

**Université de Montréal**

**Les issues périnatales des femmes avec prééclampsie  
récidivante : une étude rétrospective**

**Par  
Ursula Dika Balotoken**

**Programme de sciences biomédicales  
Faculté de Médecine**

**Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures  
En vue de l'obtention du grade de Maîtrise  
en Sciences-biomédicales  
Option recherche clinique (M.Sc.)**

**Décembre, 2014**

**© Ursula Dika Balotoken, 2014**

**Université de Montréal  
Faculté des Études Supérieures et Post-doctorales**

**Ce mémoire est intitulé:  
Les issues périnatales des femmes avec prééclampsie récidivante : une étude  
rétrospective**

**Présenté par  
Ursula Dika Balotoken**

**A été évalué par un jury composé des personnes suivantes:**

**Président rapporteur  
Dr Gilles Bleau**

**Directeur de recherche  
Dre Line Leduc**

**Co-directeur  
Dr Nils Chaillet**

**Membre du jury  
Dre Bi Lan Wo**

## RÉSUMÉ

**OBJECTIF:** Évaluer si la prééclampsie (PE) récidivante présente un taux de prématurité (< 37 semaines de gestation) plus élevé qu'une première PE. Les critères de jugement secondaires étaient le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et la morbidité maternelle.

**MÉTHODES:** Il s'agit d'une étude rétrospective de cohorte conduite sur 383 femmes avec un diagnostic de prééclampsie et ayant accouché au CHU Sainte-Justine à Montréal (Canada) entre 2001 et 2011. Parmi elles, 128 ont développé une récurrence de PE à la grossesse successive.

**RÉSULTATS:** Chez les femmes récidivantes (n = 128), les taux de prématurité et de RCIU étaient similaires dans les 2 épisodes de PE, bien que plus atteintes d'hypertension chronique (p = 0.001) et de diabète gestationnel (p = 0.021) dans leur seconde PE. Comparativement aux femmes non récidivantes (n = 255), les récidivantes (n = 128) présentaient, à leur première PE, un profil clinique caractérisé par un taux élevé de PE sévère (p < 0.001), éclampsie et critères adverses (p = 0.007). Le risque relatif de récurrence de PE chez une femme avec ce profil clinique à sa première PE a été évalué à 1,60 (95%IC: 1,17 – 2,18).

**CONCLUSION:** La récurrence de PE est associée à des taux similairement élevés de prématurité et de RCIU comparativement à la première PE. Les femmes qui à leur première PE ont un profil clinique défini par prééclampsie sévère, éclampsie ou présence de critères adverses sont plus à risque de récurrence de PE à la grossesse subséquente.

**Mots clés:** prééclampsie, récurrence, issues périnatales, prématurité

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To assess whether a recurrent preeclampsia compared to the preeclampsia that occurred at the first pregnancy was more at risk of preterm delivery at < 37 weeks of gestation. Secondary outcomes were intrauterine growth restriction (IUGR) and maternal morbidity.

**STUDY DESIGN:** We conducted a retrospective cohort study including 383 women with preeclampsia who delivered at Sainte-Justine Hospital in Montreal (Canada) from 2001 to 2011. Among these, 128 women developed a recurrent preeclampsia in their subsequent pregnancy.

**RESULTS:** Among women with a recurrent preeclampsia (n = 128), no significant differences were found in the rates of preterm delivery and IUGR between the first and the subsequent pregnancy. Women with a recurrent preeclampsia were more at risk of chronic hypertension (p = 0.001) and gestational diabetes (p = 0.02) in their second pregnancy. Furthermore, women with recurrent preeclampsia had, at their first pregnancy, a higher rate of severe preeclampsia (p < 0.001), eclampsia and adverse criteria (p = 0.007), than women who experienced a single preeclampsia (n = 255). The Relative Risk to experience a recurrent preeclampsia at the second pregnancy, if a woman had the above criteria at the first pregnancy, was 1.60 (95%CI 1.17 - 2.18).

**CONCLUSION:** Recurrent preeclampsia was not associated with a higher rate of preterm delivery. Women who experienced a severe preeclampsia, an eclampsia or adverse criteria in a first pregnancy were more at risk to have a recurrent preeclampsia in the subsequent pregnancy.

**Key words:** preeclampsia, recurrence, perinatal outcome, and preterm delivery

## Table des matières

<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>IV</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>VIII</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>IX</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE.....</b>	<b>3</b>
1. LES TROUBLES HYPERTENSIFS DE LA GROSSESSE .....	3
2. DÉFINITION ET CLASSIFICATION DE LA PRÉÉCLAMPSIE .....	3
2.1. <i>Prééclampsie légère/modérée.....</i>	<i>4</i>
2.2. <i>Prééclampsie sévère (ou prééclampsie grave).....</i>	<i>4</i>
3. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PRÉÉCLAMPSIE.....	9
4. FACTEURS DE RISQUE DE LA PRÉÉCLAMPSIE .....	10
5. COMPLICATIONS DE LA PRÉÉCLAMPSIE .....	12
5.1. <i>Les complications maternelles.....</i>	<i>12</i>
5.2. <i>Les complications périnatales.....</i>	<i>13</i>
6. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRÉÉCLAMPSIE .....	15
7. PRÉVENTION ET TRAITEMENT DE LA PRÉÉCLAMPSIE.....	18
8. LA RÉCIDIVE DE LA PRÉÉCLAMPSIE.....	19
8.1. <i>Épidémiologie de la prééclampsie récidivante.....</i>	<i>19</i>
8.2. <i>Les facteurs de risque de la récurrence de la prééclampsie.....</i>	<i>20</i>
<b>CHAPITRE II : MÉTHODOLOGIE.....</b>	<b>21</b>
1. PROBLÉMATIQUE .....	21
2. HYPOTHÈSE DE RECHERCHE.....	22
3. OBJECTIFS .....	23
4. DEVIS ET POPULATION À L'ÉTUDE.....	23
5. DÉFINITION DES GROUPES À L'ÉTUDE .....	23
6. COLLECTE DES DONNÉES .....	24
7. ANALYSE STATISTIQUE.....	25

8. ÉTHIQUE .....	25
<b>CHAPITRE III: ARTICLE .....</b>	<b>27</b>
ABSTRACT .....	28
INTRODUCTION .....	29
MATERIAL AND METHODS .....	29
<i>Data collection</i> .....	29
<i>Study population</i> .....	30
<i>Definitions</i> .....	30
<i>Statistical analysis</i> .....	31
RESULTS.....	31
<i>Clinical characteristics and perinatal outcome in the recurrent group</i> .....	31
<i>Clinical characteristics and perinatal outcomes of the index episode of preeclampsia in both groups</i> .....	31
DISCUSSION .....	32
CONCLUSION .....	33
REFERENCES.....	38
<b>CHAPITRE IV : DISCUSSION .....</b>	<b>40</b>
<b>CHAPITRE V : CONCLUSION.....</b>	<b>44</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>45</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des troubles hypertensifs de la grossesse

Tableau 2 : Les états indésirables et complications graves de la prééclampsie

Tableau 3 : Les facteurs de risque de la prééclampsie

Tableau 4 : Les principales complications de la prééclampsie

### Tableaux du manuscrit

*Table I. Perinatal outcomes in with the cases of recurrent preeclampsia: first episode of preeclampsia versus recurrent episode.*

*Table II. Maternal morbidity in women with recurrent preeclampsia: first episode of preeclampsia versus recurrent episode.*

*Table III. Baseline clinical characteristics at the first preeclampsia in women with non-recurrent PE and women with recurrent PE.*

*Table IV. Perinatal outcome at the first preeclampsia in women with non-recurrent PE compared to women with recurrent PE*

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1: Modèle physiopathologique de la prééclampsie

### **Figures de l'article:**

*Figure 1: Definition of groups*

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AIT	Accident ischémique transitoire
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
DPPNI	Décollement prématuré du placenta normalement inséré
ECR	Essai clinique randomisé
FCF	Fréquence cardiaque fœtale
HELLP	Hemolysis Elevated liver enzymes, Low platelets (hémolyse, taux élevé d'enzymes hépatiques et numération réduite de plaquettes)
IMC	Indice de masse corporelle
LDH	Lactate déshydrogénase
MIU	Mort <i>in utero</i>
PE	Prééclampsie
PRES	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
QI	Quotient intellectuel
QSD	Quadrant supérieur droit
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RIN	Rapport international normalisé
RIND	Accident ischémique cérébral régressif (< 48h)
TA	Tension artérielle
TAs	Tension artérielle systolique
TAd	Tension artérielle diastolique
TCA	Temps de céphaline activée

## REMERCIEMENTS

Premièrement, mon âme glorifie Le Seigneur Jésus-Christ pour cet accomplissement.

Ensuite, je tiens à remercier toutes ces personnes qui de près ou de loin, m'ont encouragé tout au long de ce nouveau parcours universitaire et de vie, même à leur insu.

Je remercie très sincèrement ma directrice de recherche, Docteure Line Leduc, qui m'a offert cette opportunité de travailler avec elle, dans ce domaine passionnant qu'est la gynécologie-obstétrique. Sa disponibilité, sa rigueur et ses enseignements auront marqué positivement mon apprentissage durant ma maîtrise; de plus son accompagnement tout au long de la rédaction de ce mémoire a été précieux pour moi.

Je remercie également mon co-directeur, Docteur Nils Chaillet pour sa disponibilité, son expertise en biostatistique et sa contribution dans l'approche méthodologique de ce projet.

Je remercie le Docteur Gilles Bleau d'avoir accepté d'être le président rapporteur de mon travail.

Je tiens à remercier très sincèrement Isabelle Krauss pour ses précieux conseils, ainsi que tous les membres de l'équipe du QTNPR qui ont facilité ma transition dans ce nouvel environnement universitaire.

Un merci plein d'amour à mes deux rayons de soleil (Kyana & Hadiya), à mon époux, et à toute ma grande famille. Votre soutien inconditionnel a contribué à rendre cet autre rêve possible.



## INTRODUCTION

La prééclampsie (PE) est une maladie multi-systémique spécifique à l'espèce humaine, qui complique environ 5-8% des grossesses chez les femmes nullipares. Elle se définit comme un épisode hypertensif associé à de la protéinurie et des anomalies systémiques, apparaissant dans la deuxième moitié de la grossesse. <sup>(1-3)</sup> La PE constitue une des principales causes de mortalité et morbidité maternelles et périnatales au Canada <sup>(4)</sup>, et dans le monde entier <sup>(5,6)</sup>. La mortalité périnatale associée à la PE varie entre 2% et 4% comparativement à 5-6 pour 1000 dans la population générale <sup>(7)</sup> et la morbidité périnatale se traduit soit par un retard de croissance intra-utérin, soit par la mort *in utero*, soit par l'accouchement prématuré dans le but de contrôler la maladie <sup>(8-11)</sup>. En effet, l'unique traitement curatif étant l'induction à l'accouchement, la PE a été identifiée comme principale cause d'accouchement prématuré <sup>(12)</sup> et la cause d'environ un quart des accouchements prématurés pour indication médicale aux États-Unis <sup>(13)</sup>. Les conséquences pour le fœtus incluent le retard de croissance intra-utérin (RCIU), la prématurité, l'hypoxie et la mort *in utero*.

Bien que présentée comme la maladie de la primigeste, un diagnostic de PE pendant la première grossesse est le plus important facteur de risque de récurrence de PE dans la grossesse successive. Ce taux de récurrence peut atteindre 40 à 65% chez les femmes avec antécédent de PE sévère, ce qui est de 3 à 10 fois plus élevé que le taux rapporté chez les femmes nullipares <sup>(15)</sup>. Une étude démontre que les femmes multipares avec PE récidivante à la deuxième grossesse présenteraient une incidence plus élevée de morbidité périnatale (incluant le RCIU, la ventilation mécanique et le syndrome de détresse respiratoire) et de morbidité maternelle (incluant une augmentation du nombre d'accouchements par césarienne, de décollement placentaire et d'insuffisance rénale aiguë) comparativement aux nullipares <sup>(16)</sup>. Ce qui pourrait suggérer que la récurrence de PE soit un facteur aggravant sur les complications maternelles et périnatales liées à la PE.

Le but de cette étude serait donc d'évaluer l'impact de la récurrence de PE sur les issues périnatales, notamment l'accouchement prématuré, le retard de croissance intra-utérin et sur la morbidité maternelle. Cette étude incluant les données de notre population, contribuera à faire un meilleur counseling prénatal, en plus de fournir de l'information pertinente aux cliniciens afin d'assurer une prise en charge et un suivi appropriés lors d'une grossesse successive à un épisode de prééclampsie. Ces données préliminaires serviront également de base à l'élaboration d'études futures, à la mise en place de politiques sanitaires visant à une meilleure prévention de la PE récidivante et de ses complications. De plus, une identification précoce des cas à faible risque de complications périnatales favoriserait un suivi obstétrical adéquat dans leur centre respectif, diminuant ainsi les coûts liés à un suivi en clinique de Grossesse à Risque (clinique GARE).

# Chapitre I : REVUE DE LA LITTÉRATURE

## 1. Les troubles hypertensifs de la grossesse

Les troubles hypertensifs de la grossesse constituent une des principales causes de morbidité et mortalité maternelles et périnatales, <sup>(4,17)</sup> surtout dans les pays en voie de développement, plus particulièrement en Afrique, en Amérique Latine et dans les Caraïbes. <sup>(18)</sup> Ces désordres multi-systémiques surviennent chez environ 6-8% des femmes enceintes <sup>(19)</sup> et sont responsables de 20,5% de la mortalité maternelle directe au Canada. <sup>(4)</sup>

Les troubles hypertensifs de la grossesse ont été classifiés en deux groupes par la Société des obstétriciens gynécologues du Canada (SOGC) selon divers facteurs diagnostiques et thérapeutiques. On distingue donc deux types d'hypertension liée à la gestation, à savoir: l'hypertension préexistante (ou chronique) et l'hypertension gravidique (gestationnelle). <sup>(20)</sup> Une distinction nette entre ces deux types de désordres hypertensifs de grossesse est rétrospective, étant donné que le diagnostic final ne s'établit réellement que durant la période du post-partum. En effet, un diagnostic définitif d'hypertension préexistante se confirme lorsque présente avant la grossesse ou si la tension artérielle demeure élevée après l'accouchement, c'est-à-dire après l'expulsion du fœtus et du placenta; par opposition à l'hypertension gestationnelle définie comme une tension artérielle systolique (TAS)  $\geq 140$  mm Hg et/ou une tension artérielle diastolique (TAD)  $\geq 90$  mm Hg à deux reprises et à au moins 15 minutes d'intervalle, où la tension artérielle se normalise en dedans de 12 semaines après l'accouchement. Quelque soit le type de trouble hypertensif de grossesse, il est important d'établir la présence ou l'absence de prééclampsie, car elle est clairement associée à des issues maternelles et périnatales plus défavorables. (Voir tableau 1)

## 2. Définition et classification de la prééclampsie

La prééclampsie (PE) est une maladie de la grossesse, spécifique à l'espèce humaine et d'étiologie inconnue. Bien que toutes les sociétés d'hypertension considèrent la

prééclampsie comme un trouble hypertensif associé à une nouvelle protéinurie *de novo*, la directive clinique de la SOGC emploie une définition inclusive <sup>(20)</sup> : hypertension gestationnelle avec protéinurie et/ou dysfonctionnement typique des organes cibles. De fait, cette définition inclut le dysfonctionnement typique des organes cibles dans le diagnostic de prééclampsie, sous le nom de "états indésirables" qui, en réalité, sont des résultats anormaux de la surveillance materno-foetale pouvant annoncer l'apparition de complications maternelles ou foétales graves (y compris la mortinaissance). Ces états indésirables sont des manifestations de la prééclampsie qui accroissent le risque de voir apparaître des issues maternelles ou périnatales indésirables.

Le diagnostic de PE est clinique : il s'agit d'une tension artérielle systolique (TAS)  $\geq 140$  mm Hg et/ou une tension artérielle diastolique (TAD)  $\geq 90$  mm Hg à deux reprises et à au moins 15 minutes d'intervalle associée à une protéinurie  $\geq 300$  mg dans une collecte de 24 heures ou une bandelette réactive urinaire  $\geq 1+$ , apparue après 20 semaines de gestation. <sup>(71)</sup>

La prééclampsie est classifiée selon le degré de sévérité de la maladie, comme suit :

### **2.1. Prééclampsie légère/modérée**

Elle est définie comme une hypertension gestationnelle associée à au moins un des éléments suivants <sup>(71)</sup>:

- Protéinurie récente
- Au moins un état indésirable
- Au moins une complication grave

### **2.2. Prééclampsie sévère (ou prééclampsie grave)**

Elle est définie comme une prééclampsie s'accompagnant d'au moins une complication grave. <sup>(71)</sup>

Tableau 1 : Classification des troubles hypertensifs de la grossesse <sup>(71)</sup>

**Diagnostic primaire:**

a). Hypertension préexistante (chronique) : hypertension artérielle présente avant la grossesse ou diagnostiquée avant la 20ème semaine de gestation.

- avec comorbidités \*
- **avec prééclampsie (ou "prééclampsie ajoutée")** : apparition après 20 semaines de gestation, de 1 ou plus d'un des éléments suivants:

- Hypertension résistante (ou réfractaire)
- Protéinurie récente ou en recrudescence
- Au moins 1 état indésirable ‡
- Au moins une complication grave ‡

b). Hypertension gestationnelle : hypertension qui se manifeste pour la première fois après la 20ème semaine de grossesse.

- avec comorbidités \*
- **avec prééclampsie** : hypertension gestationnelle s'accompagnant d'au moins 1 des éléments suivants :

- Nouvelle protéinurie
- Au moins 1 état indésirable ‡
- Au moins une complication grave ‡

c). Prééclampsie : hypertension gestationnelle s'accompagnant d'au moins 1 des éléments suivants :

- Protéinurie récente
- Au moins 1 état indésirable ‡
- Au moins une complication grave ‡

d). Autres effets hypertensifs :

- Effet hypertensif transitoire : hausse de la TA attribuable à des stimuli environnementaux.
- Effet hypertensif circonstanciel : TA élevée (TAs  $\geq 140$  mmHg ou TAd  $\geq 90$  mmHg) lorsqu'elle est mesurée en cabinet, mais normale ( $< 135/85$  mmHg) lorsqu'elle est mesurée en ambulatoire ou à domicile.
- Effet hypertensif masqué : TA normale (TAs  $< 140$  mmHg ou TAd  $< 90$  mmHg) lorsqu'elle est mesurée en cabinet, mais élevée ( $\geq 135/85$  mmHg) lorsqu'elle est mesurée en ambulatoire ou à domicile.

\* : Comorbidités comme diabète sucré prégestationnel de type I ou II ou néphropathie, justifiant la mise en œuvre d'une surveillance étroite de la tension artérielle en l'absence de grossesse, en raison de leur association avec une accentuation du risque cardiovasculaire. <sup>(71)</sup>

‡ : voir tableau 2 : États indésirables et complications graves de la prééclampsie

Tableau 2 : États indésirables et complications graves de la prééclampsie <sup>(71)</sup>

<b><u>Système organique affecté</u></b>	<b><u>États indésirables</u></b>	<b><u>Complications graves</u></b>
Système nerveux central	Maux de tête / symptômes visuels	Éclampsie PRES Cécité corticale ou décollement rétinien Échelle de Glasgow < 13 AVC, AIT ou RIND
Cardiorespiratoire	Douleur thoracique / dyspnée Saturation en oxygène < 97%	Hypertension grave non maîtrisée (sur une période de 12 h, malgré l'utilisation de 3 antihypertenseurs) Saturation en oxygène < 90%, nécessité d'avoir recours à $\geq 50\%$ d'oxygène pendant > 1h, intubation (pour des raisons autres que la tenue d'une césarienne), oedème pulmonaire Soutien inotrope positif Ischémie ou infarctus du myocarde
Hématologique	Hausse de la leucocytémie Hausse du RIN et du TCA Faible numération plaquettaire	Numération plaquettaire < $50 \times 10^9/l$ Transfusion de tout produit sanguin

Hépatique	<p>Nausées/vomissements</p> <p>Douleur épigastrique ou au QSD</p> <p>Hausse des taux sériques d'ASAT, d'ALAT, de LDH ou de bilirubine</p> <p>Faible taux plasmatique d'albumine</p>	<p>Dysfonctionnement hépatique (RIN &gt; 2 en l'absence de CIVD ou de warfarine)</p> <p>Hématome ou rupture hépatique</p>
Rénale	<p>Hausse du taux sérique de créatinine</p> <p>Hausse du taux sérique d'acide urique</p>	<p>Atteinte rénale aigue (créatinine &gt; 150 <math>\mu</math>M sans antécédents de néphropathie)</p> <p>Nouvelle indication pour la dialyse</p>
Foeto-placentaire	<p>FCF anormale</p> <p>RCIU</p> <p>Oligohydramnios</p> <p>Absence ou inversion du débit en fin de diastole selon la vélocimétrie Doppler</p>	<p>Décollement placentaire</p> <p>Négativité de l'onde alpha du <i>ductus venosus</i></p> <p>Mortinaissance</p>

### 3. Épidémiologie de la prééclampsie

La prééclampsie est essentiellement une maladie de la première grossesse. Les nullipares courent un risque de développer une prééclampsie presque 3 fois supérieur à celui des multipares dont les grossesses antérieures se sont terminées au-delà du 5ème mois <sup>(21)</sup>. Au Canada, les grossesses compliquées par une hypertension préexistante, une hypertension gestationnelle et la prééclampsie affectent respectivement 1%, 5-6% et 1-2% de la population <sup>(22)</sup>. Les femmes atteintes d'hypertension préexistante courent un risque d'environ 10-20% de développer une PE <sup>(23-27)</sup>, tandis que parmi les femmes atteintes d'hypertension gestationnelle diagnostiquée avant la 34ème semaine de gestation, plus de 35% développeront une prééclampsie.

Les femmes atteintes de prééclampsie présentent un risque de 3 à 25 fois plus élevé de décollement placentaire, de thrombocytopénie, de coagulation intravasculaire disséminée, de pneumonie par aspiration, d'œdème pulmonaire, de collapsus cardiovasculaire, d'hémorragie cérébrale et d'éclampsie. <sup>(28)</sup>

La prééclampsie est responsable d'un tiers de la mortalité maternelle au Canada, et ce taux d'incidence est sujet à disparité géographique. <sup>(29)</sup> En effet, seulement 10-20% des décès maternels sont attribuables à la prééclampsie dans les pays industrialisés, <sup>(30-31)</sup> tandis que dans les pays en voie de développement il peut atteindre 80% <sup>(32-33)</sup>. En Colombie, dix fois plus de femmes décèdent de prééclampsie comparativement aux États-Unis, avec un taux d'incidence de 42%. <sup>(34-35)</sup>

L'impact de la prééclampsie ne se limite pas uniquement à la santé maternelle, elle constitue également un indicateur important de la santé périnatale. Le nouveau-né issu d'une grossesse prééclamptique a un risque de décès cinq fois supérieur à celui d'un nouveau-né issu d'une grossesse normale. <sup>(32)</sup> En effet, la mortalité périnatale due à la prééclampsie varie entre 2% (dans le cas d'une prééclampsie modérée) et 4% (dans le cas d'une prééclampsie sévère), ce qui est significativement élevée, comparativement au taux de 6,5 pour 1000 observé dans la population canadienne <sup>(36)</sup>. Meis *et al.*, ont identifié la prééclampsie comme principale cause d'accouchement prématuré <sup>(12)</sup>, et cette prématurité pourrait être une

cause de décès néonataux et de complications périnatales.

Le quart (25 %) des nouveau-nés avec très petit poids à la naissance sont issus d'une grossesse prééclampsique <sup>(37)</sup> et environ 60% de ces enfants auront un QI bas associé à des troubles d'apprentissage <sup>(38)</sup>. Ces conséquences sur le développement des enfants associés aux soins attribués aux mères et aux prématurés alourdissent davantage ce fardeau socio-économique. L'impact économique de la prééclampsie a été évalué à 19 millions de dollars canadiens seulement pour la province de l'Ontario en 2005. <sup>(39)</sup>

#### 4. Facteurs de risque de la prééclampsie

Malgré une étiologie inconnue, des facteurs prédictifs de la PE ont été identifiés tels des facteurs génétiques, environnementaux, reliés à la grossesse et reliés à la mère. Duckitt et Harrington, dans une revue systématique, a résumé les principaux facteurs de risque de PE. <sup>(40)</sup> (Voir tableau 3)

Âges extrêmes : Les femmes âgées de plus de 40 ans ont 2 fois plus de risque de développer une PE. <sup>(40)</sup> Selon Saftlas *et al.* l'âge maternel inférieur à 20 ans est le plus important facteur de risque de prééclampsie et d'éclampsie. <sup>(41)</sup>

Nulliparité : Selon 3 études de cohorte, la nulliparité triple le risque de prééclampsie (RR: 2,91; IC à 95% = 1,28 to 6,61). <sup>(40)</sup>

Antécédent et histoire familiale de prééclampsie : Les femmes avec antécédent de PE courent un risque 7 fois supérieur de développer une PE comparativement aux femmes sans diagnostic antérieur de PE (RR = 7,19; IC à 95% = 5,85 to 8,83). <sup>(40)</sup> De même, une histoire familiale de PE augmente par un facteur de 3 la probabilité de PE (RR = 2,90; IC à 95% = 1,70 to 4,93). <sup>(40)</sup>

Grossesse multiple : Dans une grossesse multiple, le risque de développer une PE est triplé selon 6 études répertoriées dans la revue systématique de Duckitt et Harrington. <sup>(40)</sup>

Antécédents médicaux : Une condition clinique de diabète pré-gestationnel quadruple la probabilité de PE selon 3 études de cohorte (RR = 3,56; IC à 95% = 2,54 to 4,99). <sup>(40)</sup> Une femme enceinte présentant des comorbidités préexistantes telles que l'hypertension

chronique, une néphropathie chronique, une maladie auto-immune, a une forte probabilité d'avoir une PE. Particulièrement dans le cas d'un syndrome anti-phospholipidique, ce risque est multiplié par 9 (RR = 9,72 ; IC à 95% = 4,34 à 2,75) selon 2 études de cohorte. <sup>(40)</sup>

Intervalle entre les grossesses : Selon une étude norvégienne, lorsque l'intervalle de temps entre les grossesses est supérieur à 10 ans, le risque de développer une PE est semblable à celui des nullipares. <sup>(42)</sup> Par contre, une étude récente démontre que plus l'intervalle entre les grossesses est long, plus le risque de prééclampsie augmente. <sup>(43)</sup>

Obésité : Le risque de développer une PE est quadruplé lorsque l'indice de masse corporel (IMC) pré-gestationnel est supérieur à 35 (RR = 4,39 ; IC à 95% = 3,52 to 5,49). <sup>(40)</sup>

Tableau 3 : Principaux facteurs de risque de prééclampsie <sup>(40)</sup>

Âge maternel
Parité
Antécédent de prééclampsie
Histoire familiale de prééclampsie
Grossesse multiple
Conditions médicales préexistantes:
• diabète insulino-dépendant
• hypertension chronique
• néphropathie
• maladie auto-immune
• syndrome anti-phospholipidique
Intervalle de temps entre les grossesses
Obésité (IMC)

## 5. Complications de la prééclampsie

De tous les troubles hypertensifs de la grossesse, la PE est celle qui contribue le plus à la mortalité maternelle dans le monde. Seconde cause directe de mortalité maternelle au Canada, la PE reste un problème obstétrical mondial majeur, étant responsable respectivement d'environ 75 000 décès maternels et de 500 000 décès périnataux chaque année, dont plus de 99% desquels surviennent dans les pays en voie de développement, principalement Asie du Sud et Afrique sub-saharienne. <sup>(44)</sup> Les issues maternelles et périnatales de la PE dépendent essentiellement de facteurs tels que l'âge gestationnel au moment du diagnostic de la maladie, le degré de sévérité de la pathologie, la qualité de la prise en charge clinique et la présence ou non de comorbidités. <sup>(2, 46-54)</sup> En général, les complications materno-foetales sont plus favorables dans une PE modérée diagnostiquée avant la 36ème semaine de gestation, <sup>(2, 13, 45)</sup> comparativement aux issues de grossesses prééclamptiques de femmes avec pathologies sous-jacentes, <sup>(46-54)</sup> et à celles manifestant la maladie avant la 33ème semaine de gestation. <sup>(45,28)</sup>

### 5.1. Les complications maternelles

L'éclampsie : Forme avancée de la PE non maîtrisée, c'est une complication sérieuse de la grossesse caractérisée par des crises convulsives tonico-cloniques suivies d'une brève période comateuse (encéphalopathie hypertensive). Elle se manifeste typiquement aussi durant la période post-partum. Non traitée, l'éclampsie peut être fatale tant pour la mère que pour le fœtus (mortalité fœto-maternelle de 0,05%). L'unique traitement demeure la délivrance du placenta.

L'hématome rétroplacentaire (HRP): C'est un décollement prématuré d'un placenta normalement inséré (DPPNI) consécutif à un hématome. Il est présent dans 0,4-1,5 % de toutes les grossesses à travers le monde. Sa fréquence est élevée chez les femmes de race noire comparativement aux femmes de race blanche ou d'origine latine. De même, un risque accru de DPPNI a été démontré chez des patientes âgées de moins de 20 ans et de plus de 35

ans. Le décollement placentaire peut causer un retard de croissance intra-utérin ou la mort foetale.

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD): C'est un syndrome présent dans les formes graves de la PE, causé par la formation anormale de fibrine dans le sang circulant. Elle associe élévation des D-dimères et allongement du temps de Quick avec diminution du facteur V, thrombopénie et diminution du fibrinogène.

Le syndrome de HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*) : Considéré comme une variante de la PE, ce syndrome associe une anémie hémolytique, une dysfonction hépatique et une thrombopénie. Il s'accompagne parfois d'œdème cérébral, d'insuffisance rénale aiguë et comporte un taux de mortalité maternelle et périnatale de 1-3% et 35% respectivement. <sup>(55)</sup> L'incidence de ce syndrome est significativement élevée chez des femmes d'origine européenne, avec le taux de récurrence de HELLP dans les grossesses successives varie entre 2 et 27%. <sup>(55-56)</sup>

L'œdème pulmonaire : Il peut survenir dans les suites de l'accouchement, en cas de rétention hydrosodée importante et/ou de cardiopathie sous-jacente.

L'insuffisance rénale aiguë : Facteur aggravant le pronostic maternel, elle apparaît dans le contexte de complications obstétricales telles que la CIVD, le syndrome HELLP, l'hématome rétroplacentaire, l'éclampsie. Les anomalies histologiques sont de 2 types: la nécrose tubulaire aiguë et/ou les thrombi intravasculaires.

## 5.2. Les complications périnatales

La PE, causant une insuffisance placentaire avec nutrition et oxygénation insuffisantes du placenta, les complications foetales associées sont le retard de croissance intra-utérin et la mort foetale *in utero* (dans des cas rares). Le seul traitement curatif étant l'induction de l'accouchement, la PE est un facteur commun de prématurité. <sup>(57)</sup>

La prématurité : La survenue d'une naissance avant 37 semaines révolues de gestation, est présente au Canada avec un taux d'incidence de 7,9%. <sup>(36)</sup> Les complications associées à la prématurité sont le syndrome de détresse respiratoire, l'apnée, l'ictère néonatale,

l'hypoglycémie, l'hospitalisation prolongée. <sup>(58)</sup> La prématurité est la principale cause de décès chez les nouveaux nés (au cours des quatre premières semaines de leur vie) et la deuxième cause majeure de décès, après la pneumonie, chez les enfants de moins de cinq ans. <sup>(59)</sup>

L'hypotrophie foetale (RCIU): L'hypotrophie foetale ou retard de croissance intra-utérin (RCIU) se définit comme un poids à la naissance en dessous du 10ème percentile du poids normalisé selon le sexe et l'âge gestationnel. En plus de provoquer un spectre de complications périnatales telles que la prématurité iatrogène, la souffrance foetale, et l'induction d'un accouchement par césarienne, le RCIU est responsable d'environ 40 % des MIU. <sup>(60)</sup> Les nouveau-nés survivants après un diagnostic d'hypotrophie foetale ont un risque accru de morbidité néonatale incluant l'entérocolite nécrosante, la thrombocytopénie et l'insuffisance rénale. Bernstein *et al.* ont observé une association positive entre le RCIU et ces paramètres de morbidité/mortalité: <sup>(61)</sup>

- Mortalité (RR = 2.77, IC95% : 2.31-3.33)
- Syndrome de détresse respiratoire (RR = 1.19, IC95% : 1.03-1.29)
- Hémorragie intraventriculaire (RR = 1.13, IC95% : 0.99-1.29)
- Entérocolite nécrosante (RR = 1.27, IC95% : 1.05-1.53)

La mort *in utero* (MIU) : La mortinaissance se définit comme la naissance d'un fœtus mort dont l'âge gestationnel est supérieur ou égal à 20 semaines de gestation, ou dont le poids à la naissance est supérieur à 500 grammes. La cause plus fréquente de MIU est le décollement placentaire.

Tableau 4 : Principales complications de la prééclampsie <sup>(63, 71)</sup>

**Complications maternelles :**

- Décollement placentaire (1-4%)
- Coagulation intravasculaire disséminée / syndrome de HELLP (10-20%)
- Œdème pulmonaire (2-5%)
- Insuffisance rénale aiguë (1-5%)
- Éclampsie (< 1%)
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)
- Accident vasculaire cérébrale / accident ischémique transitoire
- Insuffisance hépatique (< 1%)
- Hématome ou rupture hépatique
- Décès maternel (rare)
- Morbidité cardiovasculaire à long terme

**Complications néonatales :**

- Prématurité (15-67%)
- Retard de croissance intra-utérin (10-25%)
- Mortalité périnatale (1-2%)
- Séquelles neurologiques secondaires à l'hypoxie (< 1%)

## 6. Physiopathologie de la prééclampsie

La PE, classiquement considérée comme la "maladie des hypothèses" pour souligner l'absence de consensus quant à son étiologie, apparaît aujourd'hui comme la conséquence d'une maladie maternelle endothéliale liée à la présence d'un placenta. L'implication du placenta dans la physiopathologie de cette maladie a été démontrée par la persistance des

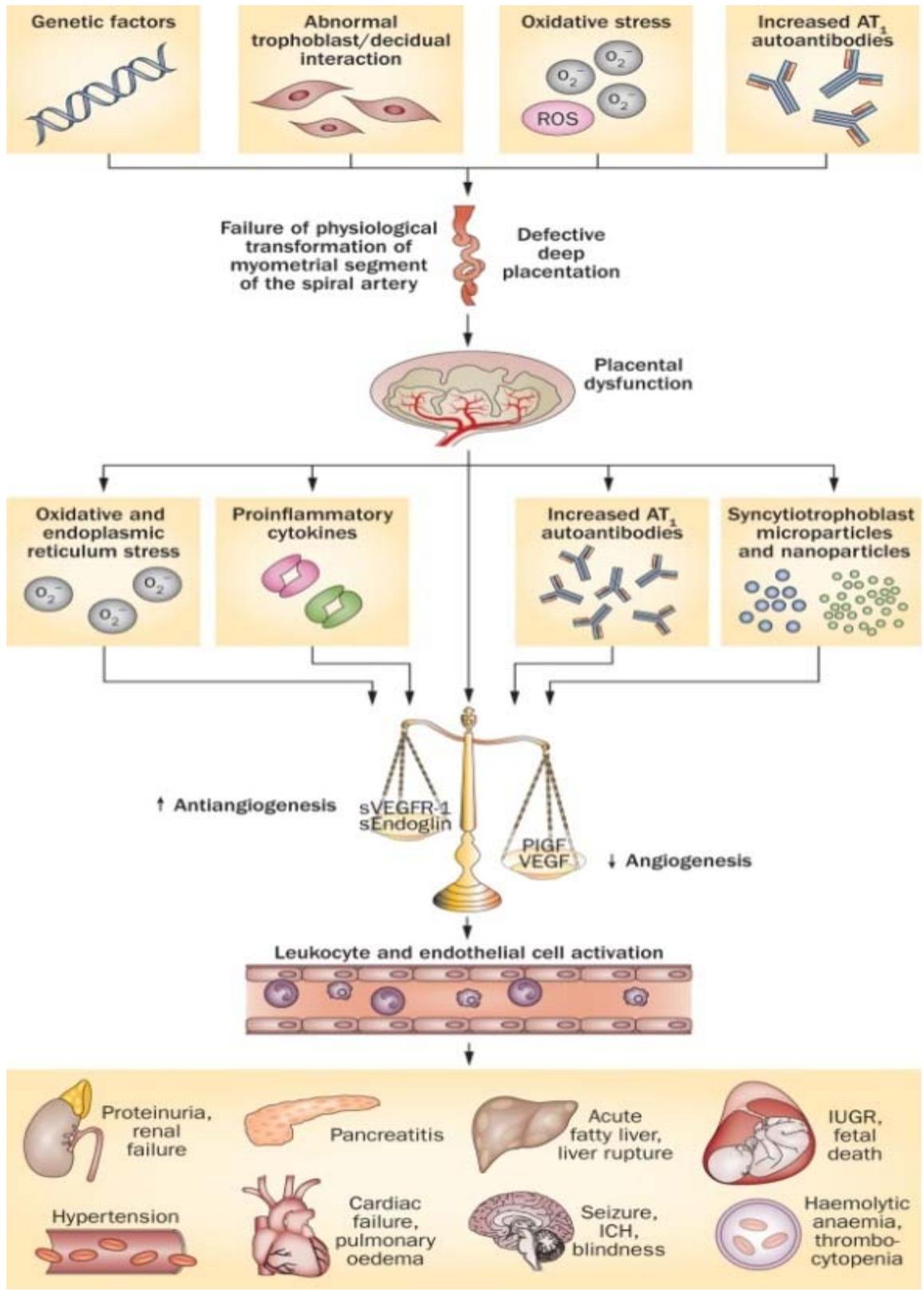
symptômes de PE après un accouchement sans expulsion du placenta dans le cadre de grossesses ectopiques, et aussi, par l'apparition de la maladie lors de grossesses sans fœtus (môle).<sup>(32, 62)</sup>

Le modèle étiologique comprendrait donc deux étapes: la première étape consiste en une hypoperfusion placentaire et la deuxième en un syndrome maternel.

La première étape, aussi connue comme phase pré-clinique de la PE, correspond à une insuffisance placentaire causée par un développement anormal du placenta durant ses phases précoces. C'est cette ischémie placentaire, une résultante de cette anomalie de la placentation, qui serait la cause principale de la prééclampsie.

La deuxième étape ou phase clinique, correspond à un dysfonctionnement de l'endothélium maternel causé par les diverses substances libérées par le placenta dans la circulation maternelle. L'insuffisance placentaire, associée aux facteurs de risque maternels, aboutit au syndrome maternel caractérisé par la présence d'hypertension, de protéinurie et/ou par la panoplie d'anomalies cliniques au niveau hépatique, rénale, neurologique et foeto-placentaire. (Voir figure 1)

Figure 1: Modèle physiopathologique de la prééclampsie <sup>(64)</sup>



## 7. Prévention et traitement de la prééclampsie

Depuis le siècle dernier, l'unique traitement définitif de la prééclampsie demeure l'expulsion du fœtus et du placenta, via l'accouchement. <sup>(2-3, 32,65-66)</sup> Cette thérapie, malgré son impact positif sur l'évolution de la maladie, s'associe à un risque de prématurité pour le nouveau-né. D'où l'importance d'une identification précoce et d'un suivi clinique étroit des femmes à risque de PE, comme mesures préventives de la PE et/ou des complications connexes.

Dans les pays en voie de développement, de petites études <sup>(67)</sup> ont démontré l'efficacité de la supplémentation en calcium dès la première moitié de la grossesse dans la réduction de l'incidence de la PE pour les femmes dont l'apport en calcium est inférieur à 600 mg/jour. Une plus vaste étude réalisée aux États-Unis <sup>(68)</sup> n'a pas confirmé cette approche thérapeutique. Selon une méta-analyse portant sur 35 000 femmes incluses dans des essais cliniques randomisés, l'administration d'aspirine à faible dose en début de grossesse induit une réduction significative de la mortalité périnatale. <sup>(69)</sup> Une autre méta-analyse basée sur 34 essais randomisés prouve une réduction significative de l'incidence de PE et du RCIU chez les femmes à risque de PE, suite à la prise journalière d'aspirine avant la 16<sup>ème</sup> semaine de gestation. <sup>(70)</sup> À cet effet, la SOGC recommande, avant la 16<sup>ème</sup> semaine de grossesse, l'administration d'aspirine à faible dose (75-100 mg par jour) et un supplément de calcium (au moins 1 g par jour) pour les femmes dont l'apport alimentaire en calcium est faible (< 600 mg par jour). <sup>(20)</sup>

Dans la dernière directive clinique de la SOGC <sup>(71)</sup>, le recours à la thromboprophylaxie est envisageable dans le cas de femmes ayant des antécédents de complications placentaires (y compris la PE). En effet, des doses prophylactiques d'héparine à faible poids moléculaire (HFPM) seraient utiles pour prévenir la récurrence d'une PE grave ou d'apparition précoce, d'un accouchement prématuré et/ou d'une hypotrophie foetale. Une étude sur l'administration d'HFPM (5000 UI de daltéparine par jour) a montré une diminution de la récurrence de PE de 75 % chez 80 femmes non porteuses de thrombophilies ayant un polymorphisme du génotype DD du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. <sup>(72)</sup> Quelques études appuient l'hypothèse d'un effet bénéfique de la thromboprophylaxie

combinée (aspirine + daltéparine) sur la récurrence de PE. <sup>(73-74)</sup> Rey *et al.*, ont réalisé un essai clinique randomisé confirmant l'efficacité d'une thromboprophylaxie combinée dans la prévention de la récurrence des complications vasculo-placentaires chez 116 femmes enceintes sans thrombophilie.<sup>(73)</sup> De plus, Leduc *et al.*, à travers une analyse rétrospective de 110 dossiers de femmes avec thrombophilie héréditaire a permis de conclure que l'utilisation concomitante de daltéparine et d'aspirine entraînerait une baisse significative du risque de PE de 20%.<sup>(74)</sup>

Le principal traitement pour prévenir les convulsions, et ainsi réduire la mortalité et la morbidité maternelles lors d'un diagnostic de PE, demeure l'accouchement.

## 8. La récurrence de la prééclampsie

La PE est considérée comme une maladie de la primigeste, elle affecte deux fois plus les nullipares que les multipares. <sup>(75)</sup> Une femme avec un antécédent de prééclampsie a un risque élevé de récurrence dans ses grossesses successives. En effet, un diagnostic de PE lors de la première grossesse est le plus important facteur de risque de récurrence dans la grossesse subséquente. <sup>(14)</sup> Malgré un taux global moyen de récurrence de 15 %, les femmes avec antécédent de PE sévère à moins de 34 semaines ont un taux de récurrence de 40-65% ce qui est de 3 à 6 fois plus élevé que le taux rapporté chez les femmes nullipares <sup>(15)</sup>. Les complications maternelles et foetales associées sont plus fréquentes dans la récurrence de PE comparativement à celles présentes dans un épisode unique de PE, et les facteurs de risque de la PE semblent persister dans les grossesses subséquentes.

### 8.1. Épidémiologie de la prééclampsie récurrente

De nombreuses recherches ont évalué le risque de récurrence de PE dans les grossesses successives à une grossesse prééclamptique. Ce risque est proportionnel au degré de complications associées à la précédente prééclampsie; Campbell *et al.* <sup>(76)</sup>, en étudiant une population écossaise, ont démontré que l'incidence de la récurrence de PE bien que faible dans une seconde grossesse, était étroitement dépendante des résultats cliniques lors de la première grossesse. L'incidence de PE dans une seconde grossesse serait de 2 fois supérieure

chez une femme ayant eu une première grossesse compliquée par une PE avec naissance d'un nouveau-né de petit poids (2500 grammes) comparativement à une nullipare ayant eu un nouveau-né de poids normal après une grossesse prééclampsique (11.9% vs 6.6%).<sup>(77)</sup>

## **8.2. Les facteurs de risque de la récurrence de la prééclampsie**

Il existe une forte association positive entre une première grossesse prééclampsique précoce, sévère, ou compliquée par l'apparition d'une éclampsie, d'un HELLP ou d'un RCIU et un risque accru de récurrence de PE.<sup>(77)</sup> En effet, la récurrence de PE est plus susceptible de survenir lorsque la PE précédente était précoce, sévère, compliquée d'éclampsie ou du syndrome de HELLP. Un IMC élevé lors de la PE précédente augmente aussi le risque de récurrence.

### Récurrence de PE après HELLP

Les femmes atteintes d'hypertension chronique et avec des antécédents de HELLP présenteraient un taux élevé de récurrence de prééclampsie (75 %); les taux de complications périnatales telles que la prématurité (80%), le retard de croissance intra-utérin (45%) et le décollement placentaire (20%) seraient significativement élevés.<sup>(78)</sup>

### Récurrence de PE après éclampsie

Comparativement aux nullipares ayant fait une éclampsie après 37 semaines de gestation, celles ayant fait une éclampsie avant 37 semaines de gestation, seraient plus à risque de récurrence de prééclampsie avec des issues périnatales défavorables dans les grossesses successives.<sup>(79)</sup>

### Récurrence de PE après grossesse multiple

Bien que la grossesse multiple soit considérée comme un facteur de risque de prééclampsie, les femmes ayant eu une grossesse multiple compliquée de PE ont un risque de récurrence de PE de 6,8%, ce qui est équivalent au risque populationnel.<sup>(77)</sup>

## Chapitre II : MÉTHODOLOGIE

### 1. Problématique

Peu d'études se sont penchées sur les issues périnatales de la prééclampsie récidivante.

Un essai clinique randomisé réalisée en 2000 a démontré que les femmes multipares avec PE récidivante à la deuxième grossesse présenteraient une incidence plus élevée de morbidité maternelle (incluant une augmentation du nombre d'accouchements par césarienne, de décollement placentaire et d'insuffisance rénale aiguë) et de morbidité périnatale (incluant le RCIU, la ventilation mécanique et le syndrome de détresse respiratoire) comparativement aux femmes multipares demeurées normotendues durant leur grossesse. <sup>(16)</sup>

De plus, à travers l'analyse secondaire d'une étude multicentrique sur l'effet de l'aspirine pour la prévention de PE, Hnat a comparé les issues périnatales des femmes multipares avec PE récidivante à celles des femmes ayant développé une PE comme nullipares. Le résultat de cette étude a été le suivant: dans les cas de PE sévère, les participantes avec PE récidivante avaient un risque plus élevé de complications périnatales telles que l'accouchement prématuré avant les 35 semaines de gestation (36% vs 19%,  $p = 0,04$ ), la prématurité avant les 37 semaines de gestation (67% vs 33%,  $p < 0.001$ ) comparativement aux participantes nullipares avec PE. <sup>(49)</sup>

Paradoxalement, une étude rétrospective conduite par Chen *et al.* a conclu que la PE récidivante serait associée à des issues périnatales plus favorables. <sup>(80)</sup> Les multipares avec PE récidivante avaient des faibles taux d'incidence pour la prématurité, l'accouchement par césarienne, le RCIU, la mort-in-utéro, comparativement aux nullipares ayant fait une seule PE.

Des différences dans la méthodologie pourraient expliquer la contradiction des résultats de ces deux études soient: <sup>(49,80)</sup>

- Les critères d'inclusion/exclusion : les femmes avec éclampsie ou HELLP constituaient un critère d'inclusion dans l'étude de Hnat *et al.* <sup>(49)</sup>, mais d'exclusion dans celle de Chen *et al.* <sup>(80)</sup>

- La provenance de la base de données : dans l'étude de Hnat , les données provenaient de 2 centres d'essai clinique randomisé sur la prévention de la PE (étude multicentrique), tandis que dans celle de Chen , la base de données provenait d'un seul et unique centre (monocentrique).
- La taille de l'échantillon de l'étude de Chen *et al.* n'était que de 50 patientes avec PE récidivante sur 257, ne donnant pas la puissance statistique nécessaire à l'étude pour documenter adéquatement les issues adverses.
- La population : dans l'étude de Chen *et al.* la population source était constituée de femmes asiatiques, tandis que dans l'étude de Hnat, la population était constituée de femmes afro-américaines pour plus de 49%. Les femmes afro-américaines étant reconnues pour avoir une incidence de PE plus élevée par rapport aux femmes asiatiques et un risque accru de décollement placentaire, mort-in-utero lorsqu'elles sont sujettes à hypertension gestationnelle. <sup>(81-82)</sup>

L'absence de données portant sur notre population, en plus de la contradiction entre les résultats de ces études portant sur cette problématique rend pertinent notre projet de recherche. Ce projet est une étude rétrospective réalisée au centre de recherche du CHU Sainte-Justine (Montréal, Canada).

## 2. Hypothèse de recherche

En s'appuyant sur les connaissances exposées précédemment, nous émettons l'hypothèse suivante: le taux de prématurité (< 37 semaines de gestation) chez les multipares avec PE récidivante est plus élevée lors de leur seconde grossesse prééclamptique comparativement à celui observé lors de leur première grossesse prééclamptique. Nous avons choisi la prématurité (< 37 semaines de gestation) comme indicateur de morbidité périnatale car elle peut être induite directement ou indirectement par une complication hypertensive de grossesse avec ou sans RCIU ou DPPNI.

### 3. Objectifs

Notre objectif principal est de comparer le risque de prématurité (< 37 semaines de gestation) chez les femmes avec PE récidivante lors de la première PE versus la seconde PE.

Nos objectifs secondaires sont de :

- Comparer dans le groupe avec récurrence le taux de RCIU lors de la seconde grossesse avec PE avec celui observé lors de la première grossesse avec PE du groupe récidivant.
- Analyser la morbidité maternelle et son impact sur la récurrence.

### 4. Devis et population à l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective exploratoire réalisée au centre hospitalier Sainte-Justine à Montréal. La population à l'étude était constituée de femmes multipares âgées d'au moins 18 ans, avec un ou plusieurs diagnostics de PE et ayant eu leur suivi de grossesse et accouchement au département obstétrique-gynécologie du CHU Sainte-Justine entre 2001 et 2011. Les critères d'exclusion étaient:

- la grossesse gémellaire
- la pathologie rénale préexistante (antécédente au diagnostic de PE)
- les collagénoses

### 5. Définition des groupes à l'étude

Les participantes à l'étude ont été sélectionnées sur la base d'un diagnostic de PE inscrit dans leur dossier médical durant leur suivi au CHU Sainte-Justine (N initial = 474). Après application de nos critères de sélection, la taille de notre échantillon était de 383 participantes ayant totalisé 766 grossesses. Il s'agit donc de 383 patientes ayant eu une première et unique grossesse compliquée par une prééclampsie.

Les groupes à l'étude sont formés selon le type de diagnostic posé lors de la grossesse successive en 2 : groupe 1 et groupe 2.

Le groupe 1 (ou groupe non récidivant,  $n_1 = 255$ ) est constitué de multipares qui, après un premier diagnostic de PE, ont eu des grossesses successives 'normales'. Nous définissons comme grossesse normale, une grossesse exempte de PE. Les critères diagnostiques de PE

sont basés sur les directives de la SOGC 2008. La PE est définie comme une tension artérielle diastolique (TAD)  $\geq 90$  mm Hg à deux reprises sur le même bras, associée à une protéinurie  $\geq 300$  mg/dl dans une collecte de 24 heures (ou ratio créatinine/ protéine  $> 0.3$  ou bandelette réactive urinaire  $\geq 2+$ ), apparaissant après 20 semaines de gestation.

Le groupe 2 (ou groupe récidivant,  $n_2 = 128$ ) est constitué de multipares ayant eu deux grossesses prééclamptiques. Le diagnostic de PE récidivante sera basé sur le dossier médical.

## 6. Collecte des données

La base de données initiale est issue d'une recherche sur les facteurs de risque de la récurrence de PE, et a été complétée par l'auteur de ce mémoire pour les données manquantes maternelles et pour les données du nouveau-né. La mise en place d'un système de codage a facilité la gestion de la base de données, en plus de préserver la confidentialité des informations cliniques des participantes à l'étude. L'extraction et la collecte des variables à l'étude ont été effectuées directement des dossiers hospitaliers des mères et de leurs bébés.

Les variables maternelles collectées incluaient les caractéristiques de la grossesse (gravidité, parité, avortus), le type de grossesse (PE, PE récidivante, normale), l'âge maternel, l'ethnie, le statut de tabagisme, les comorbidités (hypertension chronique, diabète type-1, diabète type-2, diabète gestationnel), la prise d'un traitement thromboprophylactique : ASA avec ou sans l'ajout de daltéparine (pour la prévention de la PE), l'intervalle de temps entre les grossesses, l'âge gestationnel au diagnostic de PE, le degré de sévérité de la PE (légère/modéré, sévère), les complications de grossesse (critères aderses, HELLP/éclampsie).

La classification du degré de sévérité de la PE était basée sur celle inscrite dans le dossier médical de la patiente ou dans le cas échéant, sur les directives de la SOGC 2008 <sup>(20)</sup>. Selon ces directives, la prééclampsie sévère doit se définir comme une prééclampsie qui survient avant la 34<sup>ème</sup> semaine de grossesse, s'accompagnant d'une protéinurie importante (3-5 g/j) ou d'un ou plusieurs états indésirables.

Les variables néonatales et obstétricales collectées comprenaient l'âge gestationnel à l'accouchement, la prématurité, le sexe du nouveau-né, le poids du nouveau-né à la naissance (avec son percentile), le retard de croissance intra-utérin (RCIU), le mode

d'accouchement (vaginal spontané, vaginal assisté, césarienne), l'interruption de grossesse (entre 20-23 semaines 6/7).

## 7. Analyse statistique

Le calcul de la taille d'échantillon repose sur les éléments suivants : 1) un taux initial de prématurité (< 37 semaines de gestation) de 14,4 % observé dans notre échantillon; 2) l'effet attendu, ici une augmentation relative (RR) de 2.2, basée sur l'étude de Hnat,<sup>(49)</sup> concernant le taux de prématurité entre la première et la deuxième prééclampsie; 3) la puissance, ici  $1-\beta = 80\%$  ; et 4) le risque alpha bilatéral, ici  $\alpha = 5\%$ . Les calculs montrent qu'un total de 103 femmes par groupe permet d'atteindre une puissance de 80% pour détecter une augmentation relative de 2.2 du taux de prématurité entre les groupes avec un risque  $\alpha$  bilatéral = 5%. Les calculs montrent également que 128 femmes par groupe (ratio 1:1) permettent d'atteindre une puissance marginale de 88,5% pour détecter une augmentation relative du taux de prématurité de 2,2 entre le premier et le deuxième épisode de prééclampsie.

La signification statistique des différences de proportions sera déterminée par le test de Pearson Chi-carré ( $\chi^2$ ) ou le test exact de Fisher pour les variables catégorielles et par le test t de Student pour les variables continues. L'estimation sera considérée statistiquement significative si  $p < 0.05$  (seuil bilatéral), permettant ainsi de rejeter l'hypothèse nulle d'une absence d'association entre la récurrence de PE et la morbidité périnatale. Toute l'analyse statistique a été faite avec l'aide du logiciel SPSS 22 (SPSS Inc. Chicago, IL).

## 8. Éthique

Les principes éthiques énoncés par la déclaration d'Helsinki ont été respectés durant le déroulement du projet. La base de données informatique a été anonymisée, dans un souci de respect de la confidentialité et de la vie privée des participantes à l'étude. Cette étude rétrospective sur analyse de dossiers ne nécessitait pas la signature d'un formulaire de

consentement de la part des participantes. Notre projet de recherche a obtenu l'approbation du comité d'éthique de la recherche du CHU sainte-Justine.

## **Chapitre III: ARTICLE**

### **Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia: a retrospective study**

Dika U, Chaillet N, Leduc L.

*Department of Obstetrics and Gynaecology, Université de Montréal, CHU Ste-Justine  
Research Center, Montreal, QC, Canada*

#### **Correspondence to:**

Docteure Line Leduc  
CHU Ste-Justine  
3175, Côte Sainte-Catherine  
Montreal, QC H3T 1C5

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To assess whether a recurrent preeclampsia compared to the preeclampsia that occurred at the first pregnancy is more at risk of preterm delivery at < 37 weeks of gestation. Secondary outcomes were intrauterine growth restriction (IUGR) and maternal morbidity.

**STUDY DESIGN:** We conducted a retrospective cohort study including 383 women with preeclampsia who delivered at Sainte-Justine Hospital in Montreal (Canada) from 2001 to 2011. Among these, 128 women developed a recurrent preeclampsia in their subsequent pregnancy.

**RESULTS:** Among women with a recurrent preeclampsia (n = 128), no significant differences were found in the rates of preterm delivery and IUGR between the first and the subsequent pregnancy. Women with a recurrent preeclampsia were more at risk of chronic hypertension (p = 0.001) and gestational diabetes (p = 0.02) in their second pregnancy. Furthermore, women with recurrent preeclampsia had, at their first pregnancy, a higher rate of severe preeclampsia (p < 0.001), eclampsia and adverse criteria (p = 0.007), than women who experienced a single preeclampsia (n = 255). The relative risk of experiencing a recurrent preeclampsia at the second pregnancy, if a woman had the above criteria at the first pregnancy, was 1.60 (95%CI 1.17 - 2.18).

**CONCLUSION:** Recurrent preeclampsia was not associated with a higher rate of preterm delivery. Women who experienced a severe preeclampsia, an eclampsia or adverse criteria in a first pregnancy were more at risk to have a recurrent preeclampsia in the subsequent pregnancy.

**Key words:** preeclampsia, recurrence, perinatal outcome, preterm delivery.

## INTRODUCTION

Preeclampsia (PE) is a multisystem disorder that complicates 5-8% of pregnancies, and is associated with increased risk of adverse perinatal outcomes including prematurity, placental abruption, and intrauterine growth restriction (IUGR) [1]. Women with a history of preeclampsia are at increased risk for recurrent disease in the subsequent pregnancies [2, 3]. It is noteworthy that the published recurrence rates differ, ranging from 13-18% to 47-65%, depending on the criteria used to define the populations studied [3-6]. Also, the highest risks for recurrence are found when the previous PE was preterm, severe, or complicated by eclampsia, HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome, or IUGR (intrauterine growth restriction) [7].

When PE recurs, the incidence of perinatal morbidity and mortality related to preeclampsia is significantly increased. The rates of preterm deliveries at both < 37 weeks and < 35 weeks among women with recurrent preeclampsia have been reported to be 2 times higher than the respective rates among women who develop preeclampsia as nulliparous [5]. In addition, women with recurrent preeclampsia have higher rates of adverse outcomes such as abruptio placentae and perinatal loss [5, 8].

To date, there is no study on a Canadian population comparing pregnancy outcomes of recurrent versus single episodes of preeclampsia. Thus, the aim of the present study was to compare the perinatal outcomes in women who experienced recurrent preeclampsia to those of women whose subsequent pregnancies were not complicated by preeclampsia. The primary outcome was the rate of preterm delivery at less than 37 weeks, and the secondary outcome variables were intrauterine growth restriction and maternal morbidity.

## MATERIAL and METHODS

### Data collection

This retrospective cohort study was performed by collecting perinatal data from medical records of patients of a university affiliated medical center. The Institutional Review Board approved the study protocol.

## **Study population**

The study population consisted of multiparous women who had preeclampsia in their index pregnancy and who delivered from 2001 to 2011 at CHU Sainte-Justine in Montreal. Exclusion criteria included multiple gestation, pre-existing renal disease, and connective tissue disease. Complete outcome data were available for 383 women with preeclampsia in the index pregnancy (figure I). Among them, 255 women remained normotensive during their subsequent pregnancy (group 1 - non-recurrent group) and 128 women developed recurrent preeclampsia in their subsequent pregnancy (group 2 - recurrent group). In group 2, the outcomes of the recurrent preeclampsia were compared to those of the first episode of preeclampsia. We also compared the outcomes of the index episode of preeclampsia between the two groups.

## **Definitions**

Maternal variables included chronic hypertension, severe preeclampsia, adverse criteria, HELLP syndrome and eclampsia. The primary outcome was the rate of preterm delivery at less than 37 weeks, and the secondary outcome variables were intrauterine growth restriction (IUGR), and maternal morbidity. Preeclampsia was defined, according the criteria of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), as hypertension with proteinuria or adverse conditions, occurring after 20 weeks of gestation [9]. Hypertension was defined as diastolic blood pressure of  $\geq 90$  mmHg on at least two measurements. Proteinuria was defined as a dipstick reading of  $\geq 2+$  or the presence of  $\geq 0.3$  g/d of protein in a complete 24-hour urine collection. Adverse criteria reflect related direct fetal complications (e.g. IUGR), direct maternal systemic end-organ complications (e.g. eclampsia), or conditions that significantly heighten the risk of maternal complications (e.g. elevated liver transaminases) [9]. Diagnosis of PE in the previous pregnancy was based on review of medical records. Given the time at which this study was conducted, severe preeclampsia corresponds to preeclampsia with one or more adverse conditions, with onset before 34 weeks gestation, or with heavy proteinuria ( $\geq 3-5$  g/d) [9]. The diagnostic criterion for intrauterine growth restriction (IUGR) was a birth weight below the 10th percentile adjusted for gestational age and gender, and according to the Canadian Perinatal Surveillance System [10].

## Statistical analysis

Student's *t* test, and Chi-Square or Fisher's exact tests were used to compare continuous and categorical variables respectively. Differences were considered statistically significant when the *p*-value was less than 0.05. Statistical analyses were performed with SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## RESULTS

Mean ( $\pm$  SD) interpregnancy interval was significantly higher in the recurrent group ( $2.1 \pm 3.3$  y) than in the non-recurrent group: ( $1.4 \pm 1.9$  y)( $p < 0.001$ ). However, this difference is relatively small and not considered as clinically significant.

### Clinical characteristics and perinatal outcome in the recurrent group

The perinatal outcomes of the first episode of preeclampsia were compared to those of the recurrent episode (see table 1). No statistically significant difference in rates of preterm delivery as well as intrauterine growth restriction ( $p > 0.05$ ) was found between the two episodes, although a trend could be seen in the rate of IUGR ( $p = 0.057$ ).

Parameters of maternal morbidity in women with recurrent preeclampsia at their recurrent and first (index) episodes of preeclampsia are presented in table II. There were no statistically significant differences in terms of gestational age at delivery, rate of cesarean section, HELLP syndrome and eclampsia between the two pregnancies. However, at their recurrence episode, the women were twice as likely to present with chronic hypertension ( $p = 0.001$ ) and gestational diabetes ( $p = 0.021$ ) than at their first episode of preeclampsia. On the other hand, the first episode of preeclampsia was more severe ( $p = 0.001$ ) and with 1.5 times more adverse criteria ( $p = 0.002$ ) than the subsequent one.

### Clinical characteristics and perinatal outcomes of the index episode of preeclampsia in both groups

Maternal clinical characteristics at the time of the index PE in both the recurrent and non-recurrent groups are compared in table III. During this index preeclampsia, the two groups did not differ significantly in terms of maternal age and gestational age at delivery. However, women in the recurrent group were more likely to have type-2 diabetes (5.6% vs. 1.2%,  $p = 0.012$ ), severe

preeclampsia (47.2% vs. 24.1%,  $p < 0.001$ ), eclampsia (4.1% vs. 0.4%,  $p = 0.007$ ) and adverse criteria (62.0 % vs. 47.0%,  $p = 0.007$ ) in their first episode of preeclampsia than women in the non-recurrent group. When the data from both groups were merged, it became apparent that those women who experienced severe preeclampsia, eclampsia or adverse criteria in their index preeclampsia were more at risk to suffer from recurrent preeclampsia than women who had no experienced such complications (Relative Risk = 1.60; 95% CI: 1.17-2.18).

Table IV presents the effects of the index episode of preeclampsia on fetal growth and premature delivery before 37 weeks. The rate of preterm delivery was higher in the recurrent group than in the non-recurrent group (55.1% vs. 38.8%,  $p = 0.003$ ). There was no statistically significant difference in rates of intrauterine growth restriction between the groups ( $p > 0.05$ ).

## DISCUSSION

The main objective of this study was to assess whether a recurrent preeclampsia is associated with an increased risk of preterm delivery as compared to the first occurrence of preeclampsia. Secondary outcomes were intrauterine growth restriction and maternal morbidity.

In contrast to Hnat *et al.* [5] who reported a higher incidence of adverse perinatal and maternal outcomes in a recurrent episode, our result show similar perinatal morbidity and decreased maternal morbidity in the recurrent episode of this disorder. An explanation for this finding may be related to ethnicity: nearly half ( $> 49\%$ ) of the patients were African American women [5] vs. nearly a quarter ( $> 29.1\%$ ) in our population. African American women with gestational hypertension are at increased risk for fetal growth restriction (IUGR) [11]. Within line with the results reported by Chen *et al* [12], our study confirmed that a recurrent episode of preeclampsia is not associated with a higher rate of PTD ( $< 37$  weeks) and IUGR. In contrast, the rate of preterm delivery was definitely higher in the recurrent group (group-2) than in the non-recurrent group (group-1); as for the IUGR, the difference was close to but did not reach the level of statistical significance. The use of preventive measures of preeclampsia using low-dose aspirin, low-molecular-weight heparin or combination of both can in part explain these observations. In our cohort, almost half (43.3%) of the women in the recurrent group received thromboprophylaxis during their subsequent pregnancy. In this regard, it is important to emphasize that meta-analyses [13-15] have shown that thromboprophylaxis (aspirin alone or aspirin + dalteparin) significantly reduces in the incidence of PE and IUGR in women at risk of PE.

In our population, when PE recurred, the incidence of cardiovascular morbidity was significantly increased: for example, the incidence of chronic hypertension increased by a factor of 2. This observation is in agreement with the results of Sibai *et al.* [16] who considered long-term cardiovascular morbidity as a maternal complication of PE.

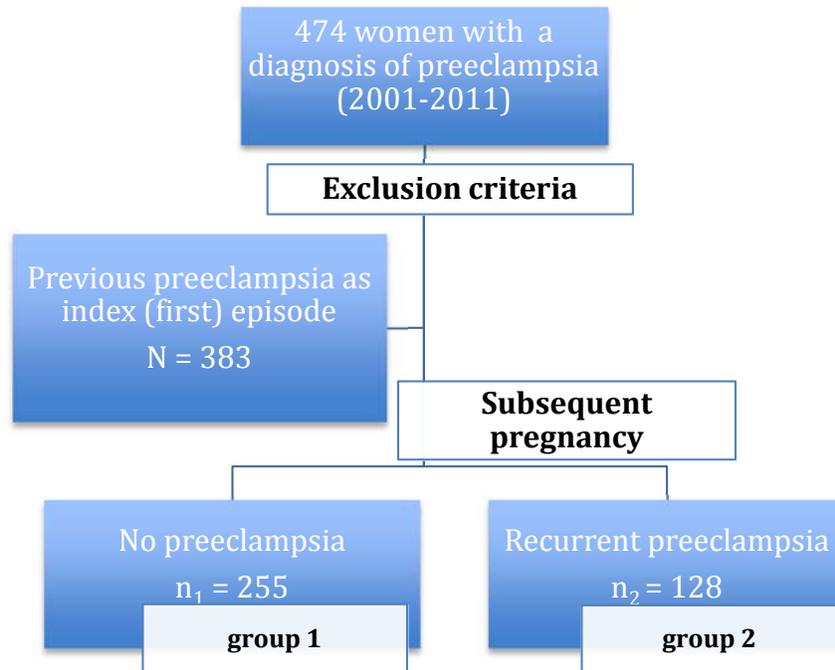
However, when comparisons were made only on the index episode of preeclampsia, the rate of severe preeclampsia was 2 times higher in the recurrent group than in non-recurrent group (47.2% vs. 24.1%,  $p < 0.001$ ), often associated with complications such as eclampsia and adverse criteria. As that the incidence of PE recurrence is closely dependent on the first pregnancy outcomes [17], we assessed the relative risk of recurrence in women with a first pregnancy complicated with severe PE, eclampsia or adverse criteria: this relative risk was found to be 1.60 (95% CI: 1.17-2.18), which is in agreement with published results [3, 6].

Our study was monocentric in a Mother and Child university hospital center, thus non-representative of the general population; we acknowledge this as a limitation. Also, being a retrospective study covering a 10-year period, complete data for some important adjustment variables (e.g. percent body fat, BMI and primipaternity) were not available in our database. Future studies should include potential confounders in order to validate our unadjusted results.

## CONCLUSION

Compared to a first episode of preeclampsia, recurrent preeclampsia was not associated with a higher rate of preterm delivery or adverse perinatal outcomes. In contrast, recurrence was associated with a significant reduction in severe preeclampsia (rate and severity) and adverse criteria as compared to the first preeclampsia. Furthermore, women who experienced severe preeclampsia, eclampsia or adverse criteria in a first pregnancy were more at risk of recurrence than the women who did not.

**Figure I. Definition of groups**



**Table I. Perinatal outcomes in with the cases of recurrent preeclampsia: first episode of preeclampsia versus recurrent episode.**

	First PE (n <sub>2</sub> = 128)	Recurrent PE (n <sub>2</sub> = 128)	P value
PTD < 37 weeks (%)	70 (55.1)	64 (50.0)	NS
IUGR (%)	32 (26.7)	21 (16.7)	0.057
PTD < 34 weeks (%)	40 (31.5)	31 (24.2)	NS

*Values are n (%)*

*PTD: preterm delivery; IUGR: intrauterine growth restriction; PE: preeclampsia*

**Table II. Maternal morbidity in women with recurrent preeclampsia: first episode of preeclampsia versus recurrent episode.**

	First PE (n <sub>2</sub> = 128)	Recurrent PE (n <sub>2</sub> = 128)	P value
Gestational age at delivery (weeks)	35.0 ± 4.3	35.5 ± 3.7	NS
Chronic hypertension (%)	18 (14.4)	42 (33.1)	0.001
Gestational diabetes (%)	26 (22.6)	46 (36.2)	0.021
Severe preeclampsia (%)	58 (47.2)	33 (25.8)	0.001
Cesarean delivery (%)	51 (41.8)	67 (52.3)	NS
HELLP syndrome (%)	14 (11.9)	14 (11.0)	NS
Eclampsia (%)	5 (4.1)	1 (0.8)	NS
Adverse criteria (%)	75 (62.0)	53 (42.1)	0.002
Fertility treatment (%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	NS

*Values are n (%) or mean ± SD*

*PE: preeclampsia*

**Table III. Baseline clinical characteristics at the first preeclampsia in women with non-recurrent PE and women with recurrent PE.**

	Group 1 Non-recurrent PE (n <sub>1</sub> = 255)	Group 2 Recurrent PE (n <sub>2</sub> = 128)	P value
Maternal age (years)	28.0 ± 4.7	27.8 ± 5.0	NS
Gestational age at delivery (weeks)	36.2 ± 4.0	35.0 ± 4.3	NS
Chronic hypertension (%)	22 (8.6)	18 (14.4)	NS
Smoking status (%)	27 (10.6)	12 (9.7)	NS
Gestational smoking status (%)	19 (7.6)	10 (8.2)	NS
Type-2 Diabetes (%)	3 (1.2)	7 (5.6)	0.012
Gestational diabetes (%)	43 (17.6)	26 (22.6)	NS
Severe preeclampsia (%)	61 (24.1)	58 (47.2)	0.000
Cesarean delivery (%)	113 (44.5)	51 (41.8)	NS
HELLP syndrome (%)	27 (10.9)	14 (11.9)	NS
Eclampsia (%)	1 (0.4)	5 (4.1)	0.007
Adverse criteria (%)	117 (47.0)	75 (62.0)	0.007
Fertility treatment (%)	5 (2.0%)	1 (0.8%)	NS

*Values are n (%) or mean ± SD; Group 1: Women with non recurrent PE; Group 2: Women with recurrent PE*

**Table IV. Perinatal outcome at the first preeclampsia in women with non-recurrent PE compared to women with recurrent PE**

	Group 1 (non-recurrent) (n <sub>1</sub> = 255)	Group 2 recurrent (n <sub>2</sub> = 128)	P value
PTD < 37 weeks (%)	99 (38.8)	70 (55.1)	0.003
IUGR (%)	46 (18.3)	32 (26.7)	0.065

*Values are n (%)*

*PTD: preterm delivery; IUGR: intrauterine growth restriction; PE: preeclampsia*

## References

1. Hauth, J.C., *et al.*, Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol*, 2000. **95**(1): p. 24-8.
2. Hernandez-Diaz, S., S. Toh, and S. Cnattingius, Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*, 2009. **338**: p. b2255.
3. Sibai, B.M., B. Mercer, and C. Sarinoglu, Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. **165**(5 Pt 1): p. 1408-12.
4. Lie, R.T., *et al.*, Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ*, 1998. **316**(7141): p. 1343-7.
5. Hnat, M.D., *et al.*, Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. **186**(3): p. 422-6.
6. Sibai, B.M., A. el-Nazer, and A. Gonzalez-Ruiz, Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1986. **155**(5): p. 1011-6.
7. Dildy, G.A., 3rd, M.A. Belfort, and J.C. Smulian, Preeclampsia recurrence and prevention. *Semin Perinatol*, 2007. **31**(3): p. 135-41.
8. Mendilcioglu, I., *et al.*, Recurrent preeclampsia and perinatal outcome: a study of women with recurrent preeclampsia compared with women with preeclampsia who remained normotensive during their prior pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004. **83**(11): p. 1044-8.
9. Magee, L.A., *et al.*, Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008. **30**(3 Suppl): p. S1-48.
10. Kramer, M.S., *et al.*, A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*, 2001. **108**(2): p. E35.

11. Barton, C.B., *et al.*, Mild gestational hypertension: differences in ethnicity are associated with altered outcomes in women who undergo outpatient treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. **186**(5): p. 896-8.
12. Chen, Y.Y., *et al.*, Perinatal outcome of recurrent pre-eclampsia versus pre-eclampsia in nulliparas. *J Obstet Gynaecol Res*, 2009. **35**(6): p. 1042-6.
13. Leduc, L., *et al.*, Dalteparin and low-dose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can*, 2007. **29**(10): p. 787-93.
14. Rey, E., *et al.*, Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*, 2009. **7**(1): p. 58-64.
15. Bujold, E., *et al.*, Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2010. **116**(2 Pt 1): p. 402-14.
16. Sibai, B., G. Dekker, and M. Kupferminc, Pre-eclampsia. *Lancet*, 2005. **365**(9461): p. 785-99.
17. Campbell, D.M., I. MacGillivray, and R. Carr-Hill, Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1985. **92**(2): p. 131-40.

## Chapitre IV : DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le risque de prématurité (< 37 semaines de gestation) chez les femmes avec PE récidivante entre la première PE et la seconde PE.

Nos objectifs secondaires étaient :

- Comparer le taux de RCIU de la seconde grossesse avec PE avec celui de la première grossesse avec PE du groupe récidivant.
- Analyser la morbidité maternelle et son incidence sur la récurrence.

Dans un premier temps, nous avons planifié de comparer l'ensemble des femmes avec une première prééclampsie, aux femmes avec une prééclampsie récidivante. Cependant, les caractéristiques cliniques, lors de la première prééclampsie étaient différentes chez les femmes récidivantes et celles ne présentant pas de récurrence de prééclampsie avec un risque de récurrence plus élevé chez les femmes ayant eu une prééclampsie sévère, une éclampsie ou des critères adverses lors de leur première grossesse. Pour cette raison, et parce que les caractéristiques cliniques chez les femmes des groupes 1 et 2 (voir Table III) étaient différentes, nous avons comparé le taux de prématurité (critère d'évaluation principal de l'étude) uniquement parmi les femmes avec une récurrence de prééclampsie, soit la différence entre leur première et leur seconde grossesse. Une prééclampsie sévère représente une raison médicale d'accouchement pré-terme et vient d'office influencer le taux de prématurité dans le groupe PE récidivante vs celui avec PE non récidivante.

L'intervalle de temps entre les grossesses était de 2,1 années dans le groupe récidivant, et de 1,4 années dans le groupe non récidivant ( $p < 0.001$ ). Cette différence, même si elle est vue statistiquement significative, n'a pas de pertinence clinique car des auteurs ont rapporté que cet intervalle devrait être supérieur ou égal à 5 ans ou 10 ans, pour observer une augmentation de l'incidence de PE <sup>(42-43)</sup>.

Notre recherche a démontré que : a) la morbidité périnatale, mesurée dans notre étude par les taux de prématurité et RCIU dans la PE récidivante, est similaire à celle de la première PE,

et, b) la sévérité de la PE et de ses complications est toutefois moindre lors de la récurrence de PE. La cause de la prématurité, notre issue primaire, est iatrogène, c'est-à-dire qu'il s'agit d'une induction prématurée du travail secondaire à une PE sévère.

Selon nos résultats, la PE récidivante n'est pas associée à un risque accru d'accouchement prématuré (<37 semaines de gestation) ou de RCIU par rapport au premier épisode de PE. Ce résultat est en accord avec celui rapporté dans l'étude de Chen et al.<sup>(80)</sup>, mais en contradiction avec celui de Hnat *et al.*<sup>(49)</sup> lesquels concluent que le taux de prématurité dans la PE récidivante est significativement plus élevé que celui d'une première PE. Cette contradiction pourrait s'expliquer partiellement par le type de population à l'étude. En effet, notre cohorte est majoritairement caucasienne, seulement un quart (29.1%) des sujets est d'ethnie noire, tandis que près de la moitié (> 49%) de celle de Hnat *et al.* comprenait des femmes afro-américaines, reconnues pour leur risque élevé de PE sévère<sup>(81-82)</sup>.

Des études ont démontré que les issues maternelles et périnatales de la PE dépendaient essentiellement de facteurs tels que le degré de sévérité de la pathologie, la qualité de la prise en charge clinique et la présence ou non de comorbidités.<sup>(2, 46-54)</sup> Une autre explication possible de cette différence de résultats par rapport à l'étude de Hnat *et al.*<sup>(49)</sup> résiderait dans le degré de sévérité de la PE récidivante : les patientes de notre étude avaient une PE récidivante moins sévère, avec moins de critères adverses ( $p < 0.001$ ), comparativement à celles de l'autre étude.

Aussi, les stratégies de prévention de la PE mises en place à travers la thromboprophylaxie consistant en l'utilisation d'aspirine à faible dose, d'héparine de faible poids moléculaire (Fragmin) ou d'une combinaison des deux, pourraient avoir contribué à minimiser les complications néonatales et maternelles liées à ces grossesses avec récurrence de PE. Dans notre étude, seulement 6,6% des femmes récidivantes utilisaient l'un de ces traitements (ASA, HFPM, ou les deux) lors de la première PE vs 43,3 % lors de la seconde PE, comparativement à Hnat dont l'étude était une analyse secondaire d'un ECR sur l'effet de

l'aspirine à faible dose sur la prévention de la PE. Dans leur étude, l'ASA a été administré chez près de 50% des sujets, tant à la première qu'à la deuxième PE. Une méta-analyse et d'autres études <sup>(70, 73-74)</sup> ont prouvé une réduction significative de l'incidence de PE et du RCIU chez les femmes à risque de PE, suite à la prise journalière d'aspirine seule ou combinée avec de la daltéparine avant les 16 semaines de gestation.

Tel que rapporté dans d'autres études <sup>(49, 80)</sup>, nous avons observé des incidences similaires de RCIU dans la PE récidivante et dans la première PE. Mais il est à noter que les taux de RCIU observés (16.7% vs 26.7%) sont 2 à 3,5 fois plus élevés que le taux de RCIU observé dans la population canadienne qui est de 7,6% <sup>(36)</sup>. Une tendance à la baisse de l'incidence du RCIU observée dans le groupe récidivant pourrait résulter de l'exposition à un traitement préventif de la prééclampsie.

Sachant que l'incidence de la récurrence de PE lors d'une seconde grossesse est étroitement dépendante des issues de la première grossesse <sup>(76)</sup>, nous avons évalué le risque relatif de récurrence chez les participantes ayant eu une première grossesse compliquée de PE sévère, d'éclampsie ou de critères adverses. Dans notre cohorte, ce risque relatif est 1,60 (IC 95% : 1,17-2,18), ce taux ne diffère pas de ceux observés dans de précédentes études incluant des populations différentes <sup>(15, 83)</sup>.

Dans le groupe récidivant, lors de la deuxième PE, l'incidence d'hypertension chronique et de diabète gestationnel étaient significativement augmentés (respectivement,  $p = 0.001$  et  $p = 0.021$ ), comparativement à la première PE. Cette observation est en accord avec l'étude de Sibai *et al.* <sup>(63)</sup> qui considèrent la morbidité cardiovasculaire à long terme comme une des complications maternelles de la PE. Se basant sur la revue systématique de Duckitt *et al.* <sup>(40)</sup> le profil clinique de ces femmes avec 2 antécédents de PE et présence de comorbidités telles que l'hypertension chronique, augmenterait leur risque de développer une troisième PE. Toutefois, nos résultats n'ont pas démontré que la combinaison de PE récidivante et d'une présence de facteurs de risque traditionnels de maladies cardio-vasculaires a un effet

aggravant sur le risque de développer une prééclampsie sévère avec ou sans critères adverses lors d'une grossesse ultérieure. Il serait légitime de penser que la variable « prise ASA avec ou sans HBPM » pourrait avoir eu un effet atténuant sur le degré de sévérité de la PE récidivante, et par conséquent sur la morbidité périnatale et maternelle associées. L'impact d'un traitement préventif mérite certainement d'être pris en compte d'un point de vue clinique. Ainsi, dans la dernière directive clinique de la SOGC <sup>(71)</sup>, le recours à la thromboprophylaxie dans le cas de femmes ayant des antécédents de complications placentaires (y compris la PE) serait envisageable et devrait être considéré afin de prévenir la récurrence d'une PE grave ou d'apparition précoce, et/ou d'une hypotrophie fœtale (RCIU).

Notre population, provenant d'un unique centre tertiaire et universitaire, est peu représentative de la population générale. Finalement, plusieurs importantes variables d'ajustement n'étaient pas disponibles dans notre base de données. Afin d'éviter un potentiel biais d'ajustement lié à l'absence de ces variables, nous avons choisi de procéder à des analyses non ajustées. Toutefois, des analyses en sous-groupes ont permis de limiter le biais d'ajustement, tel l'ajustement pour la parité. Cependant, l'absence d'ajustement constitue une limite de cette étude; les études futures devraient inclure l'ensemble des variables d'ajustement pertinentes (soit l'IMC ou l'obésité maternelle, la primiparité, le don d'ovocyte par procréation assistée) afin de confirmer nos résultats.

## **Chapitre V : CONCLUSION**

Notre travail a permis de démontrer que la récurrence de PE pouvait entraîner des taux élevés de prématurité et RCIU similaires à ceux observés lors de la première PE, et ce chez la même patiente. Cependant une récurrence de prééclampsie se compliquait moins souvent de prééclampsie sévère. Le rôle qu'a exercé l'ajout d'un traitement préventif reste à définir dans ce sous-groupe. Les femmes plus à risque de récurrence de prééclampsie semblent présenter un profil clinique bien distinct avec une prééclampsie définie comme sévère, une éclampsie ou la présence de critères adverses à la première PE. Des facteurs de risque traditionnels de maladies cardio-vasculaires tels que le diabète de type-2 et l'hypertension chronique prédominent chez celles prédisposées à la récurrence. Ces observations peuvent s'avérer importantes lors de l'établissement de l'histoire clinique de la patiente en début de grossesse.

## Bibliographie

1. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Nov; 177(5): 1003-10.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul; 183(1): S1-S22.
3. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005 Feb 26-Mar 4; 365(9461): 785-99.
4. Santé Canada. Rapport spécial sur la mortalité maternelle et la morbidité maternelle grave au Canada—Surveillance accrue : la voie de la prévention. Ottawa : Ministre des travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2004.
5. Lewis, G, dir. *Why Mothers Die 2000–2002: the Sixth Report of the Confidential Inquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom.* Londres: RCOG Press, 2004.
6. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. « Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy », *Hypertension*, vol. 41, no 3, mars 2003, p. 437-445
7. Peek MJ, Horvath JS, Child AG, Henderson-Smart DJ, Peat B, Gillin A. Maternal and neonatal outcome of patients classified according to the Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy Consensus Statement. *Med J Aust* 1995; 162:186-9.

8. Plouin PF, Chatellier G, Breart G, Blot P, Ioan A, Azoulay M. Frequency and perinatal consequences of hypertensive disease of pregnancy. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1986; 15:57-69.
9. Naeye RL, Friedman EA. Causes of perinatal death associated with gestational hypertension and proteinuria. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Jan 1; 133(1): 8-10.
10. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA.* 2002 Jun 26; 287(24): 3183-6.
11. Ferrazzani S, Luciano R, Garofalo S, D'Andrea V, De Carolis S, De Carolis MP, *et al.* Neonatal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. *Early Hum Dev.* 2011 Jun; 87(6): 445-9.
12. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, *et al.* The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178:562-7.
13. Ananth CV, Vintzileos AM. Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Dec; 195 (6): 1557-63.
14. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ.* 2009; 338:b2255.
15. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Nov; 165(5 Pt 1): 1408-12.
16. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, *et al.* Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol.* 2000 Jan; 95(1): 24-8.

17. Centre for Maternal and Child Enquiries. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The eighth report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118(Suppl 1): 1–203.
18. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:1066-1074.
19. Sibai BM. Prevention of pre-eclampsia: a big disappointment. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1275-1278.
20. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*. 2008 Mar; 30(3 Suppl): S1-48.
21. Misra DP, Kiely JL. The association between nulliparity and gestational hypertension. *J Clin Epidemiol*, 1997, 50, 851-855.
22. Allen VM. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on perinatal outcomes: a population-based cohort study. Ottawa: Bibliothèque nationale du Canada, 2002.
23. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M et coll., pour le National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension, *N Engl J Med*, vol. 339, no 10, 3 septembre 1998, p. 667-671.
24. Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of

444 pregnancies complicated by hypertension, *Am J Obstet Gynecol*, vol. 162, no 2, février 1990, p. 366-371.

25. Mabie WC, Pernoll ML, Biswas MK. Chronic hypertension in pregnancy, *Obstet Gynecol*, vol. 67, no 2, février 1986, p. 197-205.

26. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension, *Am J Obstet Gynecol*, vol. 171, no 2, août 1994, p. 410-416.

27. Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension, *Obstet Gynecol*, vol. 61, no 5, mai 1983, p. 571-576.

28. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy*. 2003; 22: 203-12.

29. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. 1997; **157** (6) : 715-25.

30. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. 2003; **58** (1): 39-66.

31. Younis JS, Samueloff A. Gestational vascular complications. 2003; **16** (2) : 135-51.

32. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. 2002; **23** (5) : 359-72.

33. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. 2002; **287** (24): 3183-6.

34. Lopez-Jaramillo P, Casas JP, Serrano N. Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanisms. 2001; **34** (10) : 1227-35.
35. Herrera JA, G. Chaudhuri, P. Lopez-Jaramillo. Is infection a major risk factor for preeclampsia. Medical hypotheses 2001; 57 (3): 393-7.
36. Agence de la santé publique du Canada. Indicateurs de la santé périnatale au Canada 2011. Ottawa, 2012.
37. Ales KL, Frayer W, Hawks G, Auld PM, Druzin ML. Development and validation of a multivariate predictor of mortality in very low birth weight. J Clin Epidemiol 1988; 41:1095-1103.
38. Whitfield MF, Grunau RV, Holsti L. Extremely premature ( $\leq$  800 g) schoolchildren: multiple areas of hidden disability. Arch Dis Child Fetal Neonat Ed 1997; 77:85F-90F.
39. Liu A, Wen SW, Bottomly J, Walker MC, Smith G. Utilization of health care services of pregnant women complicated by preeclampsia in Ontario. Hypertension in Pregnancy; Volume 28, Issue 1 February 2009, pages 76 - 84.
40. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ. 2005; 330(7491): 565.
41. Saftlas *et al.* Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. Am J Obstet Gynecol. 1990 Aug; 163(2): 460-5.
42. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. N Engl J Med 2002; 346:33-8.

43. Harutyunyan A, Armenian H, Petrosyan V. Interbirth interval and history of previous preeclampsia: a case-control study among multiparous women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Dec 27; 13-244. Doi: 10.1186/1471-2393-13-244.
44. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25(4): 391–403.
45. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181–92.
46. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull* 2003; 67: 161–76.
47. Caritis S, Sibai B, Hauth J, *et al*. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998; 338: 701–05.
48. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 369–77.
49. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hiouth J, Lindheimer MD, MacPherson C. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparous. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 422-6.
50. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, *et al*. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 66–71.
51. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol*

Reprod Biol 2002; 101: 6–14.

52. Kupferminc MJ, Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 111–66.

53. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, *et al.* High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1146–50.

54. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981–91.

55. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol.* 2004; 31:807-33.

56. Sibai BM, Ramamdan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169:1000-6.

57. Iams JD, Romero R, Culhane JF, *et al.*: Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 371:164-175, 2008.

58. Saigal S, Doyle LW: An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 371:261-269, 2008.

59. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *The Lancet*, June 2012. 9; 379(9832):2162-72. Estimates from 2010.

60. Gardosi J, Mul T, Mongelli M, Fagan D. Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths. *Br J Obstet Gynaecol.* May 1998; 105(5):524-30.

61. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, *et al.* Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol.* Jan 2000; 182(1 Pt 1):198-206.
62. Piering WF, Garancis JG, Becker CG, Beres JA, Lemann J, Jr. Preeclampsia related to a functioning extrauterine placenta: report of a case and 25-year follow-up. 1993; 21 (3) : 310-3.
63. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005 Feb 26-Mar 4; 365(9461): 785-99.
64. Chaiworapongsa T *et al.* Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat. Rev. Nephrol.* 10, 466–480 (2014).
65. Roberts JM. Pré-éclampsie: Entre connaissance et incertitudes. *Actualités néphrologiques Jean Hamburger* 2002: p. 73-88.
66. Beaufils M. Pregnancy-related hypertension. *Rev Med Interne*, 2002. 23(11): p. 927-38.
67. Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ *et al.* Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *JAMA*, 1996, 275, 1113-1117.
68. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB *et al.* Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med*, 1997, 337, 69-76.
69. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M *et al.* Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: Systematic review. *Br Med J*, 2001, 322, 329-333.
70. Bujold E. *et al.* Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug; 116(2 Pt 1):

402-14.

71. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 May; 36(5): 416-41.

72. Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M et coll. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women, *Hypertension*, vol. 45, no 1, janvier 2005, p. 86-91.

73. Rey E *et al.* Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 58-64.

74. Leduc L. *et al.* Dalteparin and low-dose Aspirin in the Prevention of Adverse Obstetric Outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(10): 787-793.

75. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 7:240-244, 1996.

76. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R: Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 92:131-140, 1985.

77. Gary A, *et al.* Preeclampsia recurrence and prevention. *Semin Perinatol* 31:135-141, 2007.

78. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, *et al.*: Maternal-perinatal outcomes associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 155:501-509 1986.

79. Sibai BM, Sarinoglu C, Mercer BM: Eclampsia. VII. Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis. *Am J Med Genet A* 126: 41-45, 2004.
80. Chen YY, Wu ML, Kao MH, Su TH, Chen CP. Perinatal outcome of recurrent pre-eclampsia versus pre-eclampsia in nulliparas. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009 Dec; 35(6):1042-6.
81. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005 Jul; 106(1): 156-61.
82. Barton CB, Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Sibai BM. Mild gestational hypertension: differences in ethnicity are associated with altered outcomes in women who undergo outpatient treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May; 186(5): 896-8.
83. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: Subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1011-1016.
84. Van Oostwaard *et al.* Prediction of recurrence of hypertensive disorders of pregnancy in the term period, a retrospective cohort study. *Pregnancy Hypertension : An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 4 (2014) 194-202.

