, en vue de répondre aux questions de recherche suivantes :

- Quelle est **la prévalence** des désordres hypertensifs de la grossesse dans une population algérienne de femmes enceintes qui consultent en maternité pour un suivi de grossesse ?
- Quels sont **les facteurs de risque** potentiels des désordres hypertensifs de la grossesse dans cette population ?
- Quelle est l'incidence des **complications maternelles et fœtales** des désordres hypertensifs de la grossesse dans cette population ?

Elucider l'épidémiologie clinique des désordres hypertensifs de la grossesse à l'échelle régionale voire nationale, contribuerait certainement à accroître les efforts de la communauté médicale et des autorités de santé en vue de réduire la prévalence, la morbidité et la mortalité liées à cette pathologie.

XIV/ Objectifs de l'étude

1/ Objectif principal

Estimer la prévalence des désordres hypertensifs de la grossesse chez des femmes enceintes consultant pour un suivi de grossesse systématique dans la région de Tizi-ouzou.

2/ Objectifs secondaires

- ❖ Identifier les facteurs de risque potentiels des désordres hypertensifs de la grossesse dans cette population.
- ❖ Evaluer l'incidence des complications maternelles et fœtales des désordres hypertensifs de la grossesse dans cette population.
- ❖ Estimer la proportion d'hypertension persistante à trois mois postpartum dans cette population.

XV/ Méthodologie

1/Type d'étude

Etude prospective observationnelle « hybride » :

Descriptive : • Il s'agit avant tout d'une enquête de prévalence des désordres hypertensifs de la grossesse au sein d'une population de femmes enceintes.

- On estimera aussi l'incidence des complications materno-fœtales.

Et analytique : On tentera d'identifier les facteurs de risque potentiels des désordres hypertensifs de la grossesse à travers une étude cas-témoins.

2/ Population de l'étude

Femmes enceintes consultant dans un cadre non programmé, pour un suivi de grossesse, dans les 3 maternités les plus importantes en termes de recrutement de femmes enceintes, relevant du secteur public de la ville de Tizi-ouzou : Chef-lieu de Tizi-ouzou ; Béni-douala ; Draa Ben Khedda.

Critères d'inclusion

- ✓ Femme enceinte ;
- ✓ quel que soit son âge chronologique ;

- ✓ quelles que soient la gestité et la parité ;
- ✓ consultant pour un suivi de grossesse.

Critères de non inclusion

- Antécédents connus d'Hypertension artérielle chronique ou de néphropathie chronique ;
- Hypertension artérielle découverte pour la première fois avant 20 semaines d'aménorrhée ;
- Insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/mn/1.73 m²) ou protéinurie (supérieure à 300 mg / 24 heures) découvertes avant 20 semaines d'aménorrhée.

3/Facteurs étudiés

3.a/ Hypertension artérielle gestationnelle

Elle était définie dans notre étude par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mm Hg, apparaissant après la 20^e semaine d'aménorrhée. [2, 3,13,117].

3.b/ Prééclampsie

Elle était définie par l'association d'une Hypertension artérielle gestationnelle à une protéinurie supérieure à 300 mg/24 heures.

3.c/ Désordres hypertensifs de la grossesse

Seules l'Hypertension artérielle gestationnelle et la prééclampsie étaient considérées dans notre étude. Les femmes enceintes avec hypertension chronique compliquée ou non de prééclampsie surajoutée n'étaient pas enrôlées. Nous avons sciemment pris cette option car les physiopathologies de l'hypertension chronique d'une part, et de l'hypertension gestationnelle et de la PE d'autre part sont très différentes, et ne voulions pas inclure des hypertensions « blouse blanche » dont la prévalence en population générale peut aller jusqu'à 25-30% [195].

3.d/ Les facteurs de risque potentiels des désordres hypertensifs de la grossesse

Etaient considérés ceux essentiellement rapportés dans la littérature [3,16] :

- ✓ Antécédents personnels de PE ou d'HTA gestationnelle.
- ✓ Antécédents de diabète sucré de type 1 ou 2.
- ✓ Antécédents de maladie auto-immune (lupus érythémateux disséminé ; syndrome des anticorps antiphospholipides).
- ✓ Nulliparité.
- ✓ Age supérieur à 40 ans.
- ✓ Intervalle entre les grossesses supérieur à 10 ans.
- ✓ Obésité : définie par un BMI > 30 kg/m² à la 1^{ère} consultation.

- ✓ Histoire familiale de PE.
- ✓ Grossesses multiples.

3.e/ Les complications maternelles des désordres hypertensifs de la grossesse

Etaient considérées [10,233] :

- Les décès.
- Les complications neurologiques :
 - ◆ *Eclampsie* (crises convulsives tonico-cloniques généralisées).
 - ◆ *Autres complications neurologiques* (encéphalopathie hypertensive, amaurose, scotomes visuels sévères persistants).
- Complications cardiovasculaires et respiratoires :
 - ◆ *Œdème pulmonaire*.
 - ◆ *Autres complications cardiovasculaires* (infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral, dissection aortique).
- Détresse respiratoire aiguë (nécessitant une assistance ventilatoire).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) : Définie par une augmentation de la créatinine sérique ≥ 0.3 mg/dl ou par une créatinine sérique $\geq 150\%$ ou par un débit urinaire < 0.5 ml/kg/h pendant plus de 6 heures [définition de l'IRA selon la classification AKIN « Acute Kidney Injury Network »].

- Complications hématologiques :
 - ◆ *Thrombopénie* inférieure à 50 000/mm³
 - ◆ *CIVD* : coagulation intravasculaire disséminée.
 - ◆ Hémolyse.

- Complications hépatiques
 - ◆ *Dysfonction hépatique* : Transaminases élevées (ALAT supérieures à 70 UI/l).
 - ◆ *Autres complications hépatiques* : Hématome sous capsulaire ; HELLP syndrome (anémie hémolytique ; thrombopénie ; cytolyse hépatique).

- Complications obstétricales
 - ◆ *Hématome rétroplacentaire* (confirmé à l'échographie).
 - ◆ *Hémorragie majeure du post-partum* (responsable de décès ou d'une chute de l'hémoglobine > 3 points ou nécessitant une transfusion sanguine).

3.f/ Les complications fœtales

Etaient considérées [10,234,235] :

- La mort fœtale.
- L'oligohydramnios.
- La prématurité spontanée ou iatrogène (accouchement avant 37 semaines d'aménorrhée).

- Le retard de croissance intra-utérin (poids de naissance inférieur au 10^e percentile pour l'âge gestationnel).

3.g/ Les traitements antihypertenseurs prescrits [2,3,38,118]

- ✓ On devait rapporter la proportion de patientes chez qui on a prescrit des médicaments antihypertenseurs.
- ✓ On devait préciser la classe d'antihypertenseurs prescrits : antihypertenseurs centraux (Alpha-Méthylodopa) ; inhibiteurs calciques (nicardipine) ; bêtabloquants ou autres classes.

4/ Critères de jugement

En vue de vérifier l'atteinte des objectifs que l'on s'est assignés, nous avons défini les critères de jugement suivants :

4.a/ Critère de jugement principal

- ◆ Le critère de jugement primaire était représenté par la prévalence des désordres hypertensifs de la grossesse.
- ◆ La prévalence a été estimée par le rapport du nombre de femmes enceintes présentant un désordre hypertensif (HTA gestationnelle ou prééclampsie) sur le nombre total de femmes enceintes incluses dans l'étude.
- ◆ On a estimé ensuite parmi ces femmes avec désordre hypertensif de la grossesse, les proportions respectives de femmes avec HTA gestationnelle isolée et avec prééclampsie.

4.b/ Critères de jugement secondaires

1^{er} critère de jugement secondaire : Les facteurs de risque potentiels des désordres hypertensifs de la grossesse étaient identifiés par une étude type cas-témoins. Les « cas » étaient représentés par les femmes enceintes avec désordres hypertensifs recrutées durant la période de l'étude. Les « témoins » étaient représentés par les femmes enceintes sans désordres hypertensifs consultant durant la même période. Pour chaque « cas », on a pris « 2 témoins » : les 2 femmes enceintes indemnes de désordres hypertensifs et ayant consulté avant et après le « cas ».

Pour chaque facteur de risque considéré, on a estimé la fréquence dans le groupe des « cas » et dans celui des « témoins ». On a calculé ensuite l'Odds ratio comme suit :

$$OR = [P1/P0]/[P'1/P'0]$$

Avec $P1$ et $P0$ les proportions de femmes avec et sans le facteur de risque dans le groupe des « cas » (groupe 1) ; $P'1$ et $P'0$ les proportions de femmes avec et sans le facteur de risque dans le groupe des « témoins » respectivement (groupe 2).

2^e critère de jugement secondaire : Incidence des complications maternelles et fœtales liées aux désordres hypertensifs de la grossesse.

Elle a été estimée par le rapport du nombre de femmes enceintes présentant un désordre hypertensif avec une complication maternelle et/ou fœtale sur le nombre total de femmes enceintes avec désordre hypertensif.

On a estimé ensuite l'incidence respective de chacune des complications maternelles et fœtales décrites dans le chapitre « facteurs étudiés ».

3^e critère de jugement secondaire : Proportion d'hypertension persistante à trois mois postpartum.

Elle a été estimée par le rapport du nombre de femmes présentant une hypertension persistante à trois mois postpartum sur le nombre total de femmes enceintes avec désordre hypertensif.

5/ Nombre de sujets nécessaires (taille échantillonnale)

Le calcul du nombre de sujets nécessaires (n) a été fait de sorte à estimer la prévalence des désordres hypertensifs de la grossesse avec une précision de 2% :

$$n = [z_{\alpha/2}]^2 \times P \times Q / i^2$$

$z_{\alpha/2} = 1.96$ si le risque de première espèce α est égal à 0.05

P = fréquence des désordres hypertensifs de la grossesse publiée dans les études antérieures (2 à 8% pour la prééclampsie, 10 à 15% pour les désordres hypertensifs de la grossesse) [1, 218]. Nous avons choisi pour notre calcul une valeur de P à 0.10

$$Q = 1 - P$$

i = précision

Ce qui donne un nombre de femmes enceintes à inclure (taille échantillonnale) de l'ordre de 865 (en adéquation avec le nombre prévu par notre pré-enquête qui consistait à analyser les registres de consultation sur deux années, 2012 et 2013: plus de 1000 femmes enceintes consultent annuellement dans la seule maternité de Tizi-ouzou).

Pour identifier les facteurs de risque potentiels des désordres hypertensifs de la grossesse, le calcul du nombre de sujets nécessaires a été effectué comme suit :

$$(k+1/2k) \times 2 (z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \times p(1-p) / (p_1-p_0)^2$$

Avec n : nombre de sujets dans le groupe des cas ; k : nombre de témoins pour un cas ($k=2$ dans notre étude) ; $z_{\alpha/2} = 1.96$ pour un risque de 1^{ère} espèce de 5% (situation bilatérale) ; $z_{\beta} = 0.84$ pour une puissance de l'étude à 80% ; p_0 : fréquence de l'exposition (fréquence du facteur de risque considéré) chez les témoins ; $p = (p_1+p_0)/2$; $p_1 = p_0 (OR) / [1+p_0 (OR-1)]$; OR : Odds ratio.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été fait en prenant l'obésité comme facteur de risque d'intérêt car pouvant bénéficier d'une action préventive et en augmentation chez les femmes jeunes. Selon notre pré-enquête, la fréquence de l'obésité chez des femmes jeunes est de l'ordre de 10% (ce qui correspond à p_0). On voudrait mettre en évidence un Odds ratio égal au minimum à 2, ce qui est à notre avis pertinent d'un point de vue clinique.

Ce qui donne un nombre de cas nécessaire $n = 220$, et un nombre de témoins nécessaire de 440, soit un nombre total de femmes enceintes à inclure de 660.

Ainsi, pour répondre aux 2 objectifs que sont l'estimation de la prévalence des désordres hypertensifs de la grossesse et l'identification des facteurs de risque de ceux-ci, **le nombre de femmes enceintes minimal à inclure est de 865.**

6/ Analyse statistique

Elle s'est faite avec la collaboration de l'équipe du service d'épidémiologie du CHU de Tizi-ouzou.

Variables : Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de nombre de cas ou de pourcentages ; les variables quantitatives sous forme de moyennes avec écarts-type en cas de distribution normale ou de médianes avec intervalles interquartiles lorsque l'hypothèse de normalité n'est pas vérifiée.

Tests statistiques : Nous avons utilisé

- ✓ Le test du khi deux « χ^2 » de Pearson ou le test exact de Fisher pour la comparaison de 2 pourcentages.
- ✓ Le test t de Student ou l'ANOVA à un facteur pour la comparaison de 2 ou plusieurs moyennes (lorsque les hypothèses de distribution normale et d'égalité des variances sont vérifiées).
- ✓ Les tests non paramétriques comme le test de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis si conditions du test t ou de l'ANOVA ne sont pas vérifiées.
- ✓ Le test de Fisher-Snedecor (pour vérifier l'hypothèse d'égalité des variances) et le test de Kolmogorov-Smirnov (pour le test d'adéquation à la loi normale).

La Prévalence des désordres hypertensifs de la grossesse : Est exprimée sous forme de pourcentage assorti de son intervalle de confiance à 95%.

Identification des facteurs de risque potentiels des désordres hypertensifs de la grossesse :

- ✓ Pour chaque facteur étudié, le résultat est exprimé sous forme d'Odds ratio assorti de son intervalle de confiance à 95%.
- ✓ Nous avons procédé ensuite à une analyse multivariée en utilisant le modèle logistique (régression logistique) pour tenir compte d'éventuels facteurs de confusion. La capacité discriminative du modèle est évaluée par le « c statistic », et l'adéquation du modèle aux données observées par le test de Hosmer-Lemeshow.

Incidence des complications maternelles et fœtales liées aux désordres hypertensifs de la grossesse :

- ✓ Les différentes complications considérées sont exprimées sous forme de pourcentages assortis de leurs intervalles de confiance à 95%.
- ✓ On a également estimé les taux cumulés d'événements (complications materno-fœtales) basés sur le délai qui s'écoule jusqu'à la survenue du 1^{er} événement en utilisant la méthode de Kaplan-Meier ; ceux-ci ont été ensuite représentés graphiquement. Nous avons comparé les taux cumulés de survenue des événements en fonction du type de désordre hypertensif de la grossesse : hypertension gestationnelle versus prééclampsie en utilisant le test du logrank ; nous avons estimé le hazard ratio (assorti de son intervalle de confiance à 95%) de survenue des événements dans le groupe prééclampsie comparativement au groupe hypertension gestationnelle.

Proportion de femmes gardant une hypertension persistante à trois mois postpartum :

Est exprimée sous forme de pourcentage assorti de son intervalle de confiance à 95%.

Pour tous les tests statistiques, nous avons utilisé une formulation bilatérale, et un $p < 0,05$ pour la signification statistique). Toutes les analyses statistiques sont effectuées avec le Logiciel SPSS version 19.

7/ Organisation pratique

Toutes les femmes enceintes se présentant aux trois maternités sélectionnées dans la région de Tizi-ouzou pour une consultation prénatale systématique étaient dépistées.

Lors de la 1^{ère} consultation pour un suivi de grossesse, les femmes enceintes étaient examinées tout d'abord par des médecins généralistes exerçant dans la maternité et ayant reçu une formation d'obstétrique. Ils réalisaient un examen physique général et obstétrical.

La prise de tension artérielle était systématique, et se faisait après 10 minutes de repos, au moyen d'un tensiomètre électronique validé « Omron 7 ».

Trois mesures à 2 minutes d'intervalle étaient effectuées et la valeur de pression artérielle retenue était la moyenne des deux dernières mesures.

Si la pression artérielle était supérieure ou égale à 140/90 mm Hg et si l'âge de la grossesse était supérieur à 20 semaines d'aménorrhée, la patiente était incluse dans l'étude si elle ne présentait aucun critère de non-inclusion et avait donné son consentement éclairé pour que les données recueillies concernant sa grossesse soient utilisées dans le cadre de la recherche scientifique.

Si la PAS était comprise entre 140-149 mmHg et/ou la PAD entre 90-95 mmHg, l'hypertension devait être confirmée par une mesure en dehors du cabinet médical : automesure tensionnelle à domicile (AMT) ou mesure ambulatoire de la pression artérielle des 24 heures (MAPA). Pour l'AMT, nous avons utilisé la règle des « 3 » telle que préconisée par la Société Française d'Hypertension Artérielle [38], à savoir 3 prises tensionnelles le matin à 2 minutes d'intervalle, 3 prises le soir à 2 minutes d'intervalle avant le coucher, pendant 3 jours de suite. Le diagnostic d'hypertension était retenu si la PAS était ≥ 135 mmHg et/ou la PAD était ≥ 85 mmHg en AMT ou en MAPA diurne [38].

Chez toutes les patientes recrutées, nous avons recherché dès l'inclusion une protéinurie à la bandelette et si celle-ci était ≥ 1 croix, nous avons procédé au dosage de la protéinurie des 24 heures.

Les patientes incluses étaient suivies à la fois et en parfaite concertation en :

- consultation d'obstétrique du CHU de Tizi-ouzou, dans l'unité des « grossesses à haut risque ».
- et en consultation de cardiologie du CHU de Tizi-ouzou orientée, pour la circonstance, vers la prise en charge des désordres hypertensifs de la grossesse.

Les patientes avec le diagnostic de PE devaient subir une première évaluation en milieu hospitalier ; puis, certaines pouvaient être prises en charge en ambulatoire si leurs conditions étaient jugées stables et si elles étaient capables de monitorer à domicile leurs pressions artérielles et de rapporter toute nouvelle « anomalie ».

Les patientes étaient revues de façon hebdomadaire ou bihebdomadaire jusqu'à l'accouchement, et trois mois après celui-ci pour d'une part, compléter le recueil des

événements ou complications materno-fœtales, et d'autre part, s'assurer de la disparition ou non de l'hypertension artérielle, de la protéinurie ou de toute autre dysfonction d'organe.

Les patientes qui ne se présentaient pas aux contrôles prévus étaient contactées par téléphone pour en connaître les motifs (hospitalisation, complication, autre motif, perdue de vue ...).

Les données concernant chaque patiente étaient recueillies au moyen d'un questionnaire préétabli dans lequel étaient mentionnés les données démographiques, les données anthropométriques, les antécédents médicaux et obstétricaux, le niveau de pression artérielle ayant permis son inclusion dans l'étude, le niveau de protéinurie, les traitements antihypertenseurs instaurés, certains paramètres biologiques comme la NFS et le taux de plaquettes, la glycémie, la créatininémie, le taux d'acide urique, les transaminases hépatiques, la crase sanguine, les éventuelles complications maternelles ou fœtales avec leurs dates de survenue et les modalités de l'accouchement.

S'agissant d'une étude observationnelle qui était menée sur des patientes suivies dans des structures hospitalières publiques, les coûts relatifs aux consultations, examens et traitements étaient supportés par ces dernières.

XVI/ Collecte des données et variables recueillies

- Avant de débiter l'étude, un questionnaire dans lequel étaient consignées les données et variables d'intérêt était établi [Annexe I]. Les variables recueillies chez les patients à l'inclusion étaient les suivantes :

1. Données démographiques.
2. Date d'inclusion ou d'entrée dans l'étude de la patiente : correspond à la date où le diagnostic de désordre hypertensif de la grossesse était confirmé.
3. Le nombre de gestités et de parités.
4. L'âge gestationnel à l'inclusion, en semaines d'aménorrhée.
5. La PAS, la PAD à l'inclusion et les valeurs de la pression artérielle en AMT et en MAPA si elles ont été réalisées.
6. La protéinurie des 24 heures.
7. Antécédents d'HTA gestationnelle (avec une réponse binaire : oui/non).
8. Antécédents de Diabète sucré traité ou glycémie à l'inclusion supérieure à 2 g/l (avec une réponse binaire : oui/non).
9. Indice de masse corporelle (Kg/m^2).
10. Antécédents de maladie auto-immune (avec une réponse binaire : oui/non).
11. Intervalle entre les grossesses supérieur à 10 ans (avec une réponse binaire oui/non).
12. Histoire familiale d'hypertension gestationnelle (avec une réponse binaire : oui/non).
13. Glycémie à l'inclusion en g/l.

14. Hémoglobine à l'inclusion en g/l.
 15. Taux de plaquettes à l'inclusion (nombre/mm³).
 16. Taux de créatinine sérique à l'inclusion, en mg/l et en umoles/l.
 17. Le taux d'acide urique à l'inclusion, en mg/l.
 18. Le taux d'ALAT à l'inclusion en UI/L.
- Nous avons également recueilli les principales thérapies administrées à chaque patiente durant la période de la grossesse et les trois premiers mois postpartum, avec une réponse qualitative à deux classes (oui/non) pour chacun des traitements.
 - Traitements antihypertenseurs : Alpha-Méthyl dopa ; Nicardipine ; bétabloquants ; autres.
 - Aspirine à visée préventive avant 16 SA.
 - Corticoïdes en anténatal.
 - Sulfate de magnésium ;
 - Nous avons aussi collecté les variables relatives à la survenue des événements indésirables ou complications maternelles ou fœtales durant la grossesse et l'accouchement.
 - Décès : Variable qualitative à deux classes (oui/non).
 - Eclampsie : Variable qualitative à deux classes (oui/non) : crises convulsives tonico-cloniques généralisées.
 - Autres complications neurologiques : Encéphalopathie hypertensive (confirmée par une imagerie cérébrale), amaurose, scotomes visuels sévères persistants.

- Œdème aigu des poumons : Variable qualitative à deux classes (oui/non) : présence d'une dyspnée classe IV de la NYHA, avec signes congestifs pulmonaires (râles crépitants, congestion veineuse pulmonaire ou œdème alvéolaire à la radiographie thoracique), éventuellement associés à des pressions de remplissage ventriculaire gauche élevées à l'échocardiographie.
- Autres complications cardio-vasculaires : SCA (douleur thoracique prolongée associée à un sus ou sous décalage du segment ST et à une élévation des troponines cardiaques) ; Dissection aortique (confirmée par une échocardiographie transoesophagienne ou une imagerie thoracique).
- Accident vasculaire cérébral ischémique constitué : Variable qualitative à deux classes (oui/non). Les critères diagnostiques utilisés étaient la survenue brutale d'un déficit neurologique moteur et/ou sensitif et/ou sensoriel avec images radiologiques compatibles avec une ischémie cérébrale à la tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique cérébrale. Les AIT n'ont pas été retenus comme variable d'intérêt pour s'affranchir des difficultés liées aux diagnostics différentiels de ces événements.
- Détresse respiratoire aiguë : Variable qualitative à deux classes (oui/non).
- Insuffisance rénale aiguë : Variable qualitative à deux classes (oui/non) ; définie par une augmentation de la créatinine sérique ≥ 0.3 mg/dl ou par une créatinine sérique $\geq 150\%$ ou par un débit urinaire < 0.5 ml/kg/h pendant plus de 6 heures [définition de l'IRA selon la classification AKIN « Acute Kidney Injury Network »].
- Dysfonction hépatique : Variable qualitative à deux classes (oui/non), définie par un taux d'ALAT supérieur à 70 UI/l.

- Autres complications hépatiques : Variables qualitatives à deux classes (oui /non) : Hématome sous-capsulaire ; rupture hépatique ; HELLP syndrome (cytolyse hépatique ; hémolyse ; thrombopénie).
- Hématome rétroplacentaire : Variable qualitative à deux classes (oui / non) ; diagnostic clinique et échographique
- Hémorragies majeures du postpartum : Variable qualitative à deux classes (oui/non) : hémorragies responsable de décès ou d'une chute de l'hémoglobine > 3 points ou nécessitant une transfusion sanguine.
- Mort in utéro : Réponse binaire (oui / non)
- Retard de croissance intra-utérin : Variable qualitative à deux classes (oui / non) : poids de naissance inférieur au 10e percentile pour l'âge gestationnel.
- Oligohydramnios : Variable qualitative à deux classes (oui / non)
- Prématuration : Variable qualitative à deux classes (oui / non) : accouchement avant 37 SA.

Pour chacun de ces événements, la date de survenue a été notée.

- Nous avons enfin collecté les variables relatives à la persistance d'une hypertension et/ou d'une protéinurie lors de la consultation à 3 mois postpartum.

XVI/ Résultats

1/ Principales caractéristiques démographiques de la population

1.a/ Effectif de la population

Entre Janvier 2015 et Décembre 2017, nous avons dépisté **1218** femmes enceintes consécutives consultant pour un suivi de grossesse systématique dans les 3 maternités choisies, relevant du secteur public de la région de Tizi-ouzou.

1.b/ Origine géographique

La répartition des femmes enceintes dépistées dans les 3 maternités était comme suit [Diagramme 1] :

- 604 (49.6 %) femmes étaient dépistées dans la maternité du Chef-lieu de Tizi-ouzou ;
- 398 (32.7%) femmes étaient dépistées dans la maternité de Draa Ben Khedda ;
- 216 (17.7%) femmes étaient dépistées dans la maternité de Béni-Douala.

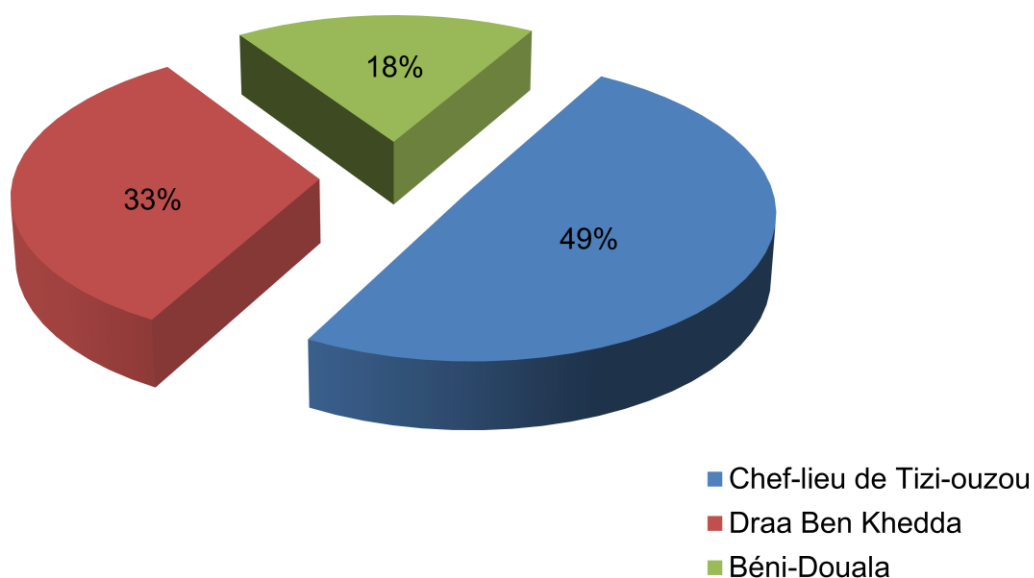


Diagramme 1. Répartition des femmes enceintes dépistées dans les 3 maternités.

1.c/ Répartition selon l'âge

L'âge moyen de la cohorte était de 29.6 ± 5.7 ans, avec des extrêmes de 21 et 47 ans. La médiane d'âge était de 31.2 ans avec un intervalle interquartile (IQR) compris entre 24.2 et 35.6 ans, c'est à dire que la moitié de nos patientes était âgée de plus de 31 ans ; 25% des femmes de notre cohorte étaient âgées de moins de 24 ans et 25% d'entre elles dépassaient l'âge de 35ans au moment de l'inclusion dans l'étude.

La répartition des patients par classe d'âge est illustrée par la [Table I].

<i>Classes d'âge</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentage%</i>	<i>Pourcentage cumulé %</i>
< 24.2 ans	304	25.0	25.0
de 24.2 à 31.2 ans	305	25.0	50.0
de 31.2 à 35.6 ans	305	25.0	75.0
> 35.6 ans	304	25.0	100.0
Total	1 218	100.0	

Table I. Répartition par classe d'âge.

2/ Critère de jugement primaire : Prévalence des désordres hypertensifs de la grossesse

Le diagnostic de désordres hypertensifs de la grossesse (D.H.G) était établi chez 164 femmes enceintes de notre population, soit une prévalence de 13.5% (IC95% : 11.5% - 15.3%) [Diagramme 2].

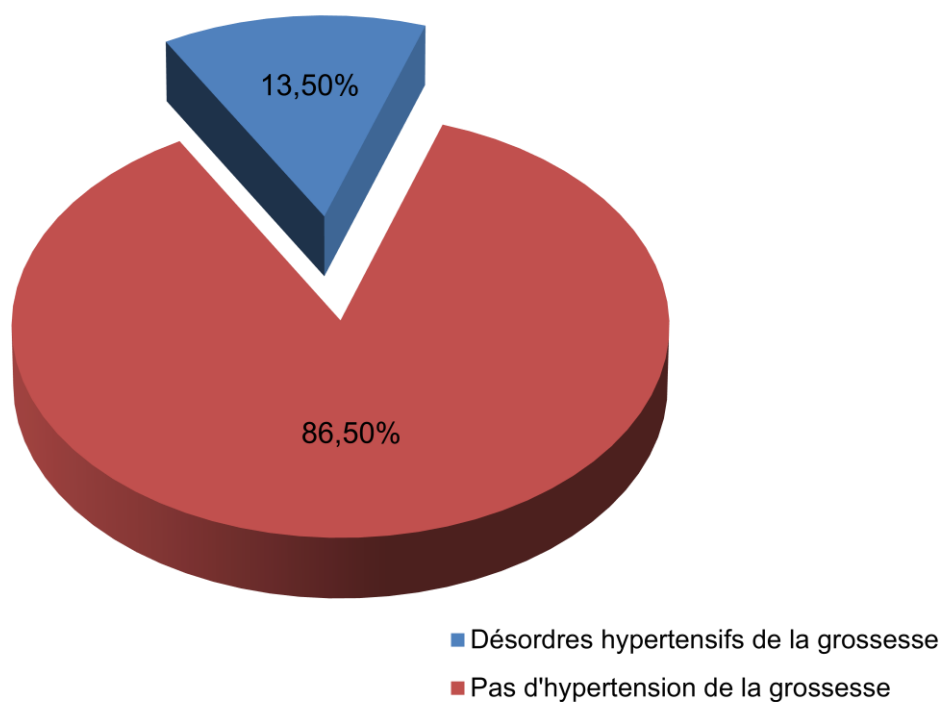


Diagramme 2. Prévalence des désordres hypertensifs de la grossesse.

Le diagnostic de prééclampsie était établi chez 101 femmes enceintes de notre cohorte, soit une prévalence de 8.3% (IC95% : 6.8% -9.8%) [Diagramme 3].

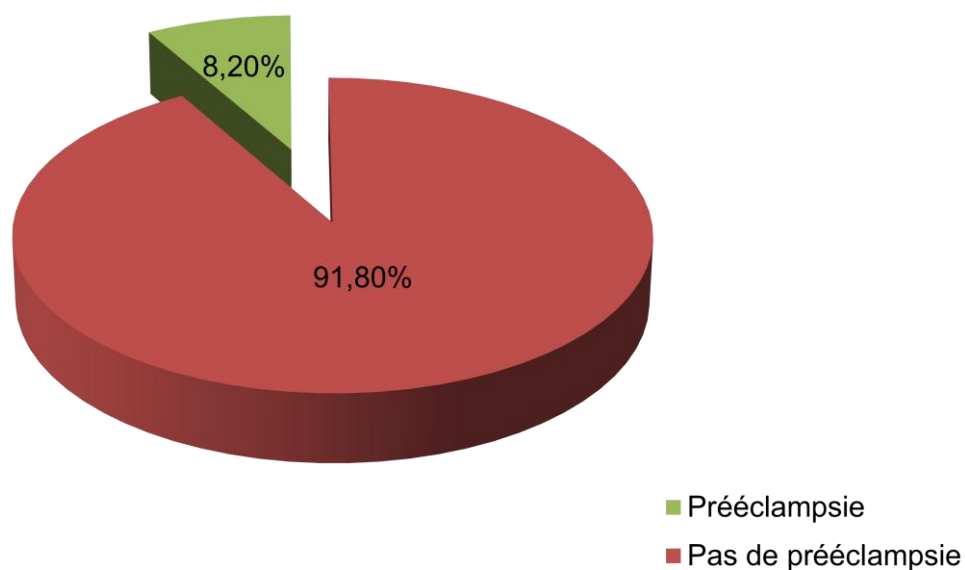


Diagramme 3. Prévalence de la prééclampsie.

Sur les 101 cas de prééclampsie, 72 (71.3%) étaient diagnostiquées lors de l'inclusion dans l'étude, et 29 (28.7%) étaient enrôlées initialement pour hypertension gestationnelle mais ont développé au cours du suivi une prééclampsie [Table II et diagramme 4].

D.H.G / Statistiques	effectif	Prévalence	IC95%
Hypertension gestationnelle	63	5.2%	4% - 6.4%
Prééclampsie	101	8.3%	6.8% - 9.8%
Total	164	13.5%	11.5% - 15.3%

Table II. Répartition des désordres hypertensifs de la grossesse.

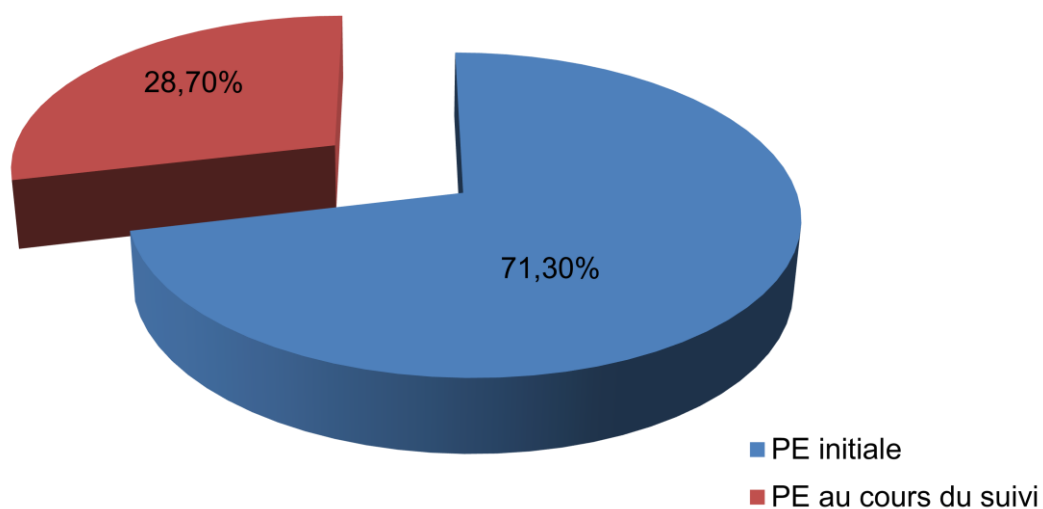


Diagramme 4. Chronologie du diagnostic de la prééclampsie.

En fonction de l'âge gestationnel au moment du diagnostic, les prééclampsies se subdivisaient comme suit : prééclampsies très précoces (< 32 SA) [n = 28 ; 27.7% ; IC95% : 24.2% - 31.2%] ; précoces (entre 32 et 34 SA) [n = 47 ; 46.5% ; IC95% : 41.6% - 51.4%] ; prééclampsie préterme (< 37 SA) [n = 20 ; 19.8% ; IC95% : 15.9% - 23.7%] et prééclampsie à terme (> 37 SA) [n = 6 ; 5.9% ; IC95% : 5.1% - 6.7%] [Diagramme 5].

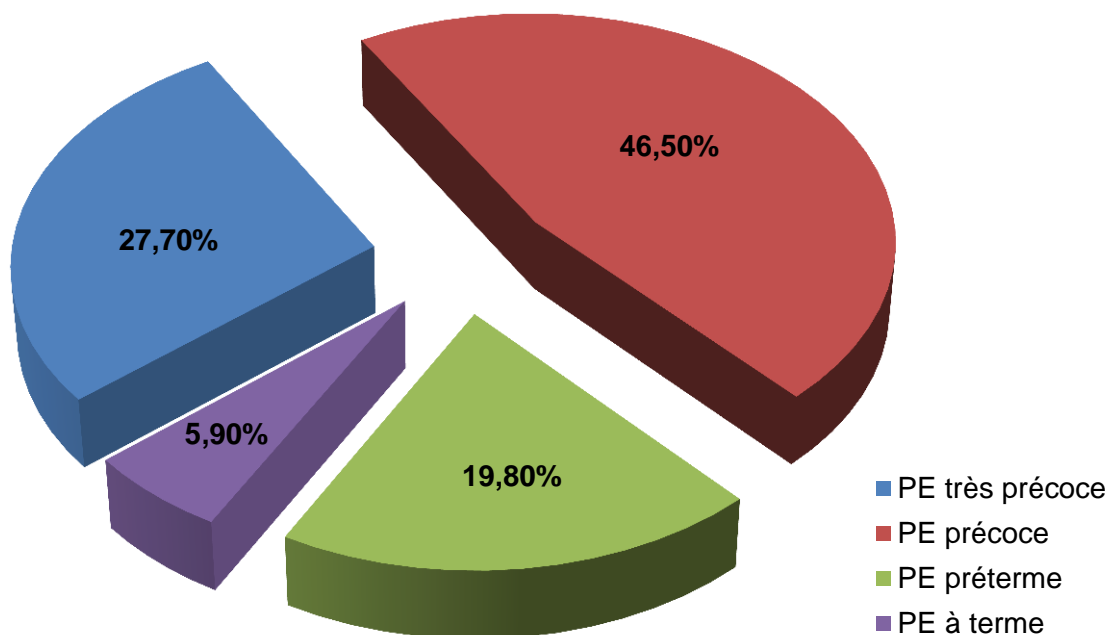


Diagramme 5. Différentes formes de prééclampsie selon l'âge gestationnel au diagnostic.

2.a/ Niveau de pression artérielle à l'inclusion

Les médianes de PAS et de PAD à l'inclusion étaient respectivement de 152.6 mmHg (IQR 147.3 - 161.1) et de 98.7 mmHg (IQR 94.1 - 102.3). Environ 25% des femmes enrôlées avaient une hypertension sévère lors de l'inclusion [Table III].

<i>Niveau de pression artérielle</i>	<i>Médiane</i>	<i>Intervalle interquartile</i>
PAS (mm Hg)	152.6	147.3 – 161.1
PAD (mm Hg)	98.7	94.1 – 109.3

Table III. Niveaux de pression artérielle à l'inclusion.

2.b/ Niveau de protéinurie à l'inclusion

Le taux médian de protéinurie à l'admission était de 1.4 g/24 heures (IQR 0.9 - 2.8). La protéinurie était ≥ 3 g/24 heures dans 22.9% des cas [Table IV].

	<i>Médiane</i>	<i>Intervalle interquartile</i>
Protéinurie (g/24 heures)	1.4	0.9- 2.8

Table IV. Niveaux de protéinurie à l'inclusion.

2.c/ Age gestationnel à l'inclusion

L'âge gestationnel médian à l'inclusion était de 31.6 SA (IQR 26.9 - 34.7). Trois quarts des cas étaient des désordres hypertensifs « précoces » [Table V].

	<i>Médiane</i>	<i>Intervalle interquartile</i>
Age gestationnel (SA)	31.6	26.9 - 34.7

Table V. Age gestationnel à l'inclusion.

2.d/ Utilisation des médicaments antihypertenseurs

Des médicaments antihypertenseurs ont été prescrits chez 84.1% (n = 138) des patientes avec désordres hypertensifs de la grossesse [Diagramme 6].

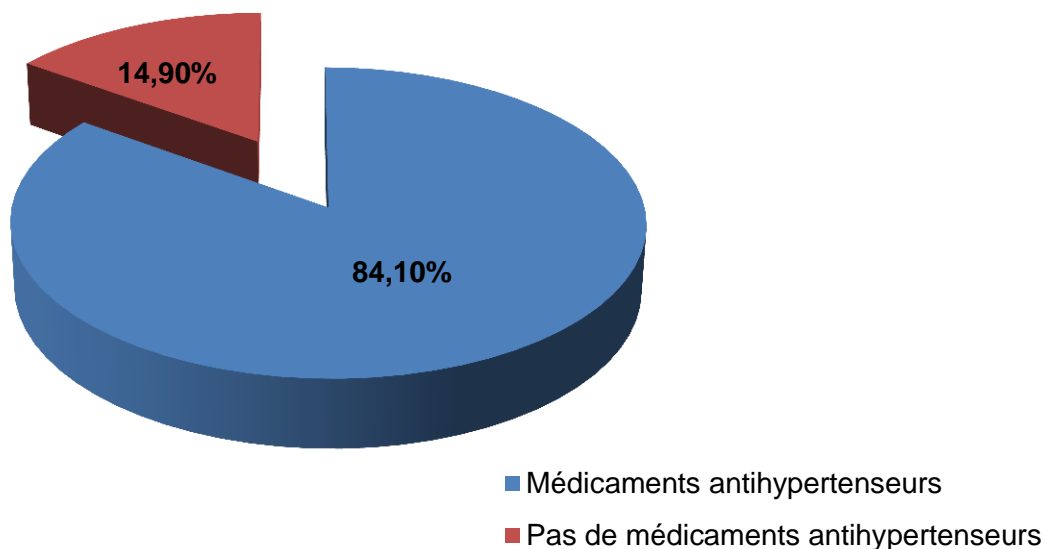


Diagramme 6. Taux de prescription des médicaments antihypertenseurs.

Il s'agissait d'une monothérapie dans 68.4% des cas, d'une bithérapie dans 28.4% des cas et d'une trithérapie dans 3.4% des cas [Diagramme 7].

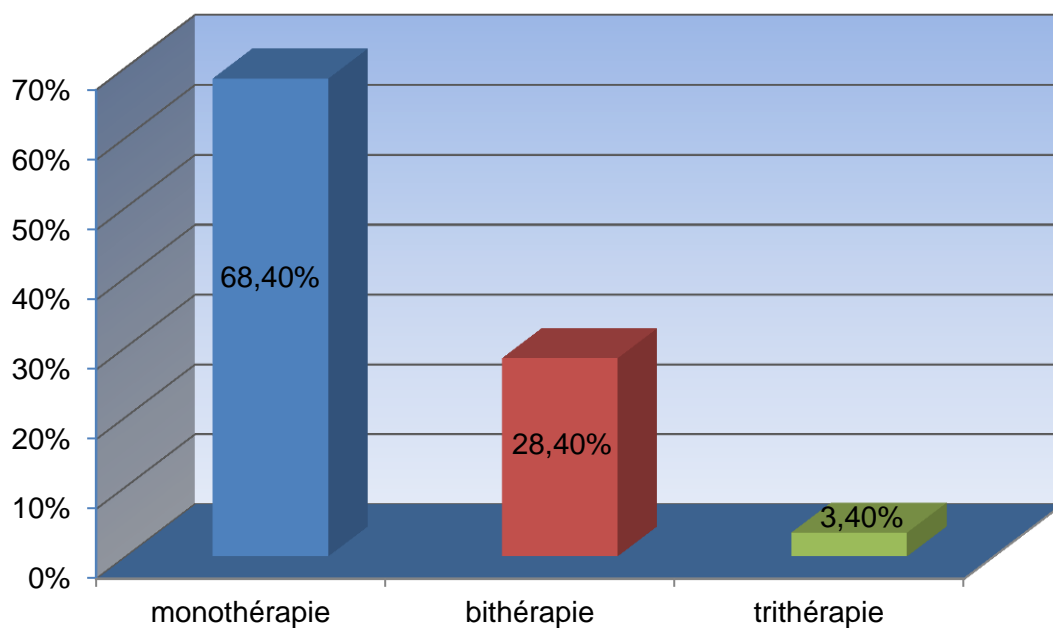


Diagramme 7. Modalités du traitement antihypertenseur.

Les médicaments utilisés étaient la nifédipine dans 81.6% des cas, l'alpha-méthylDopa dans 12.9% des cas et les bêtabloquants dans 5.5% des cas [Diagramme 8].

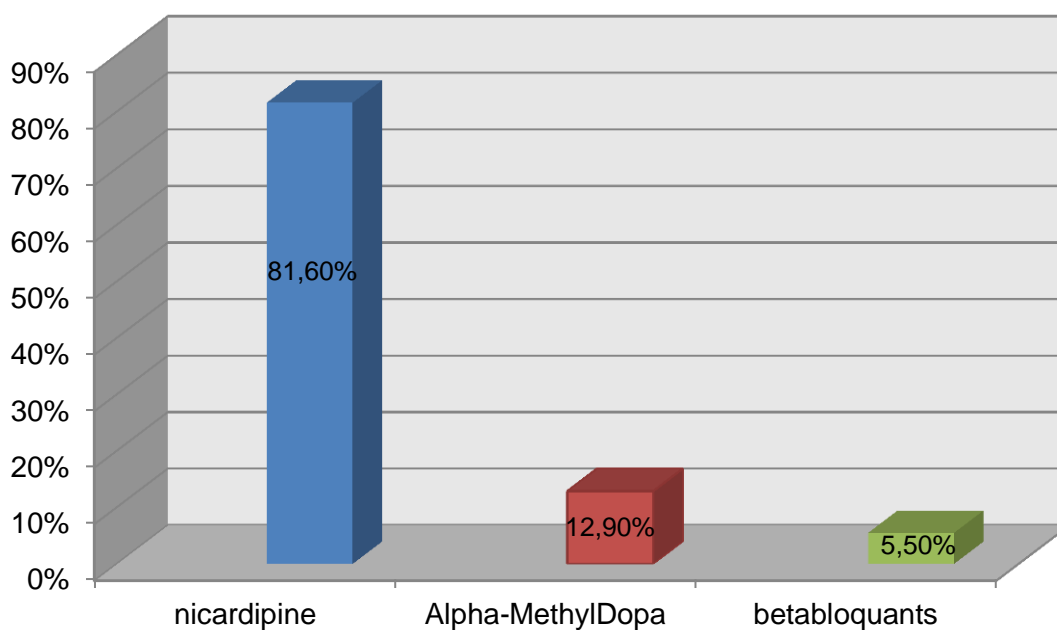


Diagramme 8. Médicaments antihypertenseurs utilisés.

Dans les situations d'urgence, les antihypertenseurs utilisés par voie parentérale étaient la nicardipine dans 94.7% des cas, puis la nitroglycérine dans 5.3% des cas [Diagramme 9].

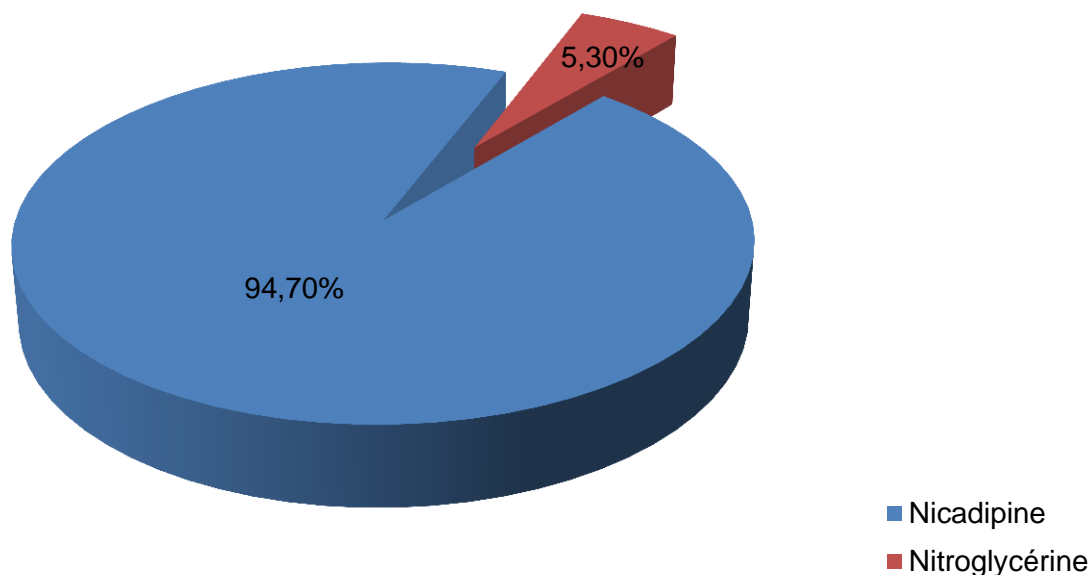


Diagramme 9. Médicaments antihypertenseurs utilisés par voie parentérale.

Près de 16% des patientes avec désordres hypertensifs de la grossesse n'ont pas reçu d'antihypertenseurs ; il s'agissait de patientes avec des PA inférieures à 150/95 mmHg et dont la maladie avait débuté après 35 SA.

Les médicaments antihypertenseurs ont été arrêtés durant la première semaine postpartum chez 118 patientes (71,9% des cas) [Diagramme 10].

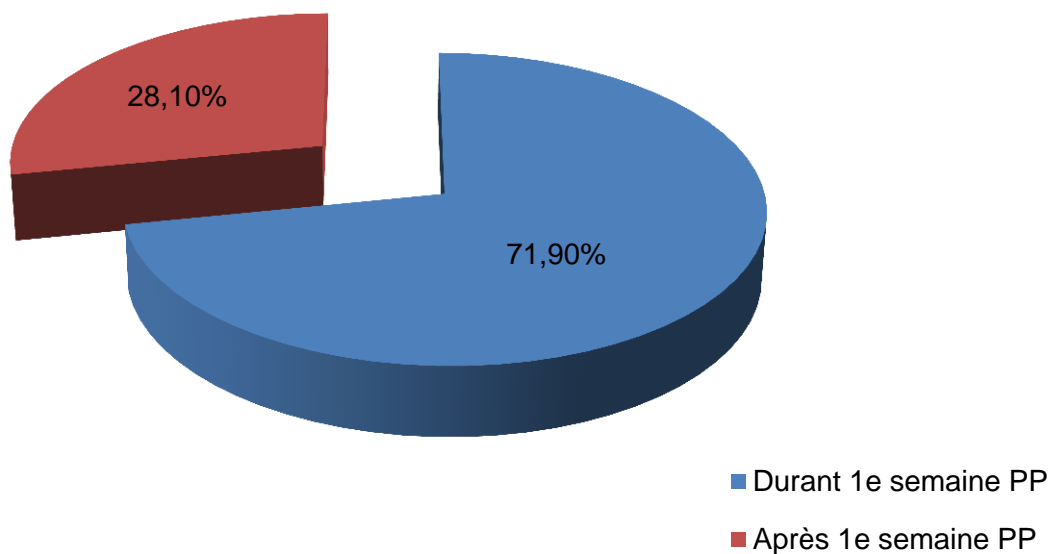


Diagramme 10. Modalités d'arrêt des médicaments antihypertenseurs après l'accouchement.

2.e/ Utilisation de l'Aspirine

Parmi les patientes ayant développé une HTA gestationnelle ou une prééclampsie, seules 66 (40.2%) ont reçu de l'aspirine avant 16 SA, à visée préventive [Diagramme11].

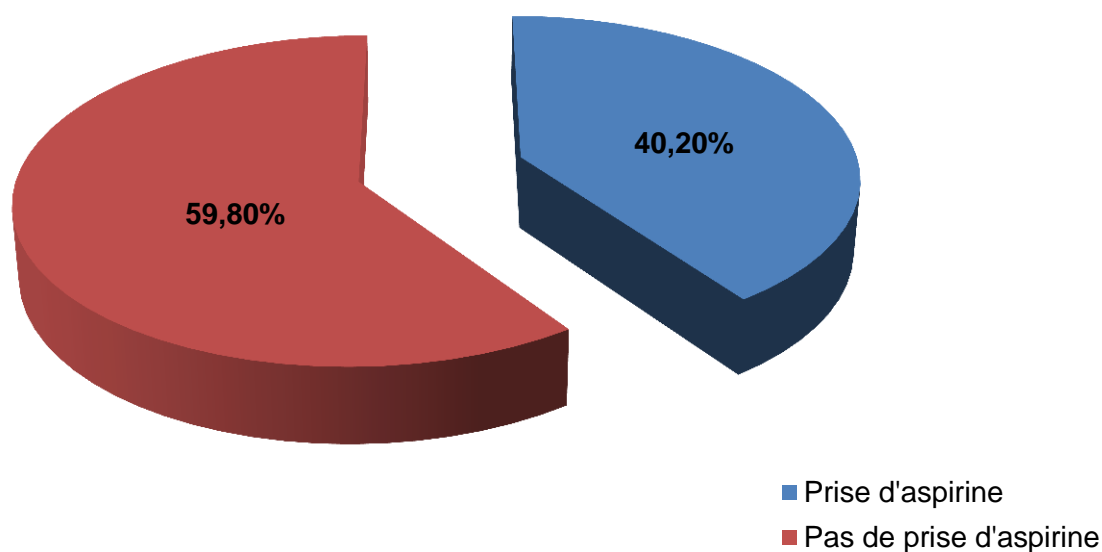


Diagramme 11. Utilisation de l'aspirine avant 16 semaines d'aménorrhée.

Parmi celles-ci, 20,6% ont reçu une dose d'aspirine supérieure à 100 mg/j, et les autres une dose de 100 mg [Diagramme 12].

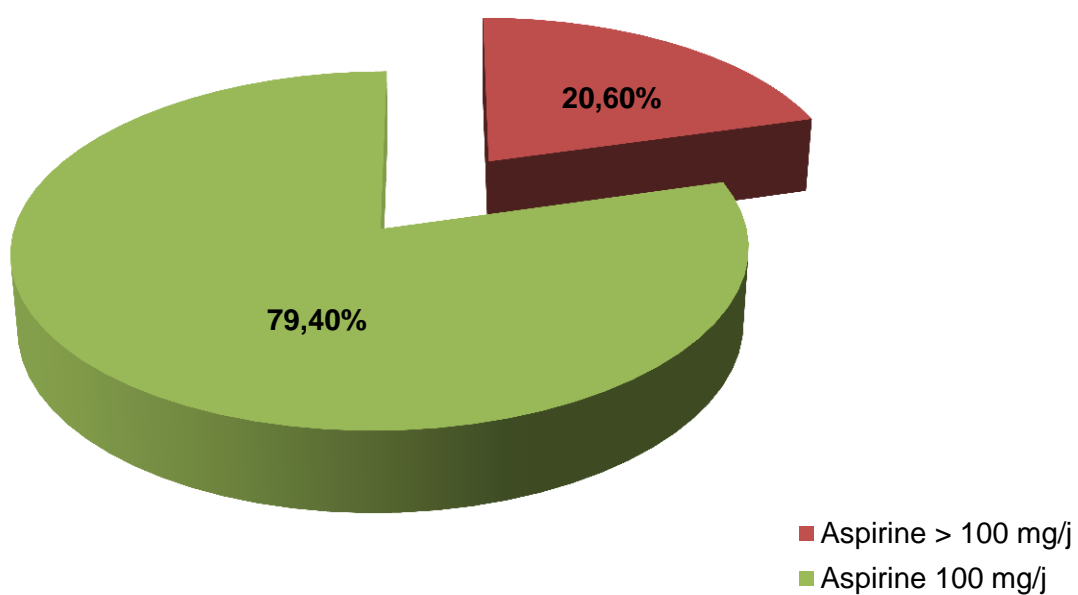


Diagramme 12. Dose d'aspirine utilisée à visée préventive des désordres hypertensifs de la grossesse.

3/ Premier critère de jugement secondaire : les facteurs de risque potentiels des désordres hypertensifs de la grossesse dans notre population :

Nous avons considéré essentiellement les facteurs de risque des désordres hypertensifs de la grossesse rapportés de façon récurrente dans la littérature [3,16] ; La répartition de ces facteurs s'établissait comme suit dans notre cohorte [Table VI] :

<i>Facteurs de risque</i>	<i>Fréquence, n (%)</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Antécédents personnels de PE ou d'HTA gestationnelle</i>	34 (20.7%)	16% - 26%
<i>Antécédents de diabète sucré</i>	6 (3.6%)	1.6% - 6.3%
<i>Antécédents de maladie auto-immune</i>	3 (1.8%)	0.4% - 3.2%
<i>Nulliparité</i>	92 (56.1%)	50% - 62%
<i>Age supérieur à 40 ans</i>	44 (26.8%)	22% - 32%
<i>Intervalle entre les grossesses > 10 ans</i>	4 (2.4%)	0.8% - 5.2%
<i>Obésité</i>	43 (26.2%)	21% - 31%
<i>Histoire familiale de PE</i>	10 (6.1%)	3% - 9%
<i>Grossesses multiples</i>	8 (4.9%)	2.4% - 7.8%

Table VI. Fréquence des facteurs de risque des désordres hypertensifs de la grossesse.

- ✓ **Antécédents personnels de PE ou d'HTA gestationnelle** : 21% (IC95% : 16% -26%)
- ✓ **Antécédents de diabète sucré de type 1 ou 2** : 3.8% (IC95% : 1.6% - 6.3%)
- ✓ **Antécédents de maladie auto-immune** (lupus érythémateux disséminé ; syndrome des anticorps antiphospholipides) : 1.7% (IC95% : 0.4% - 3.2%)
- ✓ **Nulliparité** : 56 % (IC95% : 50% - 62%)
- ✓ **Age supérieur à 40 ans** : 27% (IC95% : 22% - 32%)
- ✓ **Intervalle entre les grossesses supérieur à 10 ans** : 2.8% (IC95% : 0.8% - 5.2%)
- ✓ **Obésité** : Définie par un BMI > 30 kg/m² à la 1^{ère} consultation : 26.1% (IC95% : 21% -31%).
- ✓ **Histoire familiale de PE** : 6% (IC95% : 3% - 9%)
- ✓ **Grossesses multiples** : 5.1% (IC95% : 2.4% - 7.8%)

Nous avons estimé ensuite les Odds ratio pour chacun de ces facteurs de risque dans notre cohorte (les cas ; n = 164) par rapport aux témoins (n = 492), en utilisant le modèle logistique (analyse multivariée) [Table VII].

Cas versus Témoins Facteurs de risque	Cas (n = 164)	Témoins (n = 492)	OR (IC95%)
<i>Antécédents personnels de PE ou d'HTA gestationnelle</i>	34 (20.7%)	16 (3.2%)	6.48 (4.13 - 11.9)
<i>Antécédents de diabète sucré</i>	6 (3.6%)	5 (0.93%)	3.86 (2.34 - 5.69)
<i>Antécédents de maladie auto-immune</i>	3 (1.8%)	1 (0.20%)	8.68 (4.86 - 15.32)
<i>Nulliparité</i>	92 (56.1%)	99 (20.18%)	2.78 (1.48 - 5.64)
<i>Age supérieur à 40 ans</i>	44 (26.8%)	66 (13.54%)	1.98 (1.35 - 3.88)
<i>Intervalle entre les grossesses > 10 ans</i>	4 (2.4%)	4 (0.93%)	2.56 (2.01 - 7.56)
<i>Obésité</i>	43 (26.2%)	59 (12.13%)	2.16 (1.24 - 3.10)
<i>Histoire familiale de PE</i>	10 (6.1%)	9 (1.96%)	3.10 (1.70 - 4.89)
<i>Grossesses multiples</i>	8 (4.9%)	8 (1.70%)	2.88 (2.00 - 4.81)

Table VII. Odds Ratio pour les facteurs de risque de désordres hypertensifs de la grossesse : étude cas - témoins

- ✓ **Antécédents personnels de PE ou d'HTA gestationnelle :**
OR 6.48 (IC95% : 4.13 - 11.9)
- ✓ **Antécédents de diabète sucré de type 1 ou 2 :** OR 3.86 (IC95% : 2.34 - 5.69)
- ✓ **Antécédents de maladie auto-immune** (lupus érythémateux disséminé ; syndrome des anticorps antiphospholipides) : OR 8.68 (IC95% : 4.86 - 15.32)
- ✓ **Nulliparité :** OR 2.78 (IC95% : 1.48 - 5.64)
- ✓ **Age supérieur à 40 ans :** OR 1.98 (IC95% : 1.35 - 3.88)
- ✓ **Intervalle entre les grossesses supérieur à 10 ans :** OR 2.56 (IC95% : 2.01 - 7.56)
- ✓ **Obésité :** définie par un BMI > 30 kg/m² à la 1^{ère} consultation : OR 2.16 (IC95% : 1.24 - 3.10)
- ✓ **Histoire familiale de PE :** OR 3.10 (IC95% : 1.70 - 4.89)
- ✓ **Grossesses multiples :** OR 2.88 (IC95% : 2.00 - 4.81)

4/ Deuxième critère de jugement secondaire : incidence des complications maternelles et fœtales liées aux désordres hypertensifs de la grossesse dans notre population

4.a/ Incidence des complications maternelles

Plus d'un quart des patientes ont développé au moins une complication maternelle liée aux désordres hypertensifs de la grossesse [Table VIII]. L'incidence de ces complications était estimée à 26.8% (IC95% : 22.3% - 35.7%).

<i>Complications</i>	<i>Fréquence, n (%)</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Décès</i>	5 (3.0%)	0.5% - 4.3%
<i>Eclampsie</i>	6 (3.7%)	1.5% - 5.7%
<i>OAP / Détresse respiratoire aigue</i>	11 (6.7%)	3.4% - 10.2%
<i>AVC ischémique</i>	1 (0.6%)	0% - 1.4%
<i>Thrombopénie < 50 x 10⁹/l</i>	8 (4.9%)	2.2% - 6.9%
<i>ALAT > 70 UI/l</i>	36 (22.0%)	16.8% - 27.2%
<i>Créatininémie > 150 umoles/l</i>	4 (2.4%)	0.8% - 4.7%
<i>HELLP syndrome</i>	5 (3.0%)	0.5% - 4.3%
<i>Hématome rétroplacentaire</i>	8 (4.9%)	2.2% - 6.9%
<i>Hémorragies majeures du postpartum</i>	13 (7.9%)	3.7% - 11.1%

Table VIII. Incidence des complications maternelles liées aux désordres hypertensifs de la grossesse.

Ces complications incluaient :

- Décès : n = 5 (3% ; IC95% : 0.5% - 4.3%); les causes des décès étaient un HELLP syndrome dans 04 cas et une éclampsie dans 01 cas.
- Eclampsie : n = 6 (3.7% ; IC95% : 1.5% - 5.7%).
- Œdème aigu des poumons et/ou détresse respiratoire aiguë : n= 11 (6.7% ; IC95% : 3.4% - 10.2%).
- AVC ischémiques : n = 1 (0.6% ; IC95% : 0% - 1.4%).
- Thrombopénie inférieure à 50 000/mm³ : n = 8 (4.9% ; IC95% : 2.2% - 6.9%).
- Taux d'ALAT supérieur à 70 UI/l : n = 36 (22% ; IC95% : 16.8% - 27.2%).
- Créatininémie supérieure à 150 micromoles/l : n = 4 (2.4% ; IC95% : 0.8% - 4.7%) dont un cas a nécessité une dialyse.
- HELLP syndrome : n = 5 (3.0% ; IC95% : 0.5% - 4.3%).
- Hématome rétroplacentaire : n = 8 (4.9% ; IC95% : 2.2% - 6.9%).
- Hémorragies majeures du post-partum : n = 13 (7.9% ; IC95% : 3.7% - 11.1%).

Les complications maternelles étaient plus fréquentes en cas de désordres hypertensifs de la grossesse diagnostiqués avant 34 SA (92.7% des formes compliquées) [Diagramme 13].

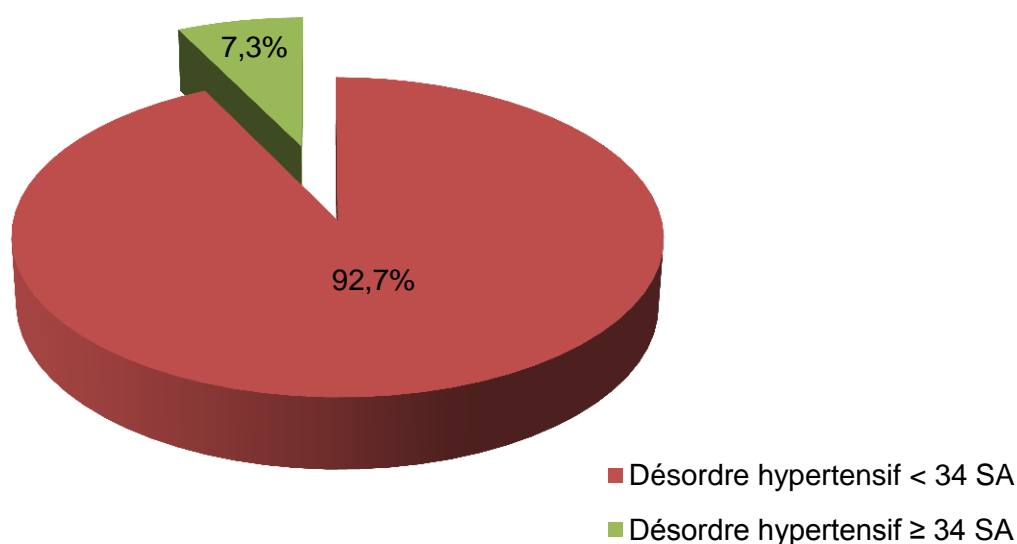


Diagramme 13. Incidence des complications maternelles selon l'âge gestationnel au diagnostic du désordre hypertensif.

A l'interrogatoire, des signes fonctionnels étaient notés chez 48.7% des patientes ayant développé une complication [Diagramme 14]. Il s'agissait de céphalées (66.4% des cas), de vomissements importants (14.6% des cas), de douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit (10.8% des cas) et de troubles visuels (8.2% des cas) [Diagramme 15].

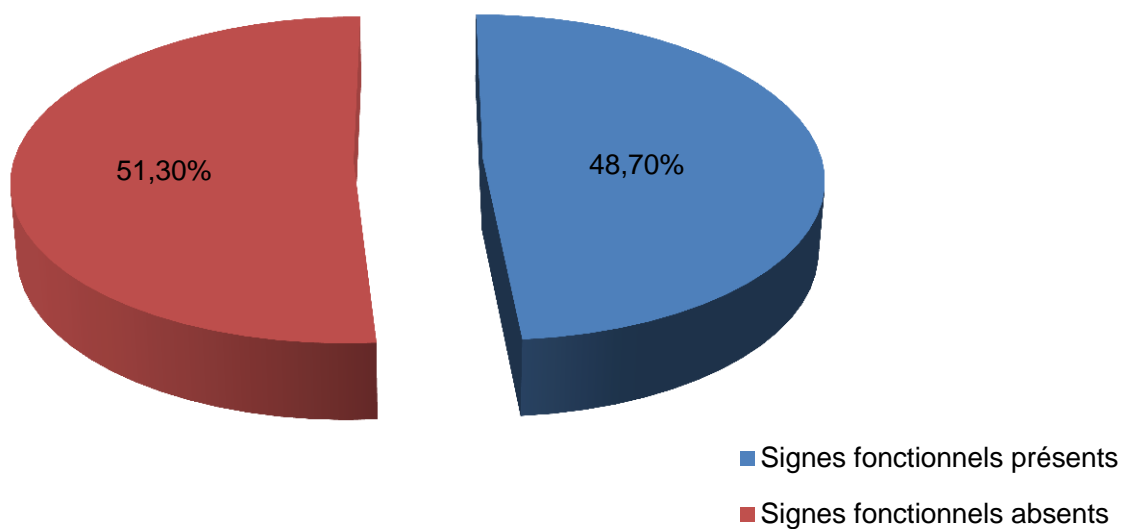


Diagramme 14. Fréquence des signes fonctionnels « prodromiques » avant la survenue de complications maternelles.

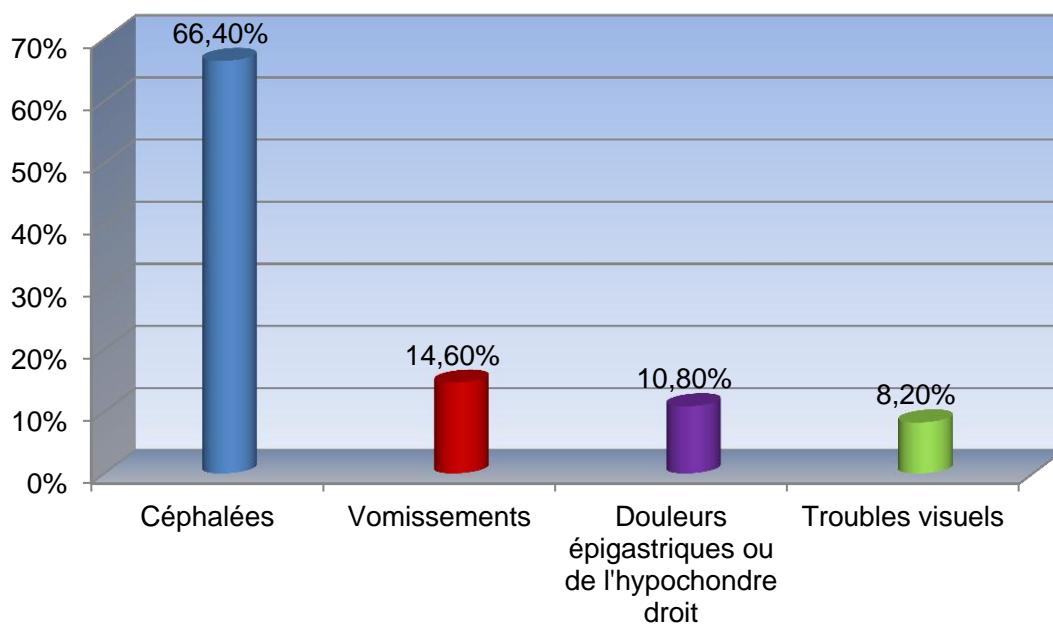


Diagramme 15. Signes fonctionnels « prodromiques » les plus fréquents avant la survenue de complications maternelles.

Les modalités de l'accouchement se déclinaient comme suit : début du travail spontané (15.1%), induit (35.3%), césarienne avant le début du travail (49.6%) [Diagramme 16]. L'accouchement finissait également par césarienne dans 16.2% des cas où il devait se dérouler par voie basse.

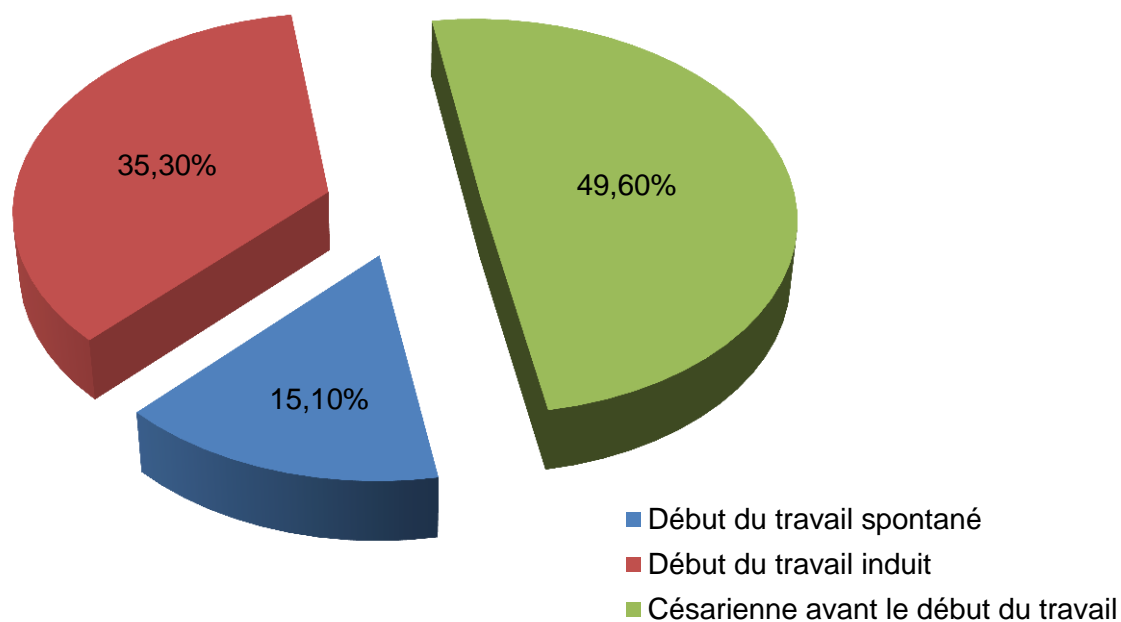


Diagramme 16. Modalités de l'accouchement.

Soixante-neuf patientes (42.1%) ont reçu du sulfate de magnésium en raison d'une forme sévère de prééclampsie, afin de réduire le risque de prééclampsie [Diagramme 17].

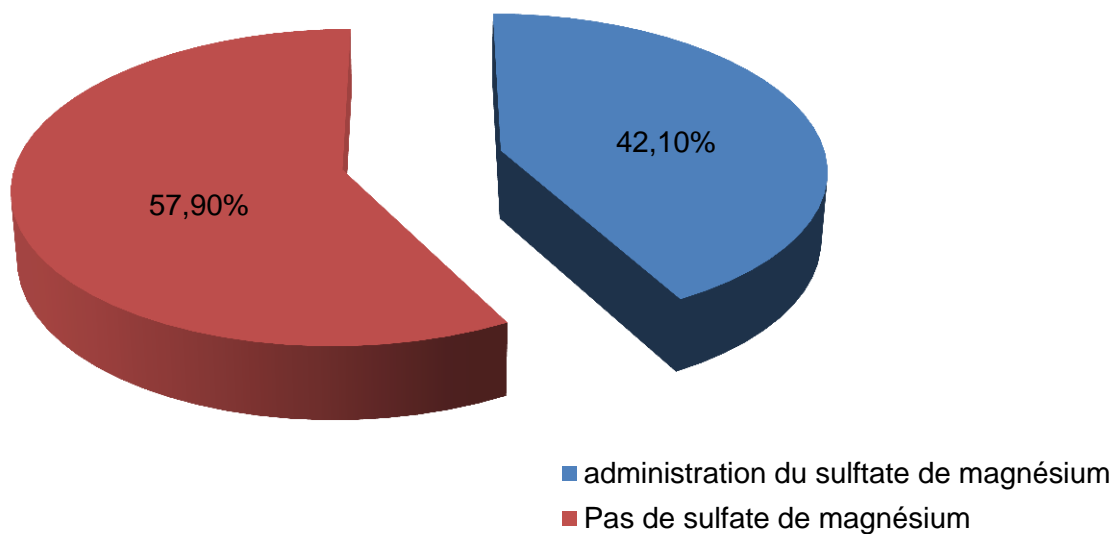


Diagramme 17. Administration du sulfate de magnésium.

4.b/ Incidence des complications fœtales

L'incidence des complications fœtales s'établissait comme suit [Table IX] :

<i>Complications</i>	<i>Fréquence, n (%)</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Mort fœtale</i>	5 (3.0%)	0.5% - 4.3%
<i>Oligohydramnios</i>	6 (3.7%)	1.5% - 5.7%
<i>Prématurité</i>	11 (6.7%)	3.4% - 10.2%
<i>Retard de croissance intra-utérin</i>	1 (0.6%)	0% - 1.4%
<i>Décès néonataux</i>	8 (4.9%)	2.2% - 6.9%

Table IX. Incidence des complications fœtales liées aux désordres hypertensifs de la grossesse.

- Mort fœtale : n = 12 (7.3% ; IC95% : 3.4% - 11.6%)

- Oligohydramnios : n = 102 (62.2% ; IC95% : 54.8% - 69.6%)

- Prématurité spontanée ou iatrogène (le plus souvent) : n = 96 (58.5% ; IC95% : 51.3% - 64.4%)

- Retard de croissance intra-utérin : n = 80 (48.8% ; IC95% : 42.6% - 54.9%).

- Décès néonataux : n = 6 (3.7% ; IC95% : 1.1% - 6.7%).

Les taux cumulés de survenue des complications materno-fœtales, estimés en utilisant la méthode de Kaplan-Meier étaient significativement plus élevés dans le groupe de patientes avec prééclampsie versus le groupe de patientes avec hypertension gestationnelle isolée (HR 5.8 ; IC95% : 3.5 – 9.9 ; $p < 0.001$) [Diagrammes 18a et 18b].

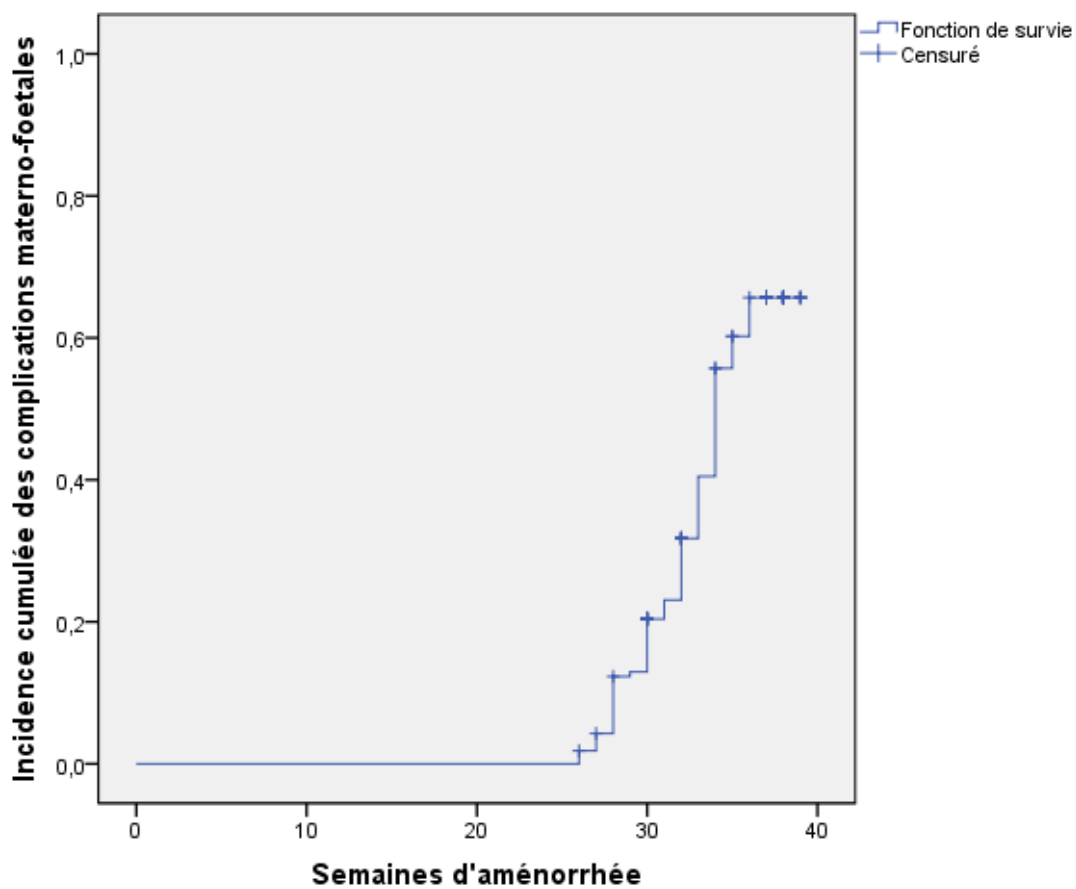


Diagramme 18a. Incidence cumulée des complications materno-fœtales dans la population d'étude.

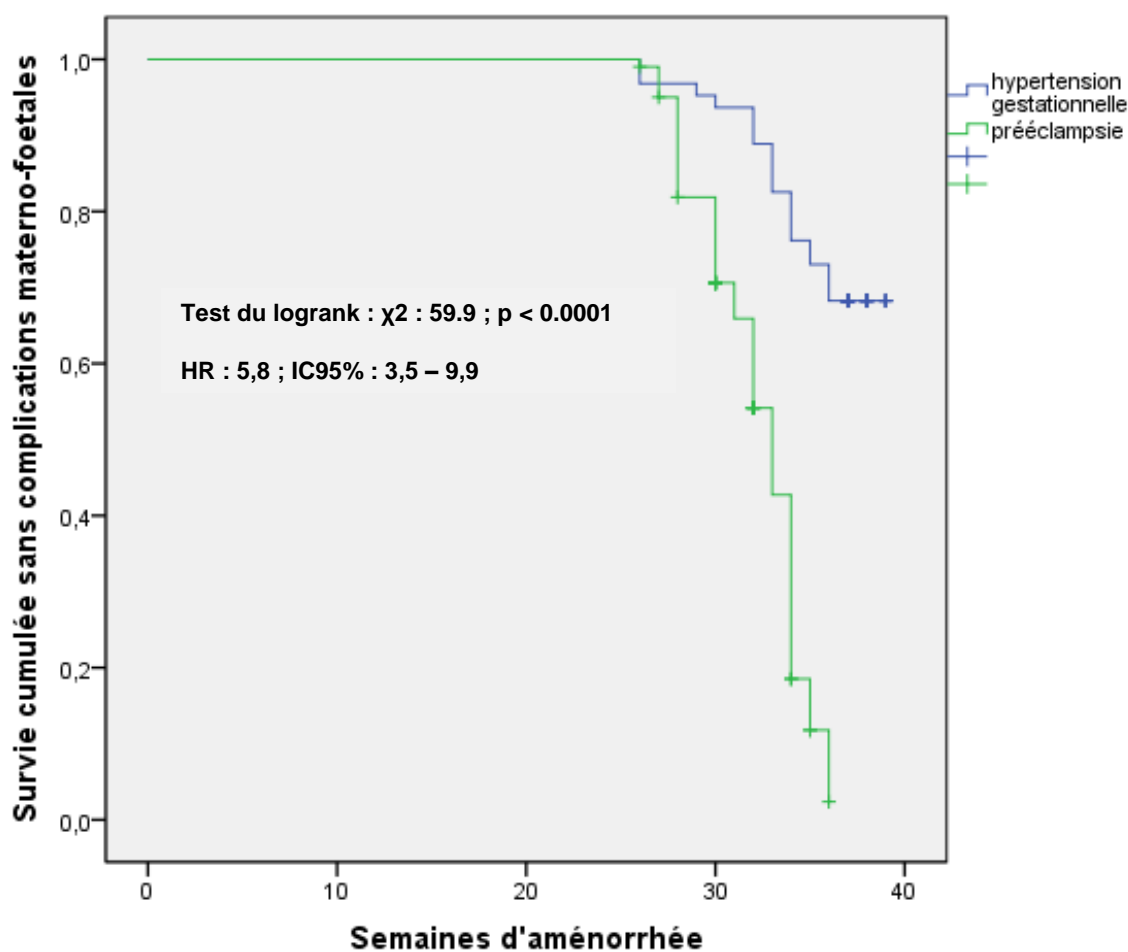


Diagramme 18b. Incidence cumulée des complications materno-fœtales en fonction du type de désordre hypertensif de la grossesse.

Soixante et onze patientes (43.3%) ont bénéficié de l'administration des corticoïdes en anténatal, en vue de réduire les complications liées à la prématurité telles que les détresses respiratoires, l'entérocolite nécrosante, les admissions en soins intensifs ou les décès néonataux [Diagramme 19].

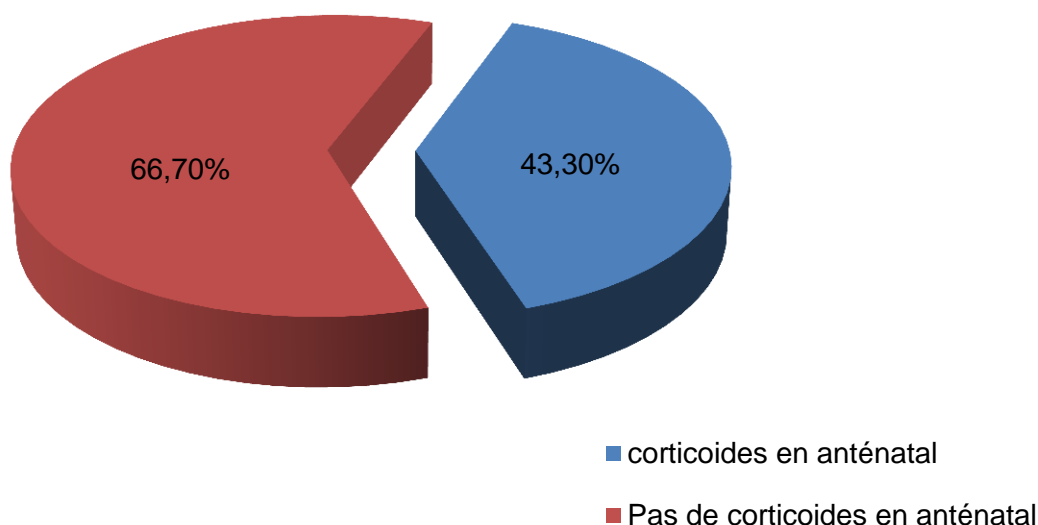


Diagramme 19. Administration des corticoïdes en anténatal.

5/ Troisième critère de jugement secondaire : Devenir des patientes à trois mois postpartum

Une consultation systématique était programmée chez toutes patientes de notre cohorte à 3 mois ; 12 patientes étaient perdues de vue.

A 3 mois, 6 patientes (17.1% ; IC95% : 9.3% - 25.1%) ont gardé une hypertension artérielle persistante, confirmée en MAPA [Diagramme 20] et 6 patientes (3.7% ; IC95% : 2.2% - 5.4%) présentaient toujours une protéinurie. Il s'agit de patientes ayant toutes développé une prééclampsie sévère. Ces patientes ont été adressées en consultation spécialisée de cardiologie et de néphrologie.

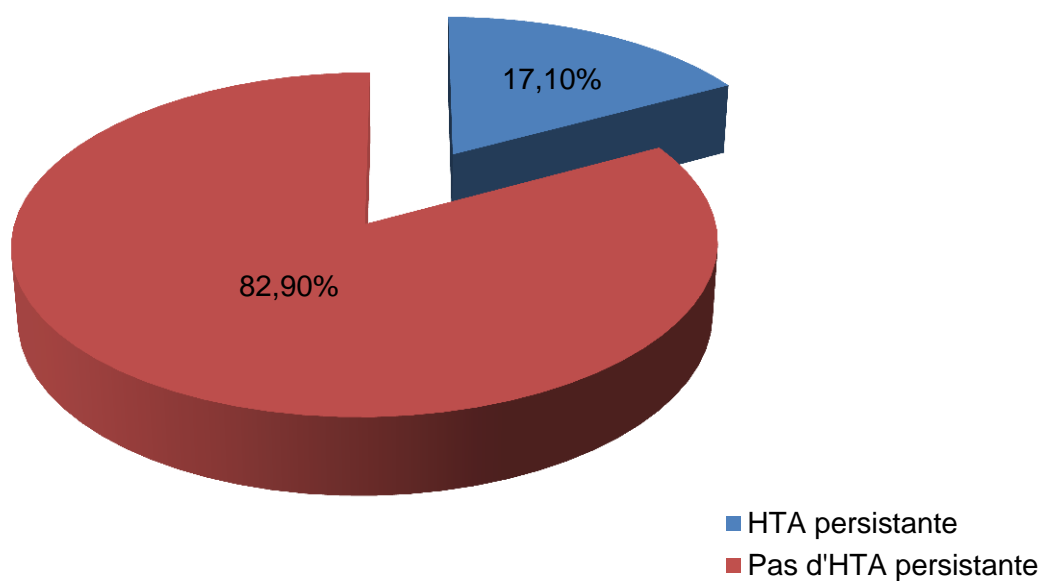


Diagramme 20. Fréquence de l'hypertension persistante à 03 mois postpartum.

X/ Discussion

La prévalence des désordres hypertensifs de la grossesse dans notre population issue de la région de Tizi-ouzou était de 13.5% et celle de la prééclampsie de 8.3%. Ces chiffres auraient été certainement plus élevés si notre étude avait porté sur l'ensemble des désordres hypertensifs de la grossesse qui comprennent, outre l'HTA gestationnelle isolée et la prééclampsie qui ont fait l'objet de notre travail, l'HTA chronique et l'HTA chronique avec prééclampsie surajoutée [13].

La prévalence des désordres hypertensifs de la grossesse dans notre étude n'était pas très éloignée de celle rapportée dans la littérature et qui se situe entre 10 et 15% pour les désordres hypertensifs de la grossesse en général [1, 218], et entre 2 et 8% pour la prééclampsie [217].

Près de 3/4 des prééclampsies dans notre étude étaient des formes précoces, survenues avant 34 SA ; ceci pourrait être lié, au moins en partie, au fait que toutes les femmes enceintes dépistées de notre cohorte l'étaient dès leur premier contact médical pour suivi de grossesse.

Parmi les facteurs de risque potentiels des désordres hypertensifs de la grossesse, quatre arrivaient en tête dans notre population avec des proportions supérieures à 20%. Il s'agit de la nulliparité (OR 2.78), de l'âge supérieur à 40 ans (OR 1.98), de l'obésité (OR 2.16) et des antécédents personnels d'HTA gestationnelle ou de prééclampsie (OR 6.48). Il a été rapporté dans d'autres études que ces quatre facteurs multipliaient le risque de prééclampsie par 2.9 ; 1.7 ; 1.55 et 7.2 respectivement [16].

Ainsi, en matière de santé publique, si des mesures préventives devaient être envisagées pour réduire la prévalence des désordres hypertensifs de la grossesse dans

notre région, la priorité serait donnée à la prévention des récurrences de prééclampsie chez des femmes ayant déjà développé la maladie lors des grossesses antérieures, et à la lutte contre l'obésité chez les femmes en âge de procréer. Les femmes avec antécédents de prééclampsie doivent être informées du risque de récurrence en cas de nouvelle grossesse et des risques materno-fœtaux encourus. L'Aspirine est actuellement la seule drogue pour laquelle nous avons accumulé suffisamment de preuves pour réduire le risque de PE et est recommandée par les sociétés savantes chez les patientes à haut risque comme celles ayant des antécédents de prééclampsie. Lorsqu'elle est administrée à des doses supérieures à 100 mg/j et initiée avant 16 SA, l'aspirine réduit de 60% l'incidence de la prééclampsie préterme [60]. Bien que l'impact de la perte de poids durant la période pré-conceptionnelle sur l'incidence de la prééclampsie ne soit pas encore correctement évalué, des études après chirurgie bariatrique suggèrent des effets positifs [236].

L'incidence des complications maternelles était élevée dans notre population puisque plus de 25% des patientes ont développé au moins une complication, dont 5 décès. Globalement, il a été rapporté qu'une morbidité maternelle significative concernerait 15% des femmes avec prééclampsie sévère [237]. Les désordres hypertensifs de la grossesse constituent la deuxième cause de mortalité maternelle (14%) dans le monde, après les hémorragies [238]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [8], près d'un dixième des décès maternels sont associés à des désordres hypertensifs de la grossesse en Afrique et en Asie, ce chiffre s'élève à 25% en Amérique Latine. Cependant, la majorité des décès en rapport avec ces désordres seraient évitables si les femmes qui en sont atteintes reçoivent en temps utile des soins efficaces et une surveillance adéquate fondés sur des données factuelles. Chabra et Kakani [239] ont précisé les trois grandes causes de décès en cas de désordre

hypertensif de la grossesse : HELLP syndrome, l'œdème aigu des poumons et l'éclampsie.

Le traitement pharmacologique antihypertenseur était prescrit à la majorité de nos patientes (84.1% des cas) ; celles qui ne l'ont pas reçu avaient des niveaux de pression artérielle inférieurs à 150/95 mmHg et leur maladie avait débuté après 35 SA. Quel que soit le désordre hypertensif de la grossesse, il est recommandé de traiter une PA \geq 140/90 mmHg en visant une PAD de 85 mmHg (entre 80 et 85 mmHg) , et une PAS $<$ 160 mmHg, certaines équipes ciblant une PAS entre 110 et 140 mmHg, pour réduire la probabilité de voir se développer une hypertension maternelle sévère et possiblement d'autres complications comme une thrombopénie ou une élévation symptomatique des enzymes hépatiques [14]. Il est recommandé aussi de réduire la posologie des médicaments antihypertenseurs voire de les arrêter si la PAD est $<$ 80 mmHg. Par ailleurs, dans une analyse secondaire de l'essai CHIPS, une PA \geq 160/110 mmHg était associée de façon significative à un excès d'événements aderses maternels et fœtaux, indépendamment du développement d'une PE. Ceci incluait pour la mère une augmentation de la durée de séjour à l'hôpital $>$ 10 jours, thrombopénie $<$ $100 \times 10^9/l$, élévation symptomatique des enzymes hépatiques ; et pour le fœtus, petit poids de naissance, augmentation du risque de prématurité avant 34 et avant 37 SA, décès et morbidité nécessitant une réanimation néonatale $>$ 48 heures [136].

L'incidence des complications fœtales était également élevée dans notre population puisque les taux de prématurité et/ou de retard de croissance intra-utérin atteignaient voire dépassaient les 50% et la mortalité fœtale avoisinait 7%. Cette morbi-mortalité accrue est liée, au moins partiellement, à la fréquence élevée des formes précoces de prééclampsie dans notre cohorte. Il a été rapporté dans la littérature des taux de retard de croissance intra-utérin de 5 à 20% et une mortalité périnatale de 1 à 10%

[4-6], avec des valeurs les plus élevées dans les pays en voie de développement et/ou dans les formes les plus précoces de la maladie.

La réduction de cette morbidité materno-fœtale accrue liée à la prééclampsie passerait nécessairement par la possibilité d'une prédiction précoce du risque de survenue de la maladie dès le premier trimestre de la grossesse. Il semble qu'actuellement la tendance soit à une approche combinée intégrant des éléments cliniques, biophysiques et biochimiques pour réaliser le dépistage des femmes à haut risque de prééclampsie entre 11 et 13 SA [49]. Les paramètres les plus utiles pour ajuster le risque à priori de prééclampsie sont la pression artérielle moyenne, l'index de pulsatilité au doppler des artères utérines et le taux de PIGF. Ce dépistage triple-test entre 11 et 13 SA, prédit 90% des prééclampsies précoces et 75% des prééclampsies préterme, avec un taux de faux positifs de 10%. De façon intéressante, l'essai ASPRE [50] a montré que le traitement par aspirine 150 mg/j le soir, de 11-14 SA à 36 SA, des grossesses dépistées par ce triple test réduisait de 90% le risque de prééclampsie très précoce (< 32 SA), de 80% celui de prééclampsie précoce (< 34 SA) et de 60% celui de prééclampsie préterme (< 37 SA). Malheureusement, dans notre cohorte seules 40% des patientes ayant développé un désordre hypertensif de la grossesse ont reçu de l'aspirine avant 16 SA, mettant en exergue la relative faible capacité des soignants à prédire dès le premier trimestre le risque de prééclampsie. Au plan pratique, la généralisation d'un tel dépistage demande la standardisation du recueil de données cliniques et des mesures biophysiques, la diffusion du dosage de PIGF, la prise en charge de ces actes et la formation des praticiens. Le dépistage ciblé ou généralisé reste à trancher sur des considérations surtout économiques.

Dans les 3 mois postpartum, 17% des patientes de notre cohorte ont gardé une hypertension artérielle persistante, confirmée en MAPA et près de 4% d'entre elles

présentaient toujours une protéinurie. Toutes ces patientes ont développé une forme précoce de la maladie. De plus en plus de données de la littérature suggèrent des taux élevés de progression vers l'hypertension chronique ou l'hypertension persistante durant la première année suivant un désordre hypertensif de la grossesse. Une étude récente utilisant la MAPA et la PA de consultation a montré que 42% des femmes avec prééclampsie sévère avaient une hypertension persistante à 1 an postpartum [185]. De façon similaire, Smith et al. ont démontré que 56% des femmes avec prééclampsie étaient hypertendues à 1 an postpartum [184].

Certains points forts de notre étude méritent d'être mentionnés :

Il s'agit à notre connaissance de la première étude observationnelle prospective, à l'échelle nationale, évaluant la fréquence et l'impact pronostique des désordres hypertensifs de la grossesse.

Tous les femmes enceintes consultant dans un cadre non programmé, pour un suivi de grossesse, dans les 3 maternités les plus importantes en terme de recrutement, relevant du secteur public de la ville de Tizi-ouzou, étaient dépistées, avec des critères d'inclusion larges et très peu de critères d'exclusion, ce qui permet d'extrapoler les résultats de notre étude à une large population de femmes enceinte vues en pratique quotidienne.

Les résultats de notre étude sont issus d'une démarche hypothético-déductive avec formulation à priori des hypothèses de recherche et des objectifs de l'étude et calcul du nombre de sujets nécessaires pour répondre à ces objectifs.

Les critères de jugement utilisés pour évaluer l'impact pronostique des désordres hypertensifs de la grossesse étaient cliniquement pertinents.

La taille de l'effet des désordres hypertensifs de la grossesse sur la morbidité materno-fœtale mise en évidence est suffisamment importante au point de vue clinique pour constituer une invitation claire à l'action.

Les résultats de notre étude sont relativement cohérents avec ceux d'autres études déjà publiées.

Enfin, peu de pertes de vue ont été enregistrées (aucune patiente n'était perdue de vue durant la grossesse ; 3.5% de patientes perdues de vue dans les 3 mois post-partum)

Les limites de notre étude sont les suivantes :

Notre étude est régionale, ceci peut limiter l'extrapolation des résultats aux autres centres et aux autres régions du pays.

Les patientes n'ont pas donné par écrit leur consentement éclairé à participer à l'étude, bien qu'il ne s'agisse pas d'un essai thérapeutique.

Par souci de simplification, nous avons utilisé la définition classique de la prééclampsie : association d'une hypertension artérielle gestationnelle à une protéinurie supérieure à 300 mg/24 heures. Actuellement, la prééclampsie est définie par une hypertension de novo, apparaissant après 20 SA, associée à une protéinurie et/ou une dysfonction aigue d'organe : insuffisance rénale aigue (IRA), dysfonction hépatique, signes neurologiques, œdème pulmonaire, hémolyse, thrombopénie, ou RCIU. La protéinurie n'est pas actuellement obligatoire pour le diagnostic de prééclampsie.

Nous n'avons pas étudié l'effet de la durée d'exposition au risque (facteurs de risque étudiés) sur l'incidence de survenue des désordres hypertensifs de la grossesse.

Nous avons exclu de notre étude l'hypertension chronique avec ou sans prééclampsie surajoutée qui est associée au même titre que l'hypertension gestationnelle et la prééclampsie à un mauvais pronostic maternel et fœtal.

De même que nous n'avons pas évalué chez la population de femmes enceinte dépistées la pertinence du triple test (PAM, indice de pulsatilité, PIGF) entre 11 et 13 SA couplé aux caractéristiques maternelles et aux antécédents obstétricaux pour la prédiction du risque de prééclampsie.

Enfin, s'agissant d'une étude observationnelle prospective limitée dans le temps, nous n'avons pas de données relatives au pronostic cardiovasculaire à moyen et à long termes des patientes de notre cohorte.

.

XI/ Conclusions

La prévalence des désordres hypertensifs de la grossesse, à l'exclusion de l'hypertension chronique avec ou sans prééclampsie surajoutée, et de la prééclampsie dans la région de Tizi-ouzou est de 13.5% et 8.3% respectivement. Près de 75% des prééclampsies sont des formes précoces survenues avant 34 SA.

Les facteurs de risque les plus fréquents des désordres hypertensifs de la grossesse dans notre population sont les antécédents personnels de prééclampsie, la nulliparité, l'âge supérieur à 40 ans et l'obésité, qui multiplient le risque de survenue d'un désordre hypertensif de la grossesse par un facteur 6.5 ; 2.8 ; 2 et 2.2 respectivement.

Les désordres hypertensifs de la grossesse sont responsables d'une lourde morbidité et mortalité dans notre population puisque plus d'une patiente sur quatre développent une prééclampsie sévère avec complications et près d'une naissance sur deux est prématurée ou présente un retard de croissance intra-utérin. Par ailleurs, près d'une patiente sur cinq garde une hypertension persistante à trois mois postpartum.

Les résultats de notre étude observationnelle prospective qui est à notre connaissance la première du genre dans notre pays, constituent une invitation claire à l'action en vue d'améliorer le dépistage, la surveillance et le traitement des femmes enceintes avec désordres hypertensifs de la grossesse.

Une fois installée, le diagnostic de prééclampsie est facile, basé sur la mesure de la pression artérielle et la recherche de marqueurs de souffrance d'organes.

La généralisation du dépistage triple test entre 11 et 13 SA, combinant la mesure de la pression artérielle moyenne, la mesure de l'indice de pulsatilité au doppler des

artères utérines et le dosage de PIGF pourrait être l'une des solutions clés pour mieux prédire le risque de prééclampsie dès le premier trimestre de la grossesse, permettant ainsi d'instaurer à temps un traitement par aspirine 150 mg/j, d'optimiser la surveillance de ces patientes et in fine de décider du meilleur timing pour l'accouchement.

Enfin, l'identification des femmes avec désordres hypertensifs de la grossesse constitue une opportunité pour mettre en place une stratégie visant à réduire leur risque cardiovasculaire global via des mesures hygiéno-diététiques, des réévaluations régulières de ce risque, le contrôle des facteurs de risque classiques et l'instauration au moment opportun d'un éventuel traitement pharmacologique. En effet, il est actuellement bien établi que les femmes avec désordres hypertensifs de la grossesse ont un risque à moyen et à long terme nettement plus élevé de maladie coronaire, d'AVC, de MRC et de décès cardiovasculaire par rapport aux femmes dont la grossesse était « normotensive ».

Références

1. Ananth C.V, Keyes K.M, Wapner R.J, et al. Pre-Eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 2013;34, f6564.
2. Brown M.A, Magee L.A, Kenny L.C, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis , and Management Recommendations Practice. *Hypertension* 2018;72:24-43.
3. National Guideline Alliance (UK). Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management (NG133). 2019.Available online: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
4. Madazli R, Yuksel M.A, Imamoglu M, et al. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early and late onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290:53-57.
5. Haddad B, Deis S, Goffinet F, et al. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1590-1595.
6. Rezk M, Gamal A, Emara M. Maternal and fetal outcome in de novo preeclampsia in comparison to superimposed preeclampsia: a two year observational study. *Hypertens, pregnancy* 2015;34:137-144.
7. Davis EF, Lazdam M, Lewandowski AJ, et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies : a systematic review, *Pediatrics* 2012 ;129 :e1552-e1556.
8. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia 2013.
9. Karumanchi SA, Lindheimer MD. Preeclampsia pathogenesis : « triple a rating – autoantibodies and antiangiogenic factors. *Hypertension* 2008 ;14 :855-862.
10. Fox R, Kitt J, Leeson P, et al. Preeclampsia : risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring.

11. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH, et al. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia : systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:287-93.
12. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultra-sound Obstet Gynecol* 2018;52:186-95.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists 2013.
14. Bartsch E, Medcalf KE, Park A, et al. High risk of preeclampsia identification group. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and Meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753.
15. Askie LM, Duley L, Hendersen-Smart DJ, et al. Antiplatelets agents for prevention or preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-1798.
16. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-414.
17. North RA, McCowan LME, Dekker GA, et al. Clinical risk prediction for preeclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ* 2011;342:d1875.
18. Yu HF, Chen HS, Rao DP, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications : a PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016;95:e4863.
19. Pamidi S, Pinto LM, Marc I, et al. Maternal sleep-disordered breathing and adverse pregnancy outcomes : a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;201:52.
20. NourollahpourShiadeh M, Riahi SM, Adam I, et al. Helicobacter pylori infection and risk of preeclampsia : a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:324-331.

21. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, et al. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension : a systematic review and meta-analysis . *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:328-339.
22. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate : a strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997;99:2139-2151.
23. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:S115-S122.
24. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011;31:33-46.
25. Powe CF, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011;123:2856-2869.
26. Goulopoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol Med* 2015;21:88-97.
27. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, Evaluation, and management of the hypertension disorders of pregnancy : executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:416-438.
28. Tucker KL, Taylor KS, Crawford C, et al. Blood pressure self monitoring in pregnancy: examining feasibility in a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:442.
29. Hinton L, Tucker KL, Grienfield SM, et al. Blood pressure self monitoring in pregnancy. Feasibility study ; A Qualitative analysis of women's experiences of self monitoring. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:427.
30. Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014;41:16-21.

31. Mounier-Vehier C et al, HTA et grossesse. Consensus d'experts de la société française d'hypertension artérielle 2015. www.sfhta.org.
32. Waugh JJS, Bell SC, Kilby MD, et al. Optimal Bedside urinalysis for the detection of proteinuria in hypertension pregnancy : a study of diagnosis accuracy. *BJOC* 2005;112:412-417.
33. Waugh J, Hooper R, Lamb E, et al. Spot protein creatinine ratio and spot albumin creatinine ratio in the assessment of preeclampsia : a diagnosis accuracy study with decision analytic model based economic evaluation and acceptability analysis. *Health Technol Assess* 2017;21:1-90.
34. KucukgozGulec U, Sucu M, Ozgunen FT, et al. Spot urine protein to creatinine ratio to predict the magnitude of 24 hour total proteinuria in preeclampsia of varying severity. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39:854-860.
35. Khaliq OP, Konoshita T, Moodley J, et al. The role of uric acid in preeclampsia : is uric acid a causative factor or a sign of preeclampsia ? *Curr Hypertens Rep* 2018 ;20(9):80.
36. Braga TT, Forni MF, Costa MC, et al. Soluble Uric Acid Activates the NLRP3 Inflammasome. *Sci Rep* 2017;7 (1) :39884.
37. Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, et al. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia : a met-analysis. *J Clin Hypertens* 2020;00:1-9.
38. Chapell LC, Duckwoth S, Seed PT, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013;128:2121-2131.
39. Duhig KE, Myers J, Seed PT, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected preeclampsia : a multicenter pragmatic stepped wedge cluster randomized controlled trial. *Lancet* 2019;393:1807-1818.
40. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the SFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13-22.

41. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125:911-9.
42. Ukah UV, De Silva DA, Payne B, et al. Prediction of adverse maternal outcomes from preeclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review . *Pregnancy Hypertension* 2018;11:115-23.
43. Vatish M, StrunzMcKendy T, Hund M, et al. sFlt-1/PlGF ratio test for preeclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:765-71.
44. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613-22.
45. Wright B, Rolnik DL, Syngelaki A, et al. Aspirin for evidence based preeclampsia prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:612e1-612e6.
46. Zheng WF, Zhan J, Chen A, et al. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019;98:51(e18496).
47. Goodlin RC, Haesslein HO, Fleming J, et al. Aspirin for the treatment of recurrent toxemia. *Lancet* 1978;2:51.
48. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, et al. Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985;1:840-2.
49. CLASP : a randomized trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (collaborative low dose aspirin study in pregnancy) collaborative group. *Lancet* 1994;343:619-29.
50. Roberge S, Villa P, Nicolaidis K, et al. Early administration of low dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia : a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:141-6.

51. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction : systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:110-20 e6.
52. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aus N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55:e1-29.
53. O'gorman N, Wright D, Rolnik DL, et al. Study protocol for the randomized controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with aspirin for evidence based preeclampsia prevention (ASPRES). *BMJ Open* 2016;6:e011801.
54. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC, et al. Chronotherapy with low dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *ChronobiolInt* 2013;30:260-79.
55. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613-22.
56. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia : systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:287-93 e1.
57. Poon LC, Wright D, Rolnik DL, et al. Aspirin for evidence based preeclampsia prevention trial : effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:585 e1-85 e5.
58. Norgard B, Puho E, Czeizel AE, Skriver MV, et al. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities : a population based case control study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:922-3.
59. Mone F, Mulcahy C, Mcparland P, et al. Trial of feasibility and acceptability of routine low dose aspirin versus early screening test indicated aspirin for preeclampsia prevention (TEST study): a multicenter randomized controlled trial. *BMJ Open* 2018;8:e022056.

60. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Prevention of preeclampsia with low dose aspirin in healthy , nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329:1213-8.
61. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:483-89.
62. Panagodage S, Yong HE, Da Silva Costa F, et al. Low dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early onset preeclampsia. *Am J Pathol* 2016;186:3217-24.
63. Li C, Raikwar NS, Santillon MK, et al. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta* 2015;36:446-53.
64. Su MT, Wang CY, Tsai PY, et al. Aspirin enhances trophoblast invasion and represses soluble fms-like tyrosine kinase 1 production : a putative mechanism for preventing preeclampsia. *J Hypertension* 2019;37:2461-69.
65. Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:580 e1-80 e6.
66. Benko Z, Chaveeva P, De Paco Matallana C, et al. Revised competing risks model in screening for preeclampsia in twin pregnancy by maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54:617-24.
67. Francisco C, Wright D, Benko Z, et al. Hidden high rate of preeclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:88-92.
68. Francisco C, Wright D, Benko Z, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:589-95.
69. ACOG Committee Opinion No 743: Low dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132:e44-e52.

70. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: a pragmatic guide for first trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol* 2019;145Suppl 1:1-33.
71. Kalafat E, Shirazi A, Thilaganathan B, Khalil A. The role of aspirin in prevention of preeclampsia in twin pregnancies: does the dose matter? *Am J Obstet Gynecol* 2020.
72. Carpentier C, Bujold E, Camire B, et al. low dose aspirin for prevention of fetal growth restriction and preeclampsia in twins: the GAP pilot randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017: 154-256.
73. Bergron TS, Roberge S, Carpentier C, et al. Prevention of preeclampsia with aspirin in multiple gestations : a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatal* 2016;33:605-10.
74. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low dose aspirin : a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:491-9.
75. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, et al. Prediction and prevention of small for gestational age neonates : evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52:52-59.
76. Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, et al. Aspirin for evidence based preeclampsia prevention trial : effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:612 e1-12 e6.
77. Morgan TK. Role of the placenta in preterm birth: a review. *Am J Perinatal* 2016;33:258-66.
78. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS , et al. Low dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN) : a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2020;395:285-93.
79. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1404-23.

80. Ling HZ, Jara PG, Bisquera A, et al. Maternal cardiac function in women at high risk for preeclampsia treated with 150 mg aspirin or placebo : an observational study. *BJOG* 2020.
81. Werner EF, Hauspurg AK, Rouse DJ. A cost benefit analysis of low dose aspirin prophylaxis for the prevention of preeclampsia in the United States. *Obstet Gynecol* 2015;126:1242-50.
82. Cuckle H. Strategies for prescribing aspirin to prevent preeclampsia : a cost effectiveness analysis. *Obstet Gynecol* 2020;135:217.
83. Rotchell YE, Cruickshank JK, Gay MP, et al. Low dose aspirin study in pregnancy (BLASP) : a randomized trial for the prevention of preeclampsia and its complications. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:286-92.
84. Karras SN, Wagner CL, Angeloudi E, et al. Maternal Vitamin D status maternal status during pregnancy in Europe : the two sides of the story. *Eur J Nutr* 2017 ;56 :2207-2208 .
85. Sharma N, Nath C, Mohammad J. Vitamin D status in pregnant women visiting a tertiary care center of north eastern India. *J Family Med Prim Care* 2019;8:356-360.
86. Pashapour S, Golmohammadlou S, Behroozi-Lak T, et al. Relationship between low vitamin D status and the risk of severe preeclampsia: a case control study. *Pregnancy Hypertens* 2019;15:161-165.
87. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia : systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinic Nutrition* 2019;39:1742-1752.
88. Cardus A, Panizo S, Encinas M, et al. 1,25-dihydroxyvitamine D3 regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter. *Atherosclerosis* 2009;204:85-89.
89. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, et al. Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endogline (sEng) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary trophoblast cells and placenta. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:117.

90. Girardi G. Pravastatin to treat and prevent preeclampsia. Preclinical and clinical studies. *J Reprod Immunol* 2017;124:15-20.
91. Garrett N, Pombo J, Umpierrez M, et al. Pravastatin therapy during preeclampsia prevents long term adverse health effects in mice. *JCI insight* 2018;3:e120147.
92. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, et al. Effects of pravastatin on human placenta, endothelium, and women with severe preeclampsia. *Hypertension* 2015;66:687-97.
93. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high risk pregnant women : a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:e1-17.
94. Lefkou E, Mamoupoulous A, Dakglis T, et al. Clinical improvement and successful pregnancy in a preeclamptic patient with antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest* 2016;126:2933-40.
95. Ma'ayeh M, Rood Kara M, Kniss D, et al. Novel interventions for the prevention of preeclampsia. *Current Hypertension Reports* 2020;22:1.
96. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs the evidence –focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018;39:2526-39.
97. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, et al. The risks of statin use in pregnancy : a systematic review. *J Clin Lipidol* 2016;10:1081-90.
98. Brownfoot FC, Hastic R, Hannan NJ, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia : effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endogline secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:356 e1 – 15.
99. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2016;374:434-43.
100. Alqudah A, McKinley MC, McNally R, et al. Risk of preeclampsia in women taking metformin : a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2018;35:160-72.

101. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER, et al. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* 2016;59:426-35.
102. Cassina M, Dona M, Di Gianantonio E, et al. First trimester exposure to metformin and risk of birth defects : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:656-9.
103. Woudes TA, Battin M, Coat S, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years in offspring of women randomized to metformin or insulin treatment for gestational diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F488-93.
104. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes : the offspring follow up (MiGTOFU) : body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6:e000456.
105. Onda K, Tong S, Beard S, et al. Proton pump inhibitors decrease soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endogline secretion, decrease hypertension, and rescue endothelial dysfunction. *Hypertension* 2017;69:457-68.
106. Kaitu'u-Lino TJ, Brownfoot FC, Beard S, et al. Combining metformin and esomeprazole is additive in reducing sFlt-1 secretion and decreasing endothelial dysfunction-implications for treating preeclampsia. *PLoS One* 2018;13:e0188845.
107. Cluver CA, Hannan NJ, van Papendorp E, et al. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia : a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:388 e1-17.
108. Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2010;363:2114-23.
109. Levin G, Rottenstreich A. Sildenafil citrate in obstetrics –caution is advised. *BJOG* 2019;126:736.
110. Robertson SA. Preventing preeclampsia by silencing soluble Flt-1? *N Engl J Med* 2019;380:1080-2.

111. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation and management of the hypertensive disorders of pregnancy : executive summary . J Obstet Gynaecol Can 2014;36:416-438.
112. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. Aust NZ J Obstet Gynaecol 2015;55:e1-e29.
113. Grant A, Valentin L, Elbourne D, et al. Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. Lancet 1989;334:345-349.
114. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, et al. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane Databasesyst review 2008. 23. CD000038.
115. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GML, et al. Antenatal Cardiotocography for fetal assessment. Cochrane database syst rev 2008.23,CD000038.
116. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. Cochrane database syst rev 2008. Doi : 10.1002/14651858.CD006593.pub2.
117. Williams KP, Farquharson DF, Bebbington M, et al. Screening for fetal well-being in a high risk pregnant population comparing the nonstress test with umbilical artery doppler velocimetry : a randomized controlled clinical trial. Am J Obstet Gynaecol 2003;188:1366-1371.
118. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical doppler ultrasound in high risk pregnancies. Cochrane database syst rev 2017,doi: 10.1002/14651858.CD007529.pub.
119. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler Ultrasonography in high risk pregnancies : systematic review with meta-analysis. Am J Obstet Gynaecol 1995, 172: 1379-1387.
120. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. The development of abnormal heart rate patterns after absent end diastolic velocity in umbilical artery : analysis of risk factors. Am J Obstet Gynecol 2013; 168:43-50.

121. Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, et al. The fetal venous system , part II: ultrasound evaluation of the foetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:93-111.
122. Ozeren M, Dinç H, Ekmen U, et al. Umbilical and middle cerebral artery doppler indices in patients with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;82:11-16.
123. Simanaviciute D, Gudmundsson S. Fetal middle cerebral to uterine artery pulsatility index ratios in normal and preeclamptic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:794-801.
124. Ebrashy A, Azmy O, Ibrahim M, et al. Middle cerebral/ Umbilical artery resistance index ratio as sensitive parameter for fetal wellbeing and neonatal outcome in patients with preeclampsia : case control study. *Croat Med J* 2005;46:821-825.
125. Eser A, Zulfikaroglu E, Eserdag S, et al. Predictive value of middle cerebral artery to uterine artery pulsatility index ration in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:307-311.
126. Thangaratinam S, Ismail KMK, Sharp S, et al. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of preeclampsia : a systematic review. *BJOG* 2006;169:369-378.
127. Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of preeclampsia : a systematic review. *BMC Med* 2009;7:10.
128. Thangaratinam S, Koopmans CM, Iyengar S, et al. TIPPS review group. Accuracy of liver function tests for predicting adverse maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia : a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:574-585.
129. Tsikas D, Bollenbach A, Savvidou MD, et al. Inverse correlation between maternal plasma asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and birthweight percentile in women with impaired placental perfusion : circulating ADMA as an NO-Independent indicator of fetal growth restriction? *AminoAcids* 2018;50:341-351.
130. Ali Z, Bokhari FA, Zaki S, et al. Correlation of CRP levels in third trimester with fetal birth weight in preeclampsia and normotensive pregnant women. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015;25:111-114.

131. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, et al. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy : a randomized controlled trial. *BJOG* 2000; 107:759-765.
132. Harper LM, Biggio JR, Anderson S, et al. Gestational age of delivery in pregnancies complicated by chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 2016;127:1101-1109.
133. Magee LA, vonDadelszen P, Rey E, et al. Less tight versus control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015.
134. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:214e1-214e6.
135. Kenneth L, Hall DR, Gebhardt S, et al. Late onset preeclampsia is not an innocuous condition. *Hypertension Pregnancy* 2010;29:262-270.
136. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, et al. The CHIPS randomized controlled trial : is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension* 2016;68:1153-9.
137. Swartz RH, Cayley ML, Foley N, et al. The incidence of pregnancy related stroke : a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2017;12:687-97.
138. Martin JN, Thigpen BD, Moore RC, et al. Stroke and severe preeclampsia and preeclampsia : a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005;105:246-54.
139. Leffert IR, Clancy CR, Bateman BT, et al. Hypertensive disorders and pregnancy related stroke : frequency, trends, risk factors and outcomes. *Obstet Gynecol* 2015;125:124-31.
140. Butalia S, Audibert F, Cote AM, et al. Hypertension Canada's 2018 guidelines for the management of hypertension in pregnancy. *Canadian Journal of Cardiology* 2018;34:526-531.
141. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smith DJ, et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsivants for women with preeclampsia . *Cochrane database syst rev* 2010. Art No CD000025.

142. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Magpie trial collaboration group. Do women with preeclampsia and their babies benefit from magnesium sulphate? The Magpie trial : a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-1890.
143. Ludmir J, Vigil De Gracia P. Is magnesium sulfate use of benefit postpartum? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:S3-S4.
144. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database syst rev* 2009;doi: 10.1002/15651858.CD00466.pub3.
145. Duley L. Do women with preeclampsia , and their babies , benefit from magnesium sulphate? The Magpie trial : a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-1890.
146. National Guideline Alliance (UK). Preterm Labor and Birth (NG25) 2015. Available online : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.
147. Roberts D, Brown J, Medley N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Data base syst rev* 2017.3, CD004445.
148. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, et al. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database syst rev* 2013. Doi 10.1002/14651858.CD006764.pub3.
149. Porto AMF, Countinho IC, Correia JB, et al. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants :randomized clinical trial. *BMJ* 2011.342/d1696.
150. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2016.355/i5044.
151. Kelly BA, Lewandovski AJ, Worton SA, et al. Antenatal glucocorticoid exposure and long term alterations in aortic function and glucose metabolism. *Pediatrics* 2012;129:e1282-e1290.

152. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, et al. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids : a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1913-1919.
153. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, et al. Multiples courses of antenatal corticosteroids for preterm birth : a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:2143-2151.
154. Atarod Z, Taghipour M, Roohanizaden H, et al. Effects of single course and multicourse betamethasone prior to birth in the prognosis of the preterm neonates. *J Res Med Sci* 2014;19:715-719.
155. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, et al. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1179-1189.
156. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr* 2013;167:1102-1110.
157. Asztalos EV, Murphy KE, Hannah ME, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study : 2 year outcomes. *Pediatrics* 2010;126:E1045-E1055.
158. Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, et al. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:e1-e6.
159. Budden A, Wilkinson L, Buksh MJ, et al. Pregnancy outcome in women presenting with preeclampsia at less than 25 weeks gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:407-412.
160. Churchill D, Duley L, Thornton JG, et al. Interventionist versus expectant care for severe preeclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane database syst rev* 2018;doi :10.1002/14651858.CD003106.pub3.

161. Bernardes TP, Zwertbroek EF, Broekhuijsen K, et al. Delivery of expectant management for prevention of adverse maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorders of pregnancy : an individual participant data meta-analysis . *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:443-453.
162. Chappell LC, Green M, Marlow N, et al. Planned delivery or expectant management for late preterm preeclampsia : study protocol for a randomized controlled trial (PHOENIX trial). *Trials* 2019;20:85.
163. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labor versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild preeclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT) : A multicenter open label randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:979-988.
164. ACOG practice bulletin No 202. Gestational Hypertension and preeclampsia : pathophysiology , challenges, and perspectives. *Cir Res* 2019;124:1094-1112.
165. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, et al. Infant wellbeing at 2 years of age in the growth restriction intervention trial (GRIT): multicentred randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:513-520.
166. Van Bulck B, Kalakoutis GM, Sak P, et al. A randomized trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003;110:27-32.
167. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, et al .Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe , early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:119-25.
168. Lee CC, Marlow N, Van WassenaerLeemhuis A, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomized trial. *Lancet* 2015;385:2162-2172.
169. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life : systematic review and meat-analysis. *BMJ* 2007;335:974.

170. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia / eclampsia : a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008;156:918-930.
171. Wu P, Hathotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health : a systematic review and meat-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10 (2).
172. Auger N, Fraser WD, Schnitzer M, et al. Recurrent preeclampsia and subsequent cardiovascular risk. *Heart* 2017;103:235-243.
173. Riise HK, Sulo G, Tell GS, et al. Incident coronary heart disease after preeclampsia: role of reduced fetal growth , preterm delivery, and parity. *J Am Heart Assoc* 2017;6(3).
174. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, et al. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population based retrospective cohort study. *Lancet* 2005;366:1797-1803.
175. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, et al. Association of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age : the Avon longitudinal study of parents and children. *Circulation* 2012;125:1367-1380.
176. Romundstad PR, Magnussen EB, Smith GD, et al. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk : common antecedents ? *Circulation* 2010;122:579-584.
177. Staff AC, Dechend R, Redman CW, et al. Review : preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease : two new hypotheses. *Placenta* 2013;34:S73-S78.
178. Cassidy-Bushrow AE, Bielak LF, Rule AD, et al. Hypertension during pregnancy is associated with coronary artery calcium independent of renal function. *J Womens Health* 2009;18:1709-1716.
179. Powe CE, Lev RJ, Karumanchi SA, et al. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium : the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011;123:2856-2869.

180. Van Rijn BB, Bruinse HW, Veerbeek JH, et al. Postpartum circulating markers of inflammation and the systemic acute phase response after early onset preeclampsia. *Hypertension* 2016;67:404-414.
181. Berks D, Steegers EA, Molas M, et al. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2009;114:1307-1314.
182. Van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:624e1-624.17.
183. Brown MA, Mackenzie C, Dunsmuir W, et al. Can we predict recurrence of preeclampsia or gestational hypertension ? *BJOG* 2007; 114:984-993.
184. Smith G, Pudwell J, Saade G. Impact of the new American hypertension guidelines on the prevalence of postpartum hypertension. *Am J Perinatol* 2019;36:440-2.
185. Benschop L, DuvekotJJ, Vermissen J, et al. Blood pressure profile 1 year after severe preeclampsia. *Hypertension* 2018;71(3): HYPERTENSIONAHA.117.10338.
186. Hauspurg A, Countouris ME, Jeyabalan A, et al. Risk of hypertension and abnormal biomarkers in the first year postpartum associated with hypertensive disorders of pregnancy among overweight and obese women. *Pregnancy Hypertens* 2019;15:1-6.
187. Levine LD, Nkonde-Price C, Limaye M, et al. Factors associated with postpartum follow up and persistent hypertension among women with severe preeclampsia. *J Perinatol* 2016.
188. Veena P, Perivela L, Raghavan SS, et al. Furosemide in postpartum management of severe preeclampsia : a randomized controlled trial. *Hypertens Pregnancy Taylorand Francis Ltd* 2017;36:84-9.
189. Sharma KJ, Greene N, Kilpatrick SJ. Orallabetalol compared to oral nifedipine for postpartum hypertension : a randomized controlled trial. *Hypertens pregnancy* 2017;36:44-7.

190. ACOG Committee Opinion No 767 Summary : Emergent Therapy for acute onset. Severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* NLM:2019;133:409-12.
191. Berks D, Hoedjes M, Raal H, et al. Feasibility and effectiveness of a life style intervention after complicated pregnancies to improve risk factors for future cardio-metabolic disease. *Pregnancy Hypertension* 2019;15:98-107.
192. Cairns AE, Tucker KL, Leeson P, et al. Self management of postnatal hypertension : the SNAP-HT trial. *Hypertens* 2018;72:425-432.
193. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. Effectiveness based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update : a guideline from the American heart association . *Circulation* 2011;123:1243-62.
194. Groenhof TKJ, Zoet GA, Franx A, et al. Trajectory of cardiovascular risk factors after hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension* 2019;73:171-8.
195. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
196. Miller EC, Boehme AK, Chung NT, et al. Aspirin reduces long term stroke risk in women with prior hypertensive disorders of pregnancy. *Neurology* 2019;92:e305-16.
197. Leon JL, McCarthy P, Direk K, et al. Preeclampsia and cardiovascular disease in a large UK pregnancy cohort of linked electronic health records. *Circulation* 2019;140:1050-1060.
198. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
199. Cany D, Cairns BJ, Balkwill A, et al. Hypertension in pregnancy and risk of coronary heart disease and stroke : a prospective study in a large UK cohort . *Int J Cardiol* 2016;222:1012-1018.

200. Barret PM, McCarthy FP, Kublickiene K, et al. Adverse pregnancy outcomes and long term maternal kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open* 2020;3(2):e1620964.
201. Davis EF, Lewandowski AJ, Aye C, et al. Clinical Cardiovascular risk during young adulthood in offspring of hypertensive pregnancies: insights from a 20 year prospective follow up birth cohort. *OPEN* 2015.5/E008136.
202. Ferreira I, Peeters LL, Stehouwer CDA. Preeclampsia and increased blood pressure in the offspring : meta-analysis and critical review of the evidence . *J Hypertens* 2009;27:1955-1959.
203. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, et al. Preeclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring. *Stroke* 2009;40:1176-1180.
204. Lazdam M, De la Horra A, Diesch J, et al. Unique blood pressure characteristics in mother and offspring after early onset preeclampsia *Hypertension* 2012;60:1338-1345.
205. Lazdam M, De la Horra A, pitcher A, et al. Elevated blood pressure in offspring born premature to hypertensive pregnancy: is endothelial dysfunction the underlying vascular mechanism? *Hypertension* 2010;56:159-165.
206. Alsnes IV, Vatten LJ, Fraser A, et al. Hypertension in pregnancy and offspring cardiovascular risk in young adulthood : prospective and sibling studies in the HUNT Study in Norway. *Hypertension* 2017;69:591-598.
207. Yu GZ, Leeson P. Hypertension : hypertension in pregnancy : a risk factor for the whole family? *Nat Rev Nephrol* 2017;13:326-327.
208. Davis EF, Newton L, Lewandowski AJ, et al. Preeclampsia and offspring cardiovascular health : mechanistic insights from experimental studies. *Clin .Sci* 2012;123:53-72.
209. Akcakus M, Altunay L, Yikilaz A et al. The relationship between abdominal aortic intima-media thickness and lipid profile in neonates born to mothers with preeclampsia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:1143-1149.

210. Kvehaugen AS, Dechend R, Ramstad HB, et al. Endothelial function and circulating biomarkers are distributed in women and children after preeclampsia. *Hypertension* 2011;58:63-69.
211. Jayet PY, Rimoldi SF, Stuber T, et al. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation* 2010;122:488-494.
212. Lawlor DA, MacDonald Wallis C, Fraser A, et al. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy : findings from the Avon Longitudinal study of parents and children. *Eur Heart J* 2012;33:335-345.
213. Yu GZ, Aye CYL, Lewandowski AJ, et al. Association of maternal antiangiogenic profile at birth with early postnatal loss of microvascular density in offspring of hypertension pregnancies. *Hypertension* 2016;68:749-759.
214. Yu GZ, Reilly S, Lewandowski AJ, et al. Neonatal MicroRNA profile determines endothelial function in offspring of hypertensive pregnancies. *Hypertension* 2018;72:937-945.
215. Timpka S, MacDonald Wallis C, Hughes AD, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and offspring cardiac structure and function in adolescence. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003906.
216. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, et al. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation* 2013;127:197-206.
217. Goffin SM, Derraik JGB, Groom KM, et al. Maternal preeclampsia and long term offspring health : is there a shadow cast ? *Pregnancy Hypertension* 2018;12:11-15.
218. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Pre-eclampsia. *Lancet*.2010; 376:631-644.

219. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol.*1998; 178:562-567.
220. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, et al. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;53:944-951.
221. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischemic heart disease : a retrospective cohort study of 129 290 births. *Lancet* 2001;357:2002-2006.
222. Behrens I, Basit S, Lykke JA, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and later risk of cardiomyopathy. *JAMA* 2016;315:1026-1033.
223. Riise HK, Sulo G, Tell GS, et al. Incident coronary heart disease after preeclampsia. Role of reduced fetal growth, preterm delivery, and parity. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004158.
224. Wikstrom AK, Haglund B, Olovsson M, et al. The risk of maternal ischemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG* 2005;112:1486-1491.
225. Tooher J, Thoenton C, Makris A, et al. All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. *Hypertension* 2017;70:798-803.
226. Mannisto T, Mendola P, Vaarasmaki M, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation* 2013;127:681-690.
227. Funal EF, Friedlander Y, Paltiel O, et al. Long term mortality after preeclampsia. *Epidemiology* 2005;16:206-215.
228. Kestenbaum B, Seliger SL, Easterling TR, et al. Cardiovascular and thromboembolic events following hypertensive pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2003;42:982-989.
229. Thadani R, Solomon CG. Preeclampsia- a glimpse into the future? *N Engl J Med.* 2008;359:858-860.

230. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, et al. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2008; 359:800-809.
231. Moser M, Brown CM, Rose CH, Garovic VD. Hypertension in pregnancy: is it time for a new approach to treatment? *J Hypertens* 2012; 30(6):1092–100.
232. Li Z, Zhang Y, Ying Ma, et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension* 2007;50:686-692.
233. Haddad B., Deis S., Goffinet F., Paniel B.J., Cabrol D., Sibai B.M. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 190 : 1590-1597.
234. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. Obstetrical and perinatal outcomes among women with gestational hypertension, mild preeclampsia, and mild chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(3):260.e1-9.
235. Folk DM. Hypertensive disorders of pregnancy : overview and current recommendations. *J Midwifery Womens Health* 2018;00:1-12.
236. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery : a systematic review. *JAMA* 2008;300:2286-96.
237. Tuffnell DJ, Jankowicz D, Lindow SW, et al. Outcomes of severe preeclampsia/eclampsia in Yorkshire 1999/2003. *BJOG* 2005;112:875-80.
238. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU, et al. Obstetrical and perinatal outcomes among women with gestational hypertension, mild preeclampsia, and mild chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2011,205:260e1-9.
239. Chabra S, Kakani A. Maternal mortality due to eclamptic and non-eclamptic hypertensive disorders: a challenge. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:25-9.

Annexe I: Questionnaire utilisé pour le recueil des données.

Nom

Prénom

Date de naissance

Adresse

Téléphone

Date d'inclusion

Gestités et Parités

G

P

Age gestationnel (SA)

PAS/PAD

consultation

AMT

MAPA

Protéinurie des 24 heures(mg/24h)

Antécédents d'HTA gestationnelle

Oui

Non

Antécédents de diabète sucré

Oui

Non

IMC (Kg/m²)

Antécédents de maladie auto-immune

Oui

Non

Intervalle entre les grossesses > 10 ans

Oui

Non

Histoire familiale d'HTA gestationnelle

Oui

Non

Glycémie à l'inclusion (g/l)

Hémoglobine à l'inclusion (g/l)

Taux de plaquettes (N/mm³)

Créatinine sérique (mg/l)

Acide urique (mg/l)

ALAT (UI/l)

Trts antihypertenseurs

Alpha-méthylidopa

Nicardipine

Bétabloquants

Autres

Aspirine avant 16 SA

Oui

Non

I

Corticoïdes en anténatal	Oui	Non
Sulfate de magnésium	Oui	Non
Complications materno-fœtales (indiquer date de survenue)		
• Décès	Oui	Non
• Eclampsie	Oui	Non
• Encéphalopathie hypertensive	Oui	Non
• Amaurose	Oui	Non
• Scotomes visuels	Oui	Non
• OAP	Oui	Non
• SCA	Oui	Non
• Dissection aortique	Oui	Non
• AVC	Oui	Non
• DRA	Oui	Non
• IRA	Oui	Non
• ALAT > 70 UI/l	Oui	Non
• Hématome sous-capsulaire	Oui	Non
• Rupture hépatique	Oui	Non
• HELLP syndrome	Oui	Non
• HRP	Oui	Non
• Hémorragies majeure PP	Oui	Non
• MIU	Oui	Non
• RCIU	Oui	Non
• Oligohydramnios	Oui	Non
• Prématurité	Oui	Non
• HTA à 3 mois PP	Oui	Non
• Protéinurie à 3 mois PP	Oui	Non