

Université de Montréal

**La pré-éclampsie du post-partum : hypothèses
physiopathologiques**

par
Agnès Ditisheim, MD

Département de Pharmacologie et physiologie,
Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de MSc en physiologie moléculaire,
cellulaire et intégrative, option générale

Décembre 2016

Copyright, Agnès Ditisheim, 2016

Université de Montréal

Faculté de Médecine

Cette thèse intitulée :

**La pré-éclampsie du post-partum : hypothèses
physiopathologiques**

présentée par :

Agnès Ditisheim

Département de Pharmacologie et physiologie

Faculté de Médecine

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Professeur Rémy Sauvé, *Président-rapporteur*

Professeure Antoinette Pechère-Bertschi, *Directrice de recherche*

Dr Daniel Bichet, *Membre du jury*

Résumé (français)

Contexte : La pré-éclampsie (PE) est une pathologie ischémique placentaire se manifestant par un syndrome materno-foetal pendant la grossesse, et dont seul l'accouchement peut interrompre la progression. La PE peut survenir dans le post-partum et cette forme atypique de PE n'est pas expliquée par notre compréhension actuelle de la maladie. L'objectif de ce travail est de formuler des hypothèses physiopathologiques et de les explorer par l'étude des facteurs de risques, des potentiels facteurs déclencheur et de les corréler à l'étude de l'histopathologie des placentas.

Méthode : Il s'agit d'une étude cas-témoins, comparant les caractéristiques démographiques et obstétricales des cas de PE du post-partum (n=50), à celles des cas de PE ante-partum précoce (n=100) et tardive (n=100), et à des grossesses normotensives (n=100). Pour l'étude de l'histopathologie placentaire, 30 placentas par groupe ont été étudiés. Les patientes ont été recrutées sur la base de registres de patientes avec troubles hypertensifs, tenus par les centres participants et sur la base des codes diagnostiques issus de la classification internationale des maladies (CIM).

Résultats : Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes en terme d'âge, d'indice de masse corporelle, de primiparité, de recours aux techniques de procréation médicalement assistée et de décès néonataux. La PE du post-partum est associée à l'ethnie afro-caribéenne (OR 3.0, IC 95% 1.3-6.7 ; p <0.01), l'hypertension artérielle (HTA) pré-gestationnelle (OR 46.3, IC 95% 7.4-∞ ; p <0.01), la gémellité (OR 7.7, IC 95% 1.4-78.7) ; p<0.01), un état infectieux péri-partum (OR 6.5, IC 95% 1.8-29.7 ; p<0.01), la provocation du travail (OR 6.0, IC 95% 1.8-21.4 ; p <0.01), et des valeurs de tension artérielle (TA) avant la sortie de la maternité normales-hautes, tant pour la valeur systolique (OR 10.2, IC 95% 4.3-25.4 ; p<0.01) que pour la valeur diastolique (OR 30.2, IC 95% 8.3-168.3 ; p<0.01).

Au niveau placentaire, 40% des placentas des cas de PE post-partum présentaient une déciduite aiguë (PE précoce: 5.7% (2), $p<0.01$; PE tardive: 16.7% (5), $p=0.046$; normotendues: 3.2% (1), $p<0.01$), 39.4% (13) démontraient une anomalie de la maturité villositaire (PE précoce: 77.2% (27), $p<0.01$; PE tardive: 26.7% (8), $p=0.3$; normotendues: 3.2% (1), $p<0.01$), 18.2% (6) montraient une vasculopathie déciduale (PE précoce: 34.3% (12), $p=0.13$; PE tardive: 10% (3), $p=0.35$; normotendues: 9.7% (3), $p=0.33$) et 9.1% (3) présentaient des signes d'ischémie et d'infarctus (PE précoce: 51.4% (18), $p<0.01$; PE tardive: 13.3% (4), $p=0.6$; normotendues: 16.1% (5), $p=0.4$).

Conclusions : Les résultats de nos travaux suggèrent que les patientes présentant une PE dans le post-partum ont un profil de risque similaire à celui de la PE typique de l'ante partum, en particulier des PE tardives survenant au delà de 34 SA. La modification de la date de l'accouchement par l'intervention médicale et la provocation du travail pourrait agir comme facteur déclencheur de la PE dans le post-partum, de même qu'une infection aiguë. Les premiers signes de PE post-partum peuvent être détectés par la mesure de la TA avant la sortie de la maternité.

Aucune différence significative n'a été observée au niveau placentaire, en terme de vasculopathie déciduale et de signes d'ischémie placentaire. Le taux de déciduite aiguë était plus important dans la PE du post-partum.

Au total, la PE du post-partum semble être une pathologie maternelle, survenant dans un contexte d'état inflammatoire accru, possiblement déclenchée par une infection aiguë, où la maladie ischémique placentaire joue peu ou aucun rôle.

Mots-clefs : pré-éclampsie, post-partum, hypertension, placenta, histopathologie, santé de la femme

Résumé (anglais)

Background: Pre-eclampsia (PE) is an ischemic placental disease that is clinically expressed by a maternal-fetal syndrome. Only delivery can stop the progression of the disease. PE can occur after delivery and this atypical form of PE is not explained by our current understanding of the physiopathology. The objective of this work was to formulate physiopathological hypotheses for post-partum PE, to explore them by identifying the risk factors, potential triggers and to correlate them to a histological study of the placenta of women who would later present with post-partum pre-eclampsia.

Methods: This is a case-control study, comparing the demographic and obstetrical characteristics of cases of post-partum PE (n=50) with cases of early-onset PE (n=100), late-onset PE (n=100) and normotensive pregnancies (n=100). For the pathological study, 30 placentas per group were included. Patients were identified on a registry of hypertensive disorders of pregnancy and through the codification of the International Classification of Diseases (ICD).

Results: There was no difference in term of age, body mass index, primiparity, use of reproductive technology and neonatal death between groups. Post-partum PE was associated with Afro-Caribbean ethnicity (OR 3.0, CI 95% 1.3-6.7; $p < 0.01$), pre-gestational hypertension (OR 46.3, CI 95% 7.4- ∞ ; $p < 0.01$), twin pregnancies (OR 7.7, CI 95% 1.4-78.7); $p < 0.01$), peri-partum infectious diseases (OR 6.5, IC 95% 1.8-29.7; $p < 0.01$), induction of labor (OR 6.0, IC 95% 1.8-21.4; $p < 0.01$), and normal-high blood pressure value before discharge of the maternity ward, for the systolic value (OR 10.2, IC 95% 4.3-25.4; $p < 0.01$) as well as for the diastolic value (OR 30.2, IC 95% 8.3-168.3 ; $p < 0.01$).

Forty percent of placenta of post-partum PE had acute deciduitis (early PE: 5.7% (2), $p < 0.01$; late PE: 16.7% (5), $p = 0.046$; normal: 3.2% (1), $p < 0.01$), 39.4% (13) had abnormal

maturation of the villi (early PE: 77.2%(27), $p<0.01$; late PE: 26.7%(8), $p=0.3$; normal: 3.2%(1), $p<0.01$), 18.2% (6) had decidual arteriopathy (early PE: 34.3% (12), $p=0.13$; late PE: 10% (3), $p=0.35$; normal: 9.7% (3), $p=0.33$) and 9.1% (3) had villous ischemia and infarction (early PE: 51.4% (18), $p<0.01$; late PE: 13.3% (4), $p=0.6$; normal: 16.1% (5), $p=0.4$).

Conclusions: Our work suggests that patients presenting with post-partum PE have similar risk profile than the typical antepartum PE, in particular with late-onset PE (after 34 weeks of gestation). Modification of the delivery date by medical intervention and induction of labor, might act as a trigger, as well as an acute infection. First signs of post-partum PE can be detected through measurement of blood pressure before discharge of the maternity.

There were no significant differences in the placentas in terms of decidual arteriopathy and villi ischemic changes between post-partum PE, late onset PE and the controls. There was a higher level of acute deciduitis in the placenta of post-partum PE.

Altogether, our results suggests that post-partum preeclampsia is more of a maternal disease, characterized by an increased inflammatory state, potentially triggered by infection, and in which placental ischemic disease has little or no role to play.

Key words: pre-eclampsia, post-partum, hypertension, placenta, histopathology, women health

Table des matières

Résumé en français.....	iv
Résumé en anglais.....	vi
Table des matières.....	viii
Liste des figures.....	x
Liste des tables.....	xi
Liste des abréviations.....	xii
1. Introduction.....	14
1.1 La pré-éclampsie : généralités	14
1.1.1 Données épidémiologiques	15
1.1.2 Facteurs de risque	15
1.1.3 Traitement et prévention.....	17
1.2 Physiopathologie de la pré-éclampsie	18
1.3 Pathologie placentaire et pré-éclampsie	27
1.3.1 Diagnostic placentaire et corrélation clinique	30
2. Pré-éclampsie du post-partum	31
2.1 Hypothèses physiopathologiques.....	35
2.1.1 Volume hydrique	35
2.1.2 Anti-inflammatoires non-stéroïdiens	36
2.1.3 Infection et état inflammatoire.....	36
2.1.4 Modification du calendrier	37
2.1.5 Persistance d'une dysfonction endothéliale.....	38
2.1.6 Rémanence de microparticules et rétention placentaire	39
3. Objectifs de l'étude.....	40
4. Design de l'étude	42
4.1 Description générale	42
5. Population étudiée	45
5.1 Critères d'inclusion.....	45
5.2 Critères d'exclusion	47
6. Méthodologie	48
6.1 Taille de l'échantillon	48
6.2 Sélection et recrutement des patientes	50
6.3 Collecte et gestion des données	51
6.4 Analyse histologique des placentas	52
6.5 Variables étudiées	52
7. Statistiques.....	56

8.	Considérations éthiques	57
8.1	Bonne pratique des essais cliniques.....	57
8.2	Comité d'éthique	58
8.3	Information et consentement	58
9.	Résultats.....	58
9.1	Facteurs de risque de la pré-éclampsie du post-partum.....	58
9.2	Histopathologie de la pré-éclampsie du post-partum	65
10.	Discussion.....	68
10.1	Facteurs de risque	68
10.2	Hypothèses testées	72
10.3	Diagnostic placentaire	75
11.	Conclusions.....	81
12.	Remerciements	82
13.	Bibliographie	83
14.	Annexe.....	80

Liste des figures

Figure 1. Modèle intégratif de la physiopathologie de la pré-éclampsie.....	19
Figure 2. Facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques.....	24
Figure 3. Circulation utéro-placentaire.....	28
Figure 4. Vasculopathie déciduale placentaire.....	30
Figure 5. Définition et catégories des valeurs de tension artérielle.....	55

Liste des tables

Table 1. Facteurs de risque de la pré-éclampsie.....	16
Table 2. Récapitulatif des travaux publiés sur la pré-éclampsie du post-partum.....	34
Table 3. Caractéristiques démographiques (étude des facteurs de risque).....	60
Table 4. Caractéristiques obstétricales (étude des facteurs de risque).....	61
Table 5. Caractéristiques de l'accouchement (étude des facteurs de risque, site genevois).....	63
Table 6. Valeurs de la tension artérielle au dernier contrôle prénatal et avant la sortie de la maternité.....	63
Table 7. Régression logistique exacte comparant les cas de pré-éclampsie du post-partum avec les grossesses normales.....	64
Table 8. Caractéristiques démographiques, obstétricales et issues néonatales (étude des placentas).....	66
Table 9. Histopathologie placentaire.....	67

Liste des abréviations

ADN	Acide desoxyribonucléique
ANOVA	Analyse de la variance
AT-1	Récepteur de l'angiotensine de type 1
AG	Age gestationnel à la naissance
ARNm	Acide ribonucléique messager
ATCD	Antécédent
CIM	Classification Internationale des Maladies
CRP	C-reactive protein (protéine C réactive)
CPN	Consultation prénatale
DG	Diabète gestationnel
DM	Diabète mellitus
ER	Réticulum endoplasmique
FIV	Fécondation in vitro
HMG-CoA	Hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A
HTA	Hypertension artérielle
HTAc	Hypertension artérielle chronique
HTAg	Hypertension artérielle gestationnelle
IC	Intervalle de confiance
ICD	International Classification of Diseases (Classification Internationale des Maladies)
ICH	Intracerebral haemorrhage (hémorragie intracrânienne)
IMC	Indice de masse corporelle
IUGR	Intrauterine growth restriction (retard de croissance intra-utérin)
mmHg	Millimètres de mercure
Néo.	Néonatal
NO	Monoxyde d'azote
NOPP	New-onset post-partum pre-eclampsia
Nv-né	Nouveau-né
OAP	Œdème aigu du poumon
OR	Odds ratio (rapport de cote)
Pds	Poids

PE	Pré-éclampsie
PlGF	Placental growth factor (facteur de croissance placentaire)
PMA	Procréation médicalement assistée
PP	Post-partum
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
ROS	Reactive Oxygen Species (espèces réactives oxygénées)
SA	Semaines d'aménorrhée
sEng	Soluble endoglin (endogline soluble)
sFlt-1	Soluble fms-tyrosine kinase-1 (Flt-1 soluble)
STBMs	Syncytiotrophoblast-derived microparticles (microparticules du syncytiotrophoblaste)
sVEGFR-1	Soluble vascular endothelial growth factor-1 (récepteur soluble du VEGF)
TGF- β 1	Transforming growth factor- β 1 (facteur de croissance transformant)
VEGF	Vascular endothelial growth factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

1. Introduction

La pré-éclampsie est un syndrome unique à la grossesse. Elle affecte 3-5% des grossesses et représente l'une des premières causes de mortalité maternelle et fœtale à l'échelle mondiale. Elle se grève d'une morbidité à court et à long terme, tant pour la mère que l'enfant.¹⁻³ La pré-éclampsie se définit par l'apparition d'une hypertension artérielle (HTA) nouvelle dès 20 semaines d'aménorrhée, associée à au moins une atteinte d'organe cible pouvant se manifester par une protéinurie, une thrombopénie, une anomalie de la fonction hépatique, un œdème pulmonaire ou des symptômes neurologiques.^{4, 5}

1.1. La pré-éclampsie : généralités

La pré-éclampsie n'est pas une maladie au sens strict du terme, avec une cause bien identifiée et un mécanisme physiopathologique explicite. Il s'agit en réalité d'un syndrome, maternel et fœtal, regroupant un ensemble de signes et symptômes individuellement aspécifiques et d'origines multiples. On la reconnaît par l'apparition d'une hypertension artérielle nouvelle, définie comme une valeur de tension artérielle \geq 140/90 mmHg, après 20 semaines d'aménorrhée, associée à une protéinurie ou une atteinte d'organe (rénale, hépatique, neurologique, hématologique, cardiologique).⁶

Il n'existe pas de consensus quant à la définition de la pré-éclampsie et les définitions proposées varient d'une société médicale à l'autre. Les limites de sa définition tiennent de la complexité de sa physiopathologie, imparfaitement comprise, et de son très grand polymorphisme clinique. La définition que nous utiliserons ici, sera celle de l'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), puisqu'elle englobe au mieux l'aspect syndromique de la pathologie en intégrant notamment la dysfonction utéro-

placentaire à sa définition, et parce qu'elle est similaire aux définitions adoptées par les sociétés nationales de gynécologie-obstétrique.⁴

1.1.1. Données épidémiologiques

L'incidence mondiale de la pré-éclampsie est estimée à 4.6% des grossesses.⁷ La pré-éclampsie est une cause majeure de mortalité maternelle (15-20% dans les pays développés).⁶ Selon un rapport de l'OMS, les troubles hypertensifs de la grossesse, dont la pré-éclampsie, sont la deuxième cause de mortalité, juste après l'hémorragie obstétricale.² La pré-éclampsie est également responsable d'une morbidité et d'une mortalité maternelle à long terme, puisqu'il est maintenant bien documenté qu'elle s'associe à une augmentation du risque maternel futur d'hypertension artérielle fixée, de cardiopathie ischémique, d'accident vasculaire cérébral, de diabète de type II et d'insuffisance rénale terminale.^{1,3}

La pré-éclampsie n'affecte pas uniquement la mère. Elle représente une des causes importante de mortalité périnatale, de prématurité et de retard de croissance intra-utérin.⁶ De plus, les enfants de petits poids de naissance sont plus à risque de maladie cardiovasculaire dans leur vie adulte.⁶

1.1.2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de la pré-éclampsie sont résumés dans la table 1. La pré-éclampsie est généralement considérée comme une maladie de la primipare, possiblement par le biais de mécanismes immunologiques.

Au cours de la grossesse normale, il y a une forte activité immunologique à l'interface materno-foetale, en particulier des cellules du système immunitaire inné. Son rôle serait de faciliter l'implantation et le développement placentaire tout en favorisant la tolérance

foetale.⁸ Cependant, un certain degré de défense immunitaire est nécessaire contre les agents pathogènes.

Table 1. Facteurs de risque de la pré-éclampsie

<p><i>Facteurs maternels :</i></p> <ul style="list-style-type: none">Age maternel avancéHypertension artérielle chroniqueDiabète pré-gestationnelObésitéMaladie rénale ou rhumatismaleThrombophilie préexistanteHistoire familiale de pré-éclampsie <p><i>Facteurs de couples :</i></p> <ul style="list-style-type: none">Exposition limitée au spermeDon de sperme, d'ovocytes ou d'embryonsChangement de partenaire <p><i>Facteurs obstétricaux :</i></p> <ul style="list-style-type: none">NulliparitéGrossesse gémellaireDégénération hydropique du placenta
--

Adapté de Sibai et al.⁶

C'est sur la base de données épidémiologiques qu'un mécanisme immunologique dans la pathogénèse de la pré-éclampsie a été suggéré. Il a été documenté que l'exposition répétée au sperme du père de l'enfant réduisait le risque de pré-éclampsie.⁹ L'effet protecteur serait expliqué par le développement d'une tolérance immunitaire de la muqueuse maternelle aux antigènes paternels.⁹ Ainsi, les situations dans lesquelles l'exposition maternelle au sperme est diminuée, comme lors de l'injection intracytoplasmique de sperme pour azoospermie, l'usage de méthode de contraception barrière (condom) ou encore le don de sperme ont été associés à un risque accru de pré-éclampsie.¹⁰⁻¹² Le risque de pré-éclampsie est plus élevé lors d'une première grossesse ou,

chez la multipare, lors d'un changement de partenaire.^{13,14} Un long intervalle entre deux grossesses (> 10 ans) serait également un facteur de risque. Les cellules T mémoire, qui induisent une tolérance aux antigènes paternels, pourraient expliquer en partie ces données épidémiologiques.¹⁵

La pré-éclampsie est caractérisée par une accentuation de la réponse inflammatoire systémique physiologique à la grossesse. Ainsi, les facteurs maternels favorisant un état inflammatoire chronique, tel que le syndrome métabolique, le syndrome des anticorps anti-phospholipides et les maladies auto-immunes, sont des facteurs de risque de pré-éclampsie.⁶ Le syndrome métabolique, qui associe une obésité, un état de résistance à l'insuline, une dyslipidémie et une hypertension artérielle, est une condition maternelle résultant de l'augmentation de la prévalence de l'obésité.^{16, 17} Les modifications métaboliques, endothéliales vasculaire et inflammatoire observées dans le syndrome métabolique sont similaires à celles observées dans la pré-éclampsie et favorisent la survenue de celle-ci durant la grossesse.¹⁶

1.1.3. Traitement et prévention

Il n'existe pas de traitement de la pré-éclampsie. Seuls l'accouchement et la délivrance placentaire permettent d'interrompre le processus physiopathologique décrit au prochain point. L'administration de sulfate de magnésium permet de réduire de moitié le risque d'éclampsie¹⁸, c'est-à-dire de convulsions survenant dans le contexte d'une pré-éclampsie, et les traitements antihypertenseurs permettent de diminuer l'hypertension artérielle sévère et les complications qui lui sont reliées.¹⁹

Plusieurs méthodes de prévention ont été étudiées avec peu d'évidence de leur efficacité. L'aspirine à dose prophylactique débutée dans le premier trimestre ainsi que le calcium, en particulier en cas de diète pauvre en calcium, semblent réduire le risque de pré-

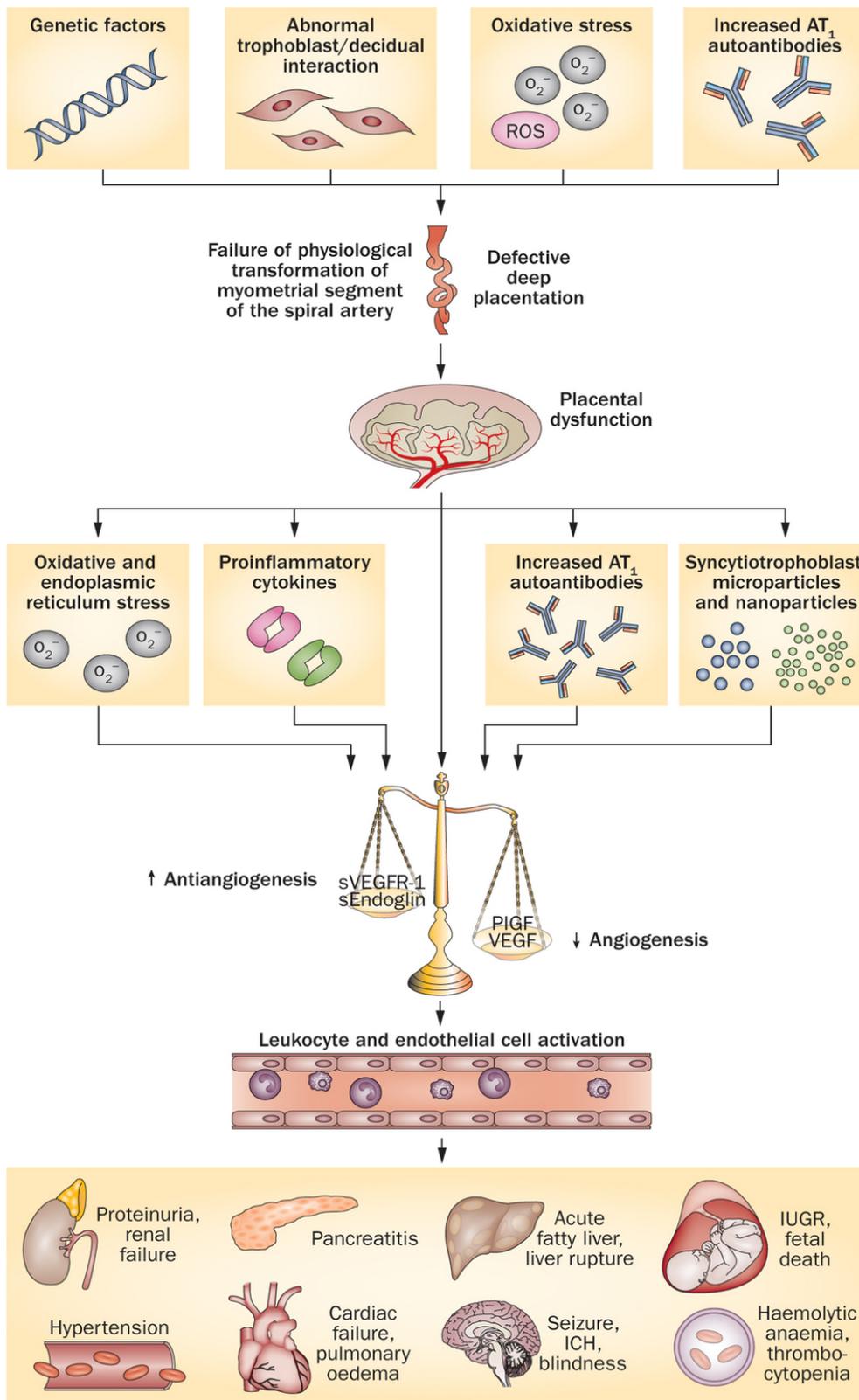
éclampsie.¹⁹ Le manque d'évidence et les résultats conflictuels des études disponibles font que ce sujet reste débattu dans la littérature.²⁰ Toutefois, l'administration d'aspirine chez les patientes à haut risque de pré-éclampsie et de calcium en cas d'apport insuffisant par l'alimentation ont intégré les pratiques cliniques et font désormais partie des recommandations pour la prévention de la pré-éclampsie.⁴

1.2. Physiopathologie de la pré-éclampsie

La physiopathologie de la pré-éclampsie n'est, à ce jour, que partiellement élucidée. Le cumul des hypothèses et des modèles pathologiques évoqués, lui a valu d'être surnommée la « maladie des hypothèses ». Un des modèles généralement accepté est le modèle en deux étapes (a « two stage-disease), où la pré-éclampsie serait le résultat d'une ischémie placentaire.²¹

La première étape surviendrait tôt dans la grossesse, au moment de l'implantation. Elle implique une implantation superficielle du placenta et un défaut de transformation des artères utérines spiralées utérines. L'insuffisance vasculaire qui en découle induit des phénomènes d'hypoxie et d'ischémie placentaire. Le placenta en souffrance libèrera différents facteurs dans la circulation maternelle, dont des cytokines pro-inflammatoires, des microparticules de syncytiotrophoblaste, des radicaux libres et des anticorps anti-récepteurs à l'angiotensine II de type 1 (AT-1). Il existe de plus un déséquilibre entre les facteurs anti-angiogéniques (sVEGFR-1, ou sFlt-1, et sEndogline) et les facteurs angiogéniques (PLGF et VEGF), le tout résultant en une dysfonction endothéliale diffuse, une augmentation des résistances vasculaires et de l'agrégation plaquettaire, responsable du tableau clinique maternel, manifeste dès la deuxième moitié de la grossesse (figure 1).^{21,}

Figure 1. Modèle intégratif de la physiopathologie de la pré-éclampsie



Abréviations: AT1 : récepteur à l'angiotensine II de type-1; ER : reticulum endoplasmique; ICH : hémorragie intracrânienne; IUGR : retard de croissance intra-utérine; PlGF : placental growth factor; ROS : espèces réactives oxygénées; s : soluble; VEGF : vascular endothelial growth factor; VEGFR-1, récepteur du VEGF. Illustration tirée de Chaiworapongsa, T. et al.²¹

Dysfonction endothéliale et pré-éclampsie

La dysfonction endothéliale est un des mécanismes central proposé à la physiopathologie de la pré-éclampsie.²¹ L'endothélium est la mono-couche cellulaire interne des vaisseaux sanguins, en contact avec le sang. Loin d'être un tissu inerte, il répond aux signaux physiques et chimiques par la production de différents facteurs, ayant la capacité de réguler le tonus vasculaire, l'adhésion cellulaire et plaquettaire, la prolifération des cellules musculaires lisses et l'inflammation de la paroi vasculaire.²³ Parmi les molécules vasomotrices générées par l'endothélium, le monoxyde d'azote (NO) est un gaz issu de la conversion de la L-arginine par la NO synthase endothéliale, qui a la capacité d'induire une vasodilatation en agissant par diffusion au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires.²³ A l'état physiologique, le NO joue également un rôle majeur dans le maintien de l'équilibre vasculaire, en inhibant l'inflammation, la prolifération cellulaire et les thromboses.²³ L'endothélium régule également le tonus vasculaire, par la production de prostacycline, un vasodilatateur dérivé de l'acide arachidonique, à l'équilibre avec la thromboxane A₂, un vasoconstricteur, ainsi que par la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II à sa surface.^{23,24}

Durant la grossesse, le développement d'une circulation utéro-placentaire fonctionnelle dépend des modifications structurales des artères utérines, tel que discuté plus haut, et d'une vasodilatation adéquate.²⁴ Au niveau endothélial, il existe une augmentation de la production de molécules vasodilatatrices durant la grossesse, telles que le NO et les prostacyclines.²⁴ Cette adaptation physiologique de l'endothélium durant la grossesse semble déficiente dans la pré-éclampsie, avec une perte de la résistance aux substances vasoconstrictrices et une diminution de la production de vasodilatateurs.²⁴ L'absence de réduction des résistances systémiques, conjointe à l'augmentation du volume circulant durant la grossesse, contribue à la composante hypertensive observée durant la pré-

éclampsie.²⁴ Au niveau rénal, les cellules endothéliales glomérulaires perdent leur intégrité et sont plus permissives au passage des protéines dans les urines.²⁴ Il existe également une dysfonction podocytaire secondaire à la production augmentée d'endothéline-1 par l'endothélium atteint, qui participe à l'altération de la barrière de filtration glomérulaire et se détecte par l'apparition d'une podocyturie.²⁵ De la même façon, la dysfonction endothéliale affecte les autres organes cibles de la pré-éclampsie, telle que la barrière hémato-encéphalique et les sinusoides hépatiques, par exemple.²⁴

Stress oxydatif et inflammation intravasculaire

L'oxygène exerce sur l'organisme des effets aussi bien bénéfiques que néfastes. Les dérivés réactifs de l'oxygène, ou les radicaux libres, peuvent endommager toutes les molécules biologiques, telles que les lipides, les protéines et l'ADN.²⁶ Pour contrer la toxicité de l'oxygène, l'organisme dispose d'un système de défense à base d'antioxydants. Lorsque l'équilibre entre les molécules pro-oxydantes et anti-oxydantes est perdu en faveur des dérivés réactifs de l'oxygène, on parle alors de stress oxydatif.²⁶

La grossesse normale est considérée comme une situation de stress oxydatif caractérisée par une augmentation du taux de lipoprotéines oxydées circulant, et par une diminution du potentiel antioxydant total.²⁶ La grossesse s'associe également à un état inflammatoire systémique accru, avec l'activation des granulocytes et des monocytes, capables de produire des radicaux libres. Le stress oxydatif et l'inflammation systémique sont deux états interdépendants, accentués dans le cas de la pré-éclampsie.²⁶

L'origine du stress oxydatif au sein des placentas de grossesses compliquées par une pré-éclampsie, serait le résultat de phénomènes répétés d'hypoxie et ré-oxygénation, en lien avec le défaut de remodelage des artères spiralées.^{21, 26} Les dommages liés à une exposition aux radicaux libres, tels que la carboxylation des protéines, la peroxydation des

lipides ou encore, l'oxydation de l'ADN, ont été observés dans les placentas de patientes avec pré-éclampsie.²¹

Une autre source potentielle de radicaux libres dans la pré-éclampsie, est la présence d'anticorps dirigés contre le récepteur de l'angiotensine de type 1.^{21,26} Certaines patientes souffrant de pré-éclampsie, ont un taux détectable d'anticorps dirigés contre le récepteur de l'angiotensine II de type I (AT1).²¹ Les anticorps anti-AT1 ont la capacité d'activer la synthèse de la NADPH oxydase, une enzyme impliquée dans la genèse de radicaux libres, et responsable d'une augmentation du stress oxydatif.²⁶

La pré-éclampsie se caractérise donc par un état inflammatoire systémique maternel augmenté, avec un taux circulant de cytokines pro-inflammatoires élevé dans la circulation maternelle.²¹ Parmi les mécanismes possibles à l'origine de cette observation, figure la libération de microparticules du syncytiotrophoblaste dans la circulation maternelle, un débris placentaire à forte activité biologique, capable d'engendrer une dysfonction endothéliale et une réaction inflammatoire systémique maternelle, caractéristique de la pré-éclampsie.²⁷

Facteurs angiogéniques et biomarqueurs

Afin d'identifier le ou les facteur(s) sécrété(s) par le placenta capable(s) d'induire une dysfonction endothéliale diffuse chez la mère, le groupe de Karamanchi S.A. a effectué le profilage de l'expression génique du tissu placentaire de femmes avec pré-éclampsie et sans pré-éclampsie.²⁸ Ces travaux ont démontrés une surexpression de l'ARNm de la fms-like tyrosine kinase 1 soluble (sFlt1) dans les placentas pré-éclamptiques.²⁸ Le sFlt1 est un variant d'épissage du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui agit comme puissant antagoniste du VEGF et du facteur de croissance placentaire (PlGF).²⁸ Le VEGF et le PlGF appartiennent à la famille des facteurs de

croissance de l'endothélium vasculaire, des glycoprotéines impliquées dans les processus de vasculogénèse et d'angiogénèse.²⁹ Les récepteurs de la famille des VEGF incluent le Flt-1 (ou VEGFR-1) et le KDR (Kinase insert domain receptor ou VEGFR-2). Le VEGF se lie aux deux récepteurs alors que le PlGF s'associe exclusivement au Flt-1 (figure 2).²⁹

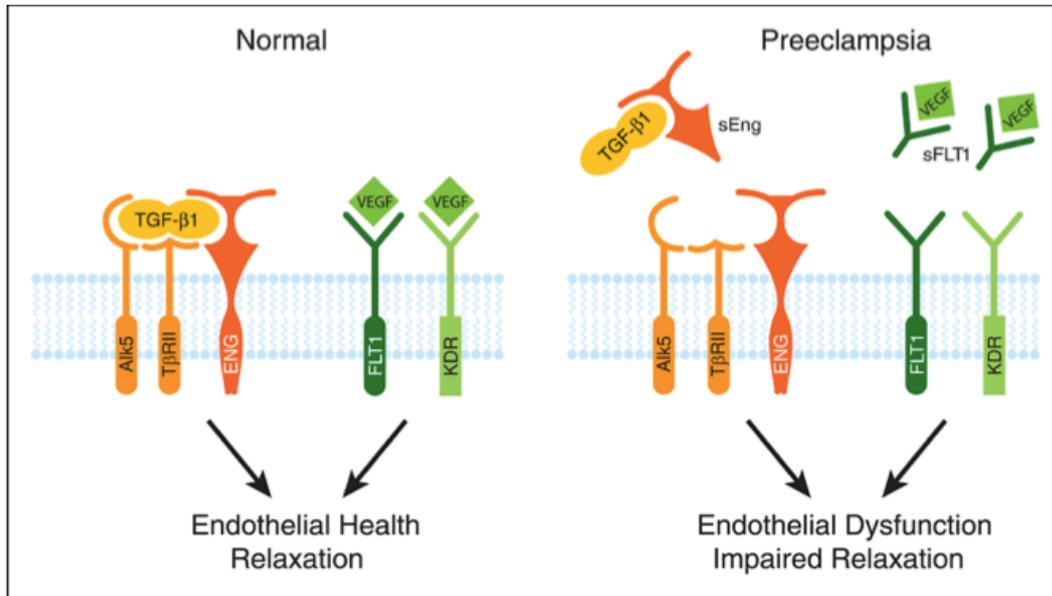
Le VEGF est un facteur pro-angiogénique, qui promeut la prolifération et la survie des cellules endothéliales, et induit la perméabilité vasculaire.²⁹ Le VEGF semble avoir un effet vasodilatateur par un mécanisme dépendant du NO.²⁹ Les thérapies oncologiques anti-angiogéniques inhibant le VEGF, ont des effets secondaires similaires aux manifestations cliniques de la pré-éclampsie, et associent une hypertension, une protéinurie, des lésions endothéliales glomérulaires, une hypothyroïdie et dans de rares cas, un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.²⁹

Le PlGF, qui a environ 53% d'homologie avec le VEGF, est produit en grande quantité par le placenta.²⁹ Durant la grossesse normale, le taux de PlGF augmente dès le 2^{ème} trimestre et atteint son maximum vers la 29-32^{ème} semaine de grossesse. *In vitro*, le PlGF a une faible activité mitogénique et ne semble pas d'avoir d'effet sur la perméabilité vasculaire. Le PlGF semble être impliqué indirectement dans l'angiogénèse, en déplaçant le VEGF du récepteur Flt-1, lui permettant ainsi de se lier au récepteur KDR, plus actif. Les données *in vivo* sur le PlGF disponibles actuellement proviennent principalement d'études chez l'animal femelle non gestante. Son rôle dans la physiologie de la grossesse normale n'a pas bien été documenté.²⁹

L'endogline soluble (sEng) est un autre facteur anti-angiogénique identifié par le profilage de l'expression génique des placentas des femmes avec pré-éclampsie.²⁹ Les études *in vitro* ont documenté une réduction de la liaison de TGFβ1 à son récepteur par sEng et l'inhibition de la vasodilatation induite par TGFβ1, probablement en diminuant la

production de NO.³⁰ L'endogline soluble agirait de concert avec le sFlt-1 dans la pathogénèse des formes sévères de pré-éclampsie.

Figure 2. Facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques



La fms-like tyrosine kinase 1 soluble (sFlt1) et l'endogline soluble (sEng), deux facteurs anti-angiogéniques circulants, ont la capacité d'antagoniser le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance transformant-β1 (TGF-β1), tout deux nécessaires au maintien de l'homéostasie vasculaire. Dans la pré-éclampsie, la sécrétion placentaire excessive de sFlt1 et sEng inhibe l'action du VEGF et du TGF-β. La dysfonction endothéliale qui en résulte, inclut une diminution de la production de prostacycline et de NO, ainsi que la libération de protéines pro-coagulantes. Illustration tirée de Karumanchi, S.A.³¹

Dans la pré-éclampsie, les taux sanguins de sFlt-1 et PIGF sont anormaux. L'élévation du taux de sFlt-1 débute au moins 5 semaines avant l'expression clinique de la maladie. Le taux de sFlt-1 est corrélé avec la sévérité de la pré-éclampsie et semble également plus important en cas de pré-éclampsie précoce. A l'inverse, le taux de PIGF est diminué dans la pré-éclampsie et un faible taux de PIGF dans le premier trimestre, avant l'élévation du sFlt1-1, serait un facteur de risque pour une pré-éclampsie ultérieure.³² Le ratio sFlt-1 sur PIGF est un meilleur marqueur de pré-éclampsie que la mesure individuelle de chacun de ces facteurs. Ce serait donc le déséquilibre entre les facteurs pro- et anti-angiogéniques qui

contribuerait à la physiopathogénie de la pré-éclampsie, plutôt qu'une anomalie isolée d'un de ces facteurs. Le taux de sEng est augmenté dans la pré-éclampsie, particulièrement dans les formes survenant avant le terme de la grossesse. L'élévation de sEng est détectable dès 20 semaines de grossesse.²⁹

La pré-éclampsie reste, à l'heure actuelle, un diagnostic clinique. Le groupe Karamanchi, en partenariat avec l'industrie, a travaillé au développement d'un test de laboratoire rapide, robuste, avec une haute sensibilité et spécificité, permettant de quantifier les taux sériques et plasmatiques de sFlt-1 et PlGF.³¹ La valeur diagnostique, prédictive et pronostique de ce test est actuellement à l'étude, afin d'évaluer son utilité clinique tant pour la stratification du risque que pour l'aide aux décisions cliniques. Le rapport coût-efficacité des stratégies fondées sur la mesure du sFlt-1 et du PlGF doit encore être déterminé.³¹ Dans le cadre particulier de l'hypertension du post-partum, Goel et al. ont mesuré les taux de sFlt-1 et PlGF sur des échantillons sanguins prélevés avant césarienne auprès de 988 patientes.³³ De ces 988 femmes, 7.8% ont développé une hypertension artérielle inaugurale dans le post-partum et 10.8% présentaient un trouble hypertensif de la grossesse persistant après l'accouchement. Les auteurs ont documenté une corrélation entre les taux ante-partum du rapport sFlt-1 sur PlGF et les valeurs de tension artérielle dans le post-partum. De plus, le tertile supérieur du ratio sFlt-1 : PlGF était indépendamment associé à la survenue d'une hypertension dans le post-partum (inaugurale et persistante). Les auteurs ont conclu que l'hypertension dans le post-partum représente une forme infra-clinique ou non-réolue de pré-éclampsie. La principale limite de cette étude tient à l'inclusion de patientes chroniquement hypertendues (hypertension pré-gestationnelle) dans le groupe hypertension du post-partum, limitant l'interprétation des résultats dans le contexte particulier de l'hypertension ou de la pré-éclampsie du post-partum. De plus, les échantillons sanguins étudiés étaient des prélèvements de routine faits

avant une césarienne électorive à terme, non-utilisés, excluant ainsi des analyses, toutes les grossesses compliquées, notamment par une ischémie utéro-placentaire (RCIU, pré-éclampsie, décollement placentaire, prématurité etc...).

Des stratégies thérapeutiques ciblant les facteurs angiogéniques sont actuellement à l'étude.³¹ L'élimination extracorporelle du sFlt-1 par aphérèse au sulfate de dextran cellulose, a montré de premiers résultats prometteurs.³⁴ Les études préliminaires ont documenté une réduction de 30% à 40% du taux circulant de sFlt-1, suffisante à l'amélioration des signes et symptômes de pré-éclampsie et à la prolongation de 2 à 4 semaines de la grossesse, sans morbidité maternelle ou néonatale.^{31, 35} Des études ultérieures devront confirmer la sécurité et l'efficacité de cette technique avant de l'intégrer dans la pratique clinique.

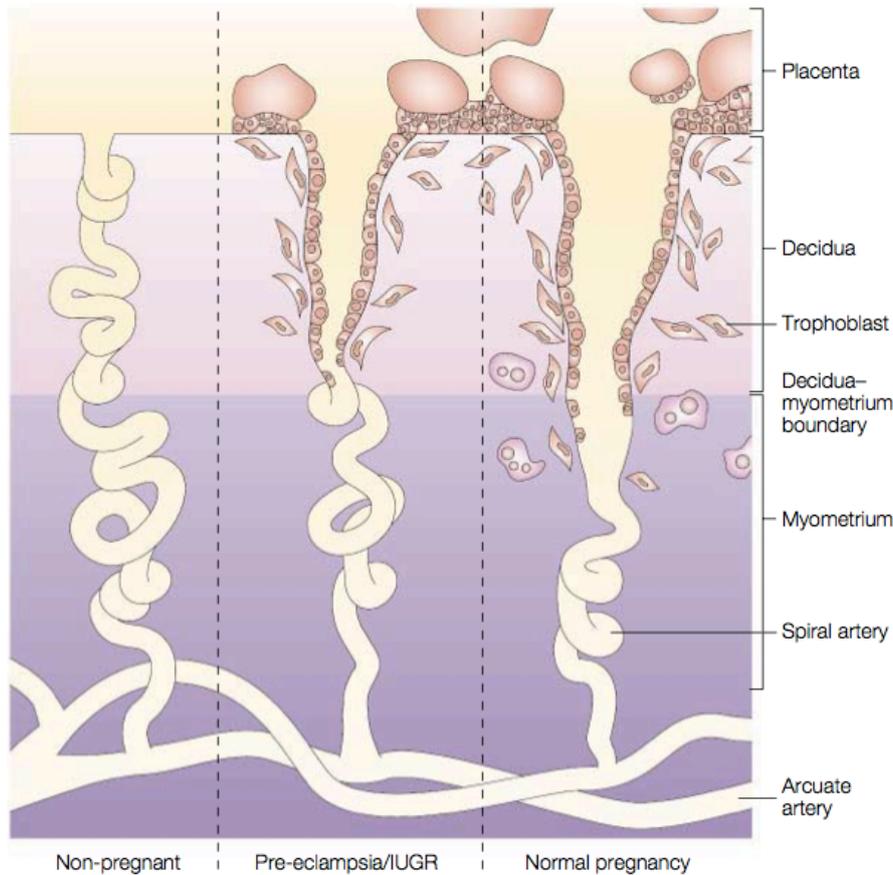
La pravastatine, un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase validé pour le traitement de l'hypercholestérolémie, est étudié dans la pré-éclampsie pour ses effets bénéfiques sur l'équilibre angiogénique, la dysfonction endothéliale, le stress oxydatif et l'inflammation.^{36, 37} Brownfoot et al. ont documenté une réduction de la sécrétion de sFlt-1 par la pravastatine, au niveau des cellules endothéliales, des cellules de cytotrophoblaste et d'explants placentaires, prélevés chez des patientes avec pré-éclampsie avant terme.³⁸ Les auteurs ont également effectué une étude pilote auprès de 4 femmes présentant une pré-éclampsie avant 30 semaines de gestation, en leur administration quotidiennement de la pravastatine. La pravastatine semble avoir un effet stabilisateur au niveau de la pression artérielle, de la protéinurie et des taux sériques d'acide urique. De plus, les auteurs ont observé une diminution des taux de sFlt-1.³⁸ Des études cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la pravastatine chez les patientes avec un diagnostic avéré de pré-éclampsie.³⁶

1.3.Pathologie placentaire et pré-éclampsie

Durant les neuf mois de grossesse, le bien-être et la croissance fœtale dépendent du placenta. Cet organe, transitoire, a l'extraordinaire capacité d'assurer les fonctions pulmonaires, hépatiques, intestinales et endocriniennes, le temps de la genèse des organes fœtaux.³⁹

Les échanges entre la mère et le fœtus sont assurés par la mise en place d'une circulation utéro-placentaire (figure 1). Une étape fondamentale du développement de la vascularisation placentaire consiste en la migration d'une sous-population de cellules du trophoblaste (tissu embryonnaire) dans l'endomètre, menant à un remodelage physiologique des artères spiralées utérines.⁴⁰ Les modifications impliquent une lyse endothéliale et une destruction de la tunique musculaire de la media et des lames élastiques internes des artères, qui seront remplacées par du tissu fibreux. Ce remaniement structural permet aux artères spiralées d'échapper au contrôle neuro-vasculaire et aux médiateurs du tonus vasculaire (prostaglandines, oxyde nitrique, endothélines), d'augmenter considérablement le débit sanguin en faveur du placenta et de le configurer comme un organe à basse résistance.⁴⁰

Figure 3. Circulation utéro-placentaire



Comparaison entre la circulation utéro-placentaire en dehors de la grossesse (à gauche), en cas de pré-éclampsie ou de retard de croissance intra-utérin (au centre) et lors de la grossesse normale (à droite). Le flux sanguin au sein des artères utérines maternelles augmente grâce à l'invasion de la media artérielle et de l'endothélium par le tissu trophoblastique extravilleux. En cas de pré-éclampsie, l'invasion trophoblastique est plus superficielle qu'en cas de grossesse normale. Le défaut de remodelage des artères spiralées qui en résulte, réduit l'apport sanguin à l'unité fœto-placentaire, induit un retard de croissance et une ischémie placentaire, à l'origine de la pré-éclampsie. Illustration tirée de Moffett-King A.⁴¹

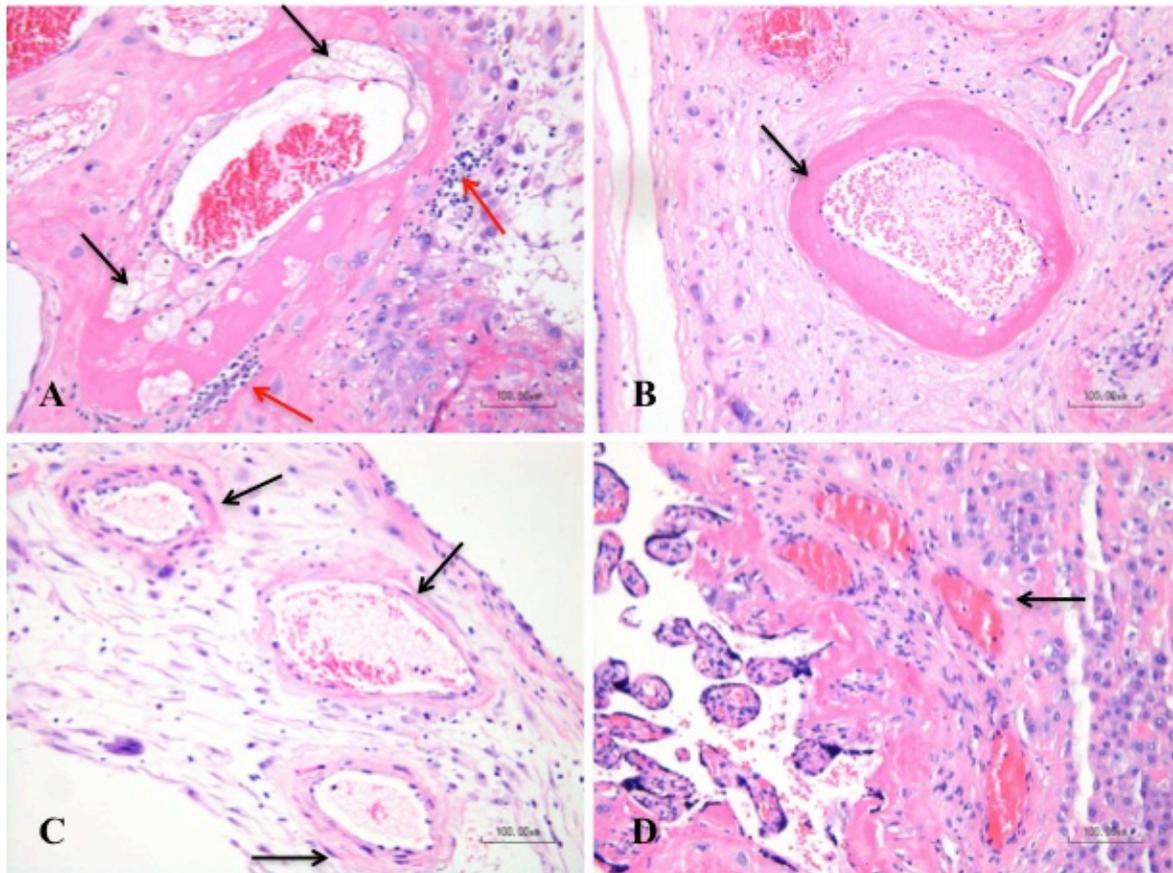
Athérose aiguë et défaut de remodelage des artères spiralées

L'athérose aiguë décrite dans les artères spiralées des grossesses compliquées d'une pré-éclampsie fait référence à leur similitude avec les premiers stades de développement des lésions athérosclerotiques observées dans les artères coronaires et autres grands vaisseaux.⁴² L'athérose aiguë se caractérise par l'accumulation sous-endothéliale de cellules spumeuses chargées de lipides, une nécrose vasculaire fibrinoïde et un infiltrat

lymphocytaire périvasculaire (figure 2).⁴² La présence d'athérose aiguë placentaire a également été décrite dans les cas d'hypertension artérielle chronique, de lupus érythémateux disséminé, de syndrome des anticorps anti-phospholipides, de diabète, de retard de croissance intra-utérin, et même dans les grossesses normales.⁴² Les causes et conséquences de l'athérose aiguë du placenta ne sont pas bien connues. Elles seraient le reflet d'un état inflammatoire systémique accru, retrouvé dans toutes les pathologies mentionnées ci-dessus, et un métabolisme lipidique perturbé.⁴² Ces changements athéromateux aigus induisent un rétrécissement de la lumière artérielle, pouvant entraîner l'occlusion vasculaire, des thrombi, réduisant ainsi le flux sanguin et contribuant à la dysfonction placentaire et au retard de croissance du fœtus.^{42, 43}

Le remodelage incomplet des artères spiralées maternelles ne se limite cependant pas à l'athérose aiguë. Les artères gardent une vaso-réactivité trop grande due à la rétention de la musculature lisse, menant à des lésions de type hypoxie-réoxygénation et pouvant être responsable d'un stress oxydatif.⁴³ Un flux de sang maternel à trop grande vitesse perturbe le réseau de villosités fœtales, participant aux phénomènes thrombotiques et aux dépôts excessifs de fibrine.⁴³

Figure 4. Vasculopathie décidual placentaire



Coupe d'histologie placentaire, colorée à l'hématoxyline et à l'éosine, grossissement 200 fois. A – Athérose (flèches noires; accumulation de macrophages spumeux chargés de lipides) de la paroi d'une artère de la décidue basale avec infiltrat lymphocytaire périvasculaire (flèches rouges) ; B - Nécrose fibrinoïde pariétale d'une artère de la décidue pariétale (flèche noire) ; C - Artères de la décidue basale avec rétention de la musculature lisse murale (flèches noires) ; D - Artères déciduales normales remodelées par l'action du trophoblaste. La musculature lisse est remplacée par de la fibrine englobant quelques cellules trophoblastiques (flèche noire). Photo A. Bornand.⁴⁴

1.3.1. Diagnostic placentaire et corrélation clinique

La pathologie placentaire est, à l'heure actuelle, d'un apport limité en clinique.⁴⁴ Reflet d'un manque d'homogénéité des classifications, d'une variabilité inter-observateur et de la pauvreté de la littérature à ce sujet, certaines lésions rapportées manquent de spécificité et se retrouvent aussi bien en situations physiologiques que pathologiques. Les avancées scientifiques récentes ont permis une meilleure standardisation des pratiques et des classifications diagnostiques et devraient permettre de revaloriser l'utilité de l'étude du placenta à la pratique clinique.⁴⁵ La pathologie placentaire peut permettre, a posteriori, de

préciser l'étiologie de fausses couches à répétition, de mort fœtale in utero et de retard de croissance intra-utérin.⁴⁵ La technique permettant l'étude du placenta durant la grossesse, est la ponction de villosités choriales. Il s'agit d'un prélèvement invasif, grevé d'un risque non négligeable de complications. La ponction de villosités choriales reste actuellement réservée au diagnostic prénatal et a été peu étudiée à des fins prédictives du déroulement de la grossesse, notamment la survenue de pré-éclampsie.⁴⁴

2. Pré-éclampsie du post-partum

Grâce à l'amélioration de la prise en charge de la pré-éclampsie, l'incidence de l'éclampsie (convulsion chez une femme souffrant de pré-éclampsie) de l'ante et l'intra-partum a drastiquement diminué depuis le début du siècle jusque dans les années 70. On observe, parallèlement à cette diminution, une augmentation relative de l'incidence de l'éclampsie du post-partum, atteignant ainsi une incidence similaire à celle de l'éclampsie anténatale. On estime à l'heure actuelle que 50% des éclampsies surviennent dans le post-partum.⁴⁶ La pré-éclampsie tardive du post-partum est définie comme une pathologie survenant 48h à 6 semaines après l'accouchement.⁴⁷ Cette entité, que certains tendent à distinguer de la pré-éclampsie de l'ante-partum, se manifeste après l'expulsion du placenta et pose ainsi une énigme quant à sa physiopathologie. Son diagnostic est d'autant plus difficile qu'elle intéresse dans environ la moitié des cas des grossesses sans complication ou facteurs de risques évidents.⁴⁸

L'intérêt scientifique s'est concentré sur la pré-éclampsie de l'ante-partum. Il s'est intéressé à l'étude de la physiopathologie et des facteurs de risque, au développement d'outils prédictifs et au perfectionnement des stratégies de prise en charge. Or, la littérature sur la pré-éclampsie du post-partum reste à ce jour parcellaire et se fonde principalement sur des séries de cas et des études cas-témoins de petite taille. Il a

longtemps été enseigné que la pré-éclampsie était guérie par l'accouchement, mais pouvait survenir dans les 48h suivant l'expulsion du placenta. Ce sont les cas d'éclampsie après l'accouchement qui ont initialement été rapportés dans la littérature et l'entité « éclampsie du post-partum » apparaît la première fois en 1946 (Pubmed). Les travaux ultérieurs ont décrit des cas de pré-éclampsie, avec ou sans atteinte neurologique, dans le post-partum, élargissant l'entité à la « pré-éclampsie du post-partum ». Ces travaux se sont intéressés aux caractéristiques démographiques, aux facteurs de risques de la pré-éclampsie du post-partum et aux complications qui lui sont associées. Les résultats de ces études sont résumés dans la table 2.

Les critères de définitions de la pré-éclampsie du post-partum varient selon les auteurs et sont détaillées dans la section « commentaire » de la table 2. Le présent travail utilisera la définition proposée par Sibaï dans sa revue de 2012.⁴⁹ L'incidence exacte de la pré-éclampsie du post-partum n'est pas connue et difficile à établir. En effet, la pratique clinique actuelle prévoit un premier contrôle médical à 6 semaines de l'accouchement, sous-diagnostiquant ainsi toutes les formes pauci-symptomatiques de pré-éclampsie. Les symptômes en sont par ailleurs peu spécifiques (céphalée, nausée, inconfort gastrique...) et une série de cas a montré que seules 33% des femmes présentant des prodromes de pré-éclampsie dans le post-partum cherchaient de l'aide médicale.⁴⁸ Une série de cas sur 10 ans a déterminé une incidence de la pré-éclampsie du post-partum de 5.7%.⁵⁰

La littérature actuelle est principalement de nature rétrospective. A ce jour, aucune étude fondamentale ne s'est intéressée à cette forme atypique de pré-éclampsie.⁵¹ Une hypothèse prise par certains auteurs veut que la pré-éclampsie du post-partum soit une entité physiopathologique distincte de celle de l'ante-partum. L'opinion inverse suggère qu'il s'agit en réalité d'une même maladie, avec des degrés de sévérité et de temporalité d'expression variables. Ainsi, la distinction entre une pré-éclampsie inaugurale dans le

post-partum et la manifestation plus tardive d'une condition préexistante est primordiale à la compréhension du mécanisme de la maladie.

Afin d'explorer cette différence mécanistique, Filetti et al. ont comparé des cas de pré-éclampsie inaugurale dans le post-partum avec des pré-éclampsies récidivantes ou persistantes dans le post-partum.⁵¹ Le groupe des pré-éclampsies inaugurales en post-partum présentait des tensions artérielles (TA) plus basses, un IMC moins élevé, moins d'hypertension artérielle chronique, et la nécessité de plus d'un traitement antihypertenseur était moindre que dans le groupe témoin, suggérant un profil de risque maternel moins prononcé dans la forme d'apparition la plus tardive. Larsen et al. se sont intéressés aux facteurs prédictifs de la pré-éclampsie du post-partum.⁵² Ils ont documenté une association avec un IMC > 30 kg/m², la césarienne et l'ethnie afro-américaine. Dans cette ligne de travail, Bigelow et al. ont documenté une corrélation positive avec un âge maternel plus avancé, les ethnies noire et hispanique, l'obésité et le diabète gestationnel.⁵³ Mathys et al. ont étudié les complications médicales associées à la pré-éclampsie du post-partum et ont documenté 15.9% d'éclampsie, 5.9% d'œdème aigu du poumon (OAP), 3.9% d'endométrite, 1.3% d'événement thromboembolique et 1 décès maternel. Yancey et al. ont documenté les motifs de consultation aux urgences, les plus fréquents étant les céphalées, les troubles visuels, une hypertension à domicile et les douleurs abdominales.⁵⁴ La limite des études utilisant comme critère d'inclusion le diagnostic lors de la ré-hospitalisation post-partum, tient à l'inclusion de patientes avec pré-éclampsie avérée avant l'accouchement. Les analyses ne distinguent pas systématiquement la forme inaugurale dans le post-partum, de l'exacerbation ou de la récurrence de pré-éclampsie. Ainsi, 23-45% des cas de pré-éclampsie du post-partum incluses dans ces études avaient déjà une pré-éclampsie ante-partum diagnostiquée à la sortie de la maternité. Le groupe de Sibai BM conclut que l'accouchement ne permet pas de prévenir la survenue d'une pré-

éclampsie dans le post-partum et souligne l'importance de la surveillance des prodromes de la pré-éclampsie après l'accouchement.⁵⁰

Table 2. Récapitulatif des travaux publiés sur la pré-éclampsie du post-partum

Auteurs	n	Méthode	Résultats principaux	Définitions
Bigelow et al. 2014 ⁵³	n = 102	Rétrospectif, cas-témoins	Corrélation positive avec âge plus avancé, ethnies noire et hispanique, obésité, DG.	PE inaugurale 48h à 6 sem. pp
Filetti et al. 2012 ⁵¹	n = 152	Rétrospectif, cas-témoins	<u>PE récidivante en pp</u> : IMC plus grand, AG plus bas, 1.8% d'éclampsie <u>PE inaugurale en pp</u> : plus d'atcd de PE, 0% HTAc, TA normale/basse durant la grossesse, 15.6% d'éclampsie	Réadmission 2 jours - 6 sem. pp pour PE inaugurale
Larsen et al. 2012 ⁵²	n = 153	Rétrospectif, cas-témoins	<u>Facteurs prédicteurs</u> : PE anténatale, atcd de PE, HTAg, IMC >30, ethnies afro-américaine, césarienne <u>Facteur protecteur</u> : ethnies asiatiques	Réadmission pp pour PE (39% de PE antepartum incluses)
Yancey et al. 2011 ⁵⁴	n = 22	Rétrospectif, série de cas	<u>Motif de consultation</u> : 82% céphalée, 31% trouble de la vue, 23% HTA, 18% nausée, 14% douleur abdominale	Réadmission pp pour PE (45% de PE antepartum incluses)
Al-safi et al. 2011 ⁵⁵	n = 152	Rétrospectif, série de cas	Présentation en moyenne 7 jours pp 63.2% pas d'HTA durant la grossesse, 4.6% HTAg, 9.2% HTAc, 14.5% éclampsie pp	Réadmission pp pour PE (23% de PE antepartum incluses)
Matthys et al. 2004 ⁵⁰	n = 151	Rétrospectif, série de cas	<u>Complications</u> : 15.9% éclampsie, 5.9% OAP, 3.9% endométrite, 1.3% thromboembolie, 1 décès maternel	Réadmission ≤ 6 sem. pp. (24% de PE antepartum incluses)
Chames et al. 2002 ⁴⁸	n = 89	Rétrospectif série de cas d'éclampsie	33% éclampsie pp : 79% tardive, dont 91% avec prodrome et 33% ont consulté	Tardive : > 48h pp (31% de PE antepartum incluses)

Abréviations : PE : pré-éclampsie, pp : post-partum, AG : âge gestationnel, TA : tension artérielle, HTAc : hypertension chronique, HTAg : hypertension gestationnelle, DG : diabète gestationnel, IMC : indice de masse corporelle, atcd : antécédent, OAP : œdème aigu du poumon

2.1.Hypothèses physiopathologiques

2.1.1. Volume hydrique

De façon physiologique, tant après une grossesse normotensive qu'hypertensive, la pression artérielle augmente progressivement durant les premiers jours du post-partum, atteignant son maximum entre le 3^{ème} et le 6^{ème} jour post-partum.^{56, 57} La grossesse est un état associé à une rétention hydrique et sodée, un phénomène accentué dans les grossesses gémellaires. A ceci s'ajoute le volume hydrique administré durant le travail, l'accouchement et le post-partum, notamment dans le cadre de l'anesthésie locorégionale ou durant une césarienne.⁴⁹ L'augmentation de la pression artérielle observée les premiers jours suivant un accouchement, serait multifactorielle et en lien avec une augmentation du volume circulant. Parmi les mécanismes évoqués, on retient la fermeture du shunt utéro-placentaire, la libération de la veine cave inférieure de l'obstruction par l'utérus gravide, les modifications endocrinologiques affectant la capacitance vasculaire et la mobilisation du compartiment extravasculaire vers l'espace intravasculaire de 6 à 8 litres de la masse hydrique totale et de 950 mEq de la teneur corporelle totale en sodium accumulés durant la grossesse.^{56, 58, 59} L'augmentation du peptide natriurétique auriculaire (ANP) durant la première semaine post-partum, serait responsable de la diurèse et de la natriurèse observées à cette période.^{56, 60, 61}

Certaines patientes présenteront un retard de mobilisation de ce volume hydrique ainsi accumulé, en particulier en présence d'une dysfonction rénale concomitante, et l'état de surcharge hydrique qui en résulte pourrait être responsable de l'hypertension observée dans le post-partum.⁴⁹

2.1.2. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des molécules prescrites pour leurs propriétés analgésiques. Les AINS peuvent être responsable d'une élévation de la pression artérielle tant chez le sujet hypertendu que normotendu, et interférer avec l'efficacité du traitement antihypertenseur.^{62, 63} L'effet hypertensif des AINS serait dû à la perte de l'effet vasodilatateur et natriurétique médié par les prostaglandines, en particulier E2 et I2.^{64, 65}

Les AINS sont largement prescrits dans le post-partum, en particulier chez les patientes qui ont eu une césarienne, une déchirure périnéale ou une épisiotomie, qui peuvent nécessiter de plus larges doses.⁴⁹ Si les effets secondaires des AINS sont bien décrits en dehors du cadre particulier de la grossesse (hypertension, insuffisance rénale aiguë, décompensation cardiaque, ulcère gastrique), leur impact sur l'incidence de l'hypertension du post-partum a peu été étudié.^{66, 67} Des études supplémentaires sont nécessaires, pour évaluer l'effet additif des AINS sur la vasoconstriction rénale et la rétention hydro-sodée, chez les patientes présentant des altérations rénales sub-cliniques précédant la pré-éclampsie, et la possibilité que les AINS puissent agir comme facteur déclencheur de la pré-éclampsie-éclampsie du post-partum.

2.1.3. Infection et état inflammatoire

Les agents pathogènes, tels que les bactéries et les toxines bactériennes, ont la capacité d'induire une réponse inflammatoire systémique, par leur interaction directe avec l'endothélium, en stimulant la production endothéliale de cytokines pro-inflammatoires par l'endothélium et en altérant la structure de l'endothélium, parfois jusqu'à la rupture de la barrière endothéliale.⁶⁸

Le rôle de l'infection dans la physiopathogénie de la pré-éclampsie, qu'il soit causatif, en lésant directement l'endothélium, ou potentiateur, en amplifiant la réponse inflammatoire systémique maternelle, a déjà été suspecté.^{69, 70}

De nombreux pathogènes ont été étudiés dans la pré-éclampsie. Une méta-analyse publiée en 2008, a recensé et retenu pour analyse 49 études portant sur l'association entre l'infection maternelle et la pré-éclampsie.⁶⁹ Parmi les études incluses, 17 s'intéressaient à la relation entre la pré-éclampsie et l'infection urinaire, 9 sur l'infection parodontale, 7 sur l'infection par le VIH, 6 sur le *Chlamydia pneumoniae*, 4 sur la malaria, 3 sur le cytomégalovirus, 2 sur l'*Helicobacter pylori*, 1 sur le virus Ebstein-Barr, 1 sur le virus Herpes Simplex de type 2, 1 sur le *Mycoplasma Hominis*, 1 sur le virus adéno-associé et 1 sur la vaginose bactérienne. De ces études, seules la maladie parodontale et l'infection urinaire basse ont été associées à un risque accru de pré-éclampsie.^{71, 72}

Dans le cas particulier de la pré-éclampsie du post-partum, nous formulons l'hypothèse qu'une infection per-partum ou post-partum puisse ainsi agir comme élément déclencheur de la cascade de la pré-éclampsie, et ce, par une interaction entre les agents pathogènes et un endothélium possiblement fragilisé par une condition maternelle préexistante (syndrome métabolique, maladie inflammatoire chronique etc...).

2.1.4. Modification du calendrier

La surveillance échographique du bien-être fœtal (altérations du bien-être fœtal, telles que des anomalies des flux Doppler ou un RCIU) et la surveillance de la mère lors des consultations prénatales (HTA, protéinurie ou composantes du syndrome de HELLP) permettent de détecter des anomalies de la grossesse conduisant à un accouchement électif, avant que le diagnostic de PE ne soit posé. Ainsi, si la naissance n'avait pas eu lieu, une

pré-éclampsie aurait été diagnostiquée avant l'accouchement. L'anticipation de l'accouchement pourrait déplacer le moment du diagnostic de PE après la naissance.

Ces modifications du calendrier de grossesse, devançant ainsi la date « naturelle » de la naissance, modifie probablement la temporalité d'expression de la pré-éclampsie. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que certains cas de pré-éclampsie observés dans le post-partum se seraient naturellement manifestés dans l'ante-partum, en l'absence d'intervention médicale.

2.1.5. Persistance post-partum d'une dysfonction endothéliale

La vitesse de normalisation de la fonction endothéliale dans le post-partum n'est pas connue et sa persistance pourrait être un lien causal avec la survenue de maladies cardiovasculaires futures chez la mère.^{29, 73} D'un point de vue clinique, ceci peut se refléter par la persistance d'une hypertension artérielle et/ou d'une protéinurie à 3 mois post-partum.⁷⁴

Dans la pré-éclampsie, la technique du laser Doppler associée à la iontophorèse de l'acétylcholine a été utilisée pour l'étude de la dysfonction endothéliale.^{73, 75, 76} Blaauw et al. ont ainsi décrit la persistance d'altération de la fonction endothéliale jusqu'à 11 mois post-partum après une pré-éclampsie précoce et Ramsay et al. jusqu'à 25 ans après une pré-éclampsie.^{73, 75}

L'hypérémie réactionnelle par tonométrie périphérique artérielle est une technique de mesure non-invasive de la fonction endothéliale.⁷⁷ Kvehaugen et al. l'ont utilisée en association avec le dosage de biomarqueurs, dont les facteurs angiogéniques, pour étudier et documenter la persistance d'une dysfonction endothéliale jusqu'à 8 ans associé à une élévation du sFlt-1 et de la protéine C réactive (CRP), un marqueur de l'inflammation.⁷⁸

Chronologiquement, la relation temporelle entre le début de la dysfonction endothéliale et l'expression clinique de la maladie n'est pas connue. La pré-éclampsie du post-partum peut ainsi être l'expression tardive d'un processus amorcé au cours de la grossesse, possiblement précipité par les facteurs déclenchants identifiés ci-dessus.

2.1.6. Rémanence de microparticules et rétention placentaire

La prise en charge de la pré-éclampsie repose sur le déclenchement de l'accouchement et la délivrance placentaire. La rétention placentaire est une complication associée aux pathologies impliquant un défaut de placentation, telle que la pré-éclampsie.⁷⁹

La prévalence de la rétention placentaire dans la pré-éclampsie du post-partum n'est pas connue et lorsque le diagnostic est posé, l'ultrason pelvien n'est pas effectué de routine pour écarter cette éventualité. La littérature recense trois cas d'éclampsie post-partum (convulsions chez une femme avec pré-éclampsie) traités avec succès par le curetage utérin.^{80, 81} Dans deux cas, l'ultrason transvaginal n'avait pas démontré de signe en faveur d'une rétention placentaire. L'analyse microscopique avait cependant retrouvé du tissu trophoblastique et des villosités chorioniques.⁸¹

L'ADN fœtal libre est un marqueur des débris placentaires circulants dans le plasma sanguin maternel. La détection de l'ADN fœtal libre circulant a suscité un vif intérêt dans le cadre du diagnostic prénatal non-invasif. Cet ADN provient du placenta, plus particulièrement du syncytiotrophoblaste en contact avec le sang maternel dans les espaces inter-villeux.⁸² L'ADN fœtal est détectable dès la 7^{ème} semaine de gestation.⁸² Des travaux antérieurs ont documenté une augmentation des taux d'ADN fœtal libre circulant dans les grossesses associées à une dysfonction placentaire, telles que la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin.⁸²⁻⁸⁵ L'élévation du taux d'ADN fœtal circulant dans la pré-

éclampsie, refléterait le niveau d'apoptose cellulaire secondaire à l'hypoxie et serait corrélée au degré de souffrance placentaire.⁸²

Les microparticules du syncytiotrophoblaste, *syncytiotrophoblast-derived microparticles* (STBMs) en anglais, sont libérées par le placenta, dans la circulation maternelle.²⁷ Les STBMs véhiculent une activité biologique considérable. Dans le cas particulier de la pré-éclampsie, leur interaction avec l'endothélium vasculaire maternel peut être à l'origine de la dysfonction observée ainsi que de l'inflammation systémique accrue, notamment en interagissant avec les monocytes et les lymphocytes B circulants.^{27, 86, 87} Parmi les propriétés biologiques étudiées, la capacité de synthétiser du sFlt-1 à partir de réserves endogène d'ARNm contenu dans les agrégats de syncytiotrophoblaste circulant, contribuerait à l'élévation des taux de sFlt-1 dans la pré-éclampsie.⁸⁸ De plus, 25% du sFlt-1 circulant au 3^{ème} trimestre de la grossesse, serait lié aux microparticules circulantes de syncytiotrophoblaste.⁸⁸

La rémanence de débris placentaires microscopiques, non détectés par l'ultrason, pourrait avoir la capacité de déclencher la cascade physiopathologique de la pré-éclampsie chez la mère, même après l'accouchement. Ils pourraient être le lien entre le placenta et la survenue d'une pré-éclampsie dans le post-partum.

3. Objectifs de l'étude

Cette étude a pour objectifs de formuler des hypothèses physiopathologiques de la pré-éclampsie du post-partum, de les explorer par l'identification du profil de risque des patientes présentant une pré-éclampsie après l'accouchement, d'identifier de potentiels facteurs prédictifs, et de les corrélés à la pathologie placentaire.

Hypothèses testées

En introduction, 6 hypothèses physiopathologiques de la pré-éclampsie du post-partum ont été formulées. Considérant le dessin rétrospectif choisi pour cette étude, seules les hypothèses concernant la présence d'une infection peri-partum et la modification du calendrier pourront être évaluées. La vérification des autres hypothèses requiert un dessin d'étude transversal prospectif, afin de pouvoir collecter conjointement des données cliniques et biologiques. Les techniques nécessaires à l'investigation des hypothèses formulées (c.f. infra), soulèvent également la question de la faisabilité et ainsi que des coûts liés à de telles études. La pré-éclampsie du post-partum ne pouvant être prédite, l'étude prospective des facteurs déclenchants implique l'inclusion de toutes les patientes ayant eu une grossesse non-complicquée et leur suivi, afin de détecter la survenue ou non d'une pré-éclampsie dans le post-partum.

L'étude de l'équilibre hydrique et l'exploration de l'hypothèse d'une surcharge volémique, impliquent le calcul du bilan hydro-urinaire sur 24 heures, en collectant les données concernant les apports hydrique (perfusions intra-veineuse et les boissons) et la diurèse horaire.⁸⁹ Ces données ne sont pas disponibles rétrospectivement.

Les AINS font partie des analgésiques prescrits dans les suites d'un accouchement.⁹⁰ L'usage veut que les modalités de prise soient expliquées à la patiente pour qu'elle puisse, lors de son retour à domicile, gérer elle-même le nombre de comprimés nécessaires au contrôle de sa douleur. Ainsi, la quantité d'AINS effectivement prise varie d'une patiente à l'autre. Les besoins en antalgiques dépendent également du mode d'accouchement, une césarienne nécessitant une antalgie plus soutenue qu'un accouchement par voie basse non compliqué. L'étude rétrospective de l'impact des AINS sur la survenue d'une pré-éclampsie du post-partum est imprécise. Elle pourrait se faire en utilisant le recours à la

césarienne et la présence d'une lacération périnéale comme proxy du besoin en AINS, ce que nous avons renoncé à faire pour cette étude, car il s'agit d'une estimation imprécise.

L'étude de la persistance d'une dysfonction endothéliale, des niveaux d'ADN foetal libre circulant et des STBMs, de même que les facteurs angiogéniques dans le cadre d'une pré-éclampsie du post-partum requiert un dessin d'étude prospectif, une méthodologie et un matériel spécifique, parfois onéreux. Ces paramètres ne seront pas explorés dans le cadre de ce travail.

4. Dessin de l'étude

4.1. Description générale

Il s'agit d'une étude cas-témoins, bi-centrique, effectuée aux Hôpitaux Universitaires de Genève, en Suisse, et dans le Département d'Obstétrique, Gynécologie et Sciences de la Reproduction de l'Université du Texas à Houston, aux États-Unis. Les patientes ont été incluses rétrospectivement sur une durée de 6 ans, de janvier 2010 à mars 2016.

Un dessin prospectif pour l'étude de la pré-éclampsie du post-partum est limité par la faible incidence de la maladie et l'impossibilité de prédire la survenue d'une pré-éclampsie dans le post-partum. Une étude de cohorte sur la pathologie placentaire dans la pré-éclampsie du post-partum, impliquerait le recrutement de toutes les patientes ayant eu une grossesse d'évolution normale et d'effectuer un suivi jusqu'à 6 semaines après leur sortie de la maternité pour détecter la survenue ou non d'une pré-éclampsie. Il faudrait donc, à l'accouchement, prélever, traiter et entreposer des échantillons placentaires chez environ 4000 patientes par année pour un centre tertiaire, ce qui n'est pas faisable en terme de temps, de coûts et d'effort. De plus, il faut anticiper une difficulté à recruter et motiver des patientes ayant eu une grossesse normale à participer à un projet de recherche clinique,

dans les jours qui suivent le retour à domicile avec un nouveau-né. L'établissement d'un modèle de prédiction, outre l'intérêt clinique, permettrait d'élaborer des projets de recherches fondamentaux prospectifs, en effectuant un recrutement ciblé chez les patientes à haut risque de pré-éclampsie du post-partum le jour de l'accouchement. Le dessin rétrospectif, cas-témoins, a été choisi pour cette première étude exploratoire, en préparation de nos travaux futurs. Cette méthodologie adaptée à l'étude d'une maladie rare, a l'avantage d'être peu onéreuse et facile à mettre en place.⁹¹ Elle permet l'analyse de plusieurs facteurs étiologiques contribuant potentiellement à la survenue d'une pré-éclampsie du post-partum, d'en identifier les facteurs prédictifs et de vérifier ou générer des hypothèses.^{91, 92}

Limites des études cas-témoins

Les limites des études cas-témoins tiennent du caractère rétrospectif de la méthode et des biais pouvant être introduits.

Le biais de sélection implique que les cas et les témoins diffèrent de façon importante, outre que par la maladie étudiée.⁹³ Un des biais de sélection s'appliquant à cette étude cas-témoins basée à l'hôpital, est le biais d'admission.⁹³ La pré-éclampsie du post-partum est probablement sous-diagnostiquée. Ceci s'explique principalement par la méconnaissance de cette entité par les médecins praticiens (il a longtemps été enseigné que la pré-éclampsie guérissait après l'accouchement). Ceci d'autant plus lorsque les patientes consultent dans un centre d'urgence adulte, dont les médecins sont moins familiers avec hypertensions gravidiques et où le lien avec la récente grossesse n'est pas toujours établi.⁴⁹ Les deux centres participant à cette étude comportent des pôles de recherche sur la pré-éclampsie et s'intéressent notamment à la pré-éclampsie du post-partum. Ce diagnostic est donc systématiquement recherché, y compris par les urgentistes, ce qui peut mener à une augmentation du taux d'admission à l'hôpital dans les centres participants. Dans le cas

particulier de la pré-éclampsie du post-partum, aucun code diagnostic n'est disponible pour l'identification des cas dans les archives médicales. Dans cette étude, les cas de pré-éclampsie post-partum ont été recrutés dans les registres de patientes hospitalisées pour pré-éclampsie tenus par les services médicaux ou les investigateurs.

Le biais d'information est le principal biais de cette étude, dont la collecte de données s'est faite sur dossiers d'hospitalisation. Le biais d'information survient lorsque la détermination de l'exposition et/ou de l'issue est incorrecte.⁹³ Ici, le principal biais tient de la qualité des informations disponibles sur dossiers médical et de la rigueur avec lesquels ceux-ci ont été remplis. En cas de pré-éclampsie ou de maladie, les informations contenues dans le dossier médical seront plus fournies et détaillées qu'en cas de grossesse non-complicquée. Les valeurs pathologiques auront tendance à être plus souvent documentées que les valeurs normales, comme par exemple, il est peu probable qu'un IMC pré-gestationnel à 40 kg/m² ne soit pas rapporté, alors qu'un IMC pré-gestationnel à 21 kg/m² ne sera pas forcément documenté car considéré normal. Certaines informations relatives à la vie privée des patientes, comme le changement de partenaire, n'est toujours documenté. La perte d'information survient également lorsque les patientes sont transférées dans un centre hospitalier de référence, et que les données concernant le suivi de la grossesse ou les antécédents de la patiente ne sont pas disponibles.

Le biais de confusion survient lorsque l'association entre l'exposition et l'issue mesurée est en réalité l'effet d'une troisième variable, nommée facteur confondant.⁹³ Un exemple de facteurs confondants attendu dans cette étude, est la mesure d'association entre la provocation du travail et la survenue d'une pré-éclampsie dans le post-partum, puisque la décision d'intervenir médicalement repose le plus souvent sur des facteurs maternels ou fœtaux, qui eux même peuvent soit prédisposer à la pré-éclampsie (hypertension artérielle

ou diabète par exemple), soit en être la conséquence (un retard de croissance intra-utérin par exemple).

5. Population étudiée

Quatre groupes de patientes ont été constitués, afin de comparer les cas de pré-éclampsie du post-partum à ceux de l'ante-partum et aux grossesses normales. Les patientes avec pré-éclampsie de l'ante-partum ont été divisées en deux groupes, selon l'âge gestationnel de survenue de la pré-éclampsie (précoce : $\leq 33^{6/7}$ SA ; tardive $\geq 34^{0/7}$ SA).

Les critères de définition de la pré-éclampsie de l'*International Society for the Study of Hypertension* de 2014 ont été utilisés pour sélectionner les patientes de l'étude.⁴

5.1. Critères d'inclusion

Les patientes répondant aux critères énumérés ci-dessous, ont été incluses dans les groupes suivants:

Groupe - "pré-éclampsie du post-partum":

Toute patiente présentant une pré-éclampsie dans le post-partum, définie comme la survenue 48h à 6 semaines dans le post-partum, d'une hypertension artérielle inaugurale, définie comme une tension artérielle $\geq 140/90$ mmHg, associée à au moins un des trois critères suivants :

- une protéinurie $\geq 0,3$ g/l
- une atteinte d'organe, définie par au moins une des atteintes suivantes :
 - une insuffisance rénale (créatinine > 90 $\mu\text{mol/L}$)
 - une atteinte hépatique (élévation des transaminases et/ou une douleur sévère du quadrant supérieure droit ou de l'épigastre)

- une complication neurologique (éclampsie, état confusionnel aigu, cécité corticale, AVC, céphalée sévère avec hyper-réflexie, scotome visuel persistant)
 - une complication hématologique (thrombopénie, CIVD, hémolyse)
- une dysfonction utéro-placentaire, symptomatique par :
- un retard de croissance intra-utérin

En cas d'hypertension gestationnelle au cours de la grossesse d'intérêt, la pré-éclampsie du post-partum est définie comme l'apparition d'une protéinurie nouvelle ou d'une ou plusieurs atteintes d'organe, 48h à 6 semaines dans le post-partum.

En cas d'hypertension chronique préexistante, la pré-éclampsie du post-partum se définit par la présence d'une aggravation d'une hypertension artérielle jusqu'alors bien contrôlée (escalade des besoins en antihypertenseurs), ou d'une protéinurie nouvelle ou aggravée, ou la présence d'une ou plusieurs atteintes d'organes, 48h à 6 semaines dans le post-partum.

Groupe témoins 1 - "pré-éclampsie précoce de l'ante-partum":

Toutes patientes ayant présenté une pré-éclampsie avant ou à 33^{6/7} semaines d'aménorrhée, définie comme la survenue d'une hypertension artérielle inaugurale dès 20 semaines de gestation, associée à un ou plusieurs des critères suivants :

- une protéinurie $\geq 0,3$ g/l
- une atteinte d'organe, définie par au moins une des atteinte suivante :
 - une insuffisance rénale (créatinine > 90 umol/L)
 - une atteinte hépatique (élévation des transaminases et/ou une douleur sévère du quadrant supérieure droit ou de l'épigastre)
 - une complication neurologique (éclampsie, état confusionnel aigu, cécité corticale, AVC, céphalée sévère avec hyperréflexie, scotome visuel persistant)

- une complication hématologique (thrombopénie, CIVD, hémolyse)
- une dysfonction utéro-placentaire, symptomatique par :
 - un retard de croissance intra-utérin

En cas d'hypertension gestationnelle au cours de la grossesse d'intérêt, la pré-éclampsie est définie comme l'apparition d'une protéinurie nouvelle ou l'une ou plusieurs atteintes d'organe ou d'un RCIU.

En cas d'hypertension chronique préexistante, la pré-éclampsie se définit par la présence d'une aggravation d'une hypertension artérielle jusqu'alors bien contrôlée (escalade des besoins en antihypertenseurs), ou d'une protéinurie nouvelle ou aggravée, ou la présence d'un ou plusieurs atteintes d'organes ou d'un RCIU.

Groupe témoins 2 - "pré-éclampsie tardive de l'ante-partum":

Toutes patientes ayant présenté une pré-éclampsie après ou à 34^{0/7} semaines d'aménorrhée, selon les critères de définition énumérés ci-haut.

Groupe témoins 3 - "grossesses normales":

Toutes patientes ayant mené à terme une grossesse sans complications hypertensives et sans signe d'insuffisance utéro-placentaire.

5.2. Critères d'exclusion

Toutes patientes présentant un ou plusieurs critères détaillés ci-dessous, ont été exclues de l'étude.

Critères d'exclusion généraux, applicable aux 4 groupes :

- Grossesse molaire
- Interruption médicale de grossesse

Critères d'exclusion spécifiques au groupe des grossesses normales :

- Retard de croissance intra-utérin ou macrosomie fœtale
- Accouchement prématuré (moins de 37 semaines de gestation)
- Hypertension chronique ou gestationnelle
- Diabète pré-gestationnel
- Pathologies maternelles associées à un état inflammatoire systémique (ex. maladie inflammatoire chronique de l'intestin, collagénose...).
- Pré-éclampsie, éclampsie, syndrome HELLP
- Décollement prématuré d'un placenta normalement inséré

6. Méthodologie

6.1. Taille de l'échantillon

Facteurs de risque

Le calcul de la taille de l'échantillon pour cette étude est limité par l'absence de données suffisantes dans la littérature pour déterminer la taille d'effet. Dans cette situation, l'investigateur peut déterminer la plus petite taille d'effet qu'il considère cliniquement significatif ou lorsque cela n'est pas possible, formuler une estimation éclairée.⁹² Il peut également effectuer une étude pilote. Lorsque la maladie est rare et que le nombre de cas anticipé est petit, il est possible d'augmenter la puissance de l'étude en doublant le nombre de témoins recrutés.⁹² Tripler ou quadrupler le nombre de témoins apporte progressivement moins de gain sur la puissance.⁹² Au delà d'un ratio cas-témoins de 1:4 le gain en puissance est insuffisant pour justifier la perte d'efficience (effort de recrutement, temps requis, coûts de l'étude etc.). Le calcul de la taille de l'échantillon tient également compte

de la probabilité des erreurs de type I et II. L'erreur de type I, ou α , correspond à un faux-positif, c'est-à-dire, lorsque l'hypothèse nulle est rejetée alors qu'elle est vraie dans la population.⁹² Le seuil de significativité statistique correspond à α . L'erreur de type II, ou β , correspond à un faux-négatif, où l'hypothèse nulle n'est pas rejetée alors qu'elle est fautive dans la population. La puissance statistique correspond à $[1-\beta]$.⁹² La détermination de α et β dépend de la probabilité jugée acceptable que les résultats de l'étude soient le reflet d'une erreur. Par convention, et de façon arbitraire, le seuil de α est à 0.05 (5%) et β est à 0.20 (soit une puissance de 0.80 ou 80%).⁹²

L'étude cas-témoins présentée dans ce travail est une étude exploratoire. Afin de mettre en évidence les différences manifestes entre les facteurs de risque, un odds ratio (ou rapport de cote) minimal de 3 a été considéré comme cliniquement significatif. La prévalence de la pré-éclampsie du post-partum n'étant pas connue, la prévalence de certains des facteurs de risque de la pré-éclampsie ont été utilisés par proxy pour le calcul de la taille d'échantillon. Les prévalences de la population féminine suisse selon le rapport des Statistiques Mondiales de l'OMS de 2013 sur l'hypertension artérielle (14.9%) et l'obésité (11%), ainsi que les résultats d'une étude sur le diabète gestationnel dans la population suisse (11%)⁹⁴, ont été considérés. Considérant l'interdépendance de ces trois facteurs de risque, la prévalence la plus importante a été retenue pour le calcul de la taille de l'échantillon, soit 15%. Un rapport cas:témoins de 1:2 a été choisi, ceci afin de maintenir une taille d'échantillon raisonnable sans diminuer la puissance de l'étude.

La taille de l'échantillon pour une erreur α de 5%, une puissance de 80% et un ratio cas:témoins de 1:2 a été calculée à 378 patientes, soit 54 cas-pré-éclampsie du post-partum et 108 témoins-pré-éclampsie précoce, 108 témoins-pré-éclampsie tardive et 108 témoins-grossesses normales. Les calculs ont été effectués avec le logiciel PS version 3.0.43.

Histopathologie placentaire

Un calcul de taille d'échantillon pour les analyses placentaires ne peut être effectué, en l'absence de données sur la pathologie placentaire dans la pré-éclampsie du post-partum. Un échantillon de commodité de trente placentas par groupe a été jugé significatif.

6.2.Sélection et recrutement des patientes

Le recrutement des patientes s'est déroulé dans deux centres hospitaliers universitaires, les Hôpitaux Universitaires de Genève, en Suisse, et au Texas Medical Center, affilié à l'Université du Texas à Houston, aux États-Unis. Les patientes ont été incluses rétrospectivement sur une durée de 6 ans, de janvier 2010 à mars 2016.

Quatre groupes de patientes ont été constitués: les cas de pré-éclampsie du post-partum, un groupe témoin de pré-éclampsie précoce de l'ante-partum survenant avant 33^{6/7} semaines d'aménorrhée (SA), un groupe témoin de pré-éclampsie tardive de l'ante-partum survenant après 34^{0/7} SA, et un groupe témoin de grossesses non compliquées, normotensives. Le recrutement des patientes s'est effectué sur revue des dossiers médicaux, rétrospectivement sur une période de 5 à 10 ans à compter de la date du début de l'étude dans chaque centre. Les patientes cas et celles du groupe témoin avec pré-éclampsie de l'ante-partum, ont été identifiées en utilisant les codes 010 à 016 de la Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes de l'OMS (CIM-10) et les codes 642.4-642.9 pour la version CIM-9. Pour les grossesses normales, les codes utilisés étaient O80-82 (CIM-10) et 650. La pré-éclampsie du post-partum n'ayant pas une codification dédiée, les cas ont été identifiés dans des registres de patientes avec troubles hypertensifs de la grossesse, tenus dans les deux centres. Pour chaque cas identifié, les deux premières patientes remplissant les critères d'inclusion pour le groupe témoin

"grossesse non compliquée" selon l'ordre chronologique fourni par les archives médicales étaient choisies.

Les analyses histologiques étant faites de routine sur les naissances par césarienne sur le site de Houston, le code 763.4 a été utilisé pour identifier les patientes du groupe « grossesse normale ».

L'étude sur les placentas a été effectuée à l'Université du Texas à Houston. Les données démographiques et obstétricales des patientes recrutées pour l'étude placentaire, ont été intégrées aux données genevoises pour l'étude des facteurs de risque. Pour les caractéristiques de l'accouchement, les patientes recrutées pour l'étude placentaire ont été retirées des analyses, les analyses de routine de placenta ne se faisant qu'en cas de césarienne au Memorial Hermann Hospital, affilié à l'Université du Texas à Houston, ce paramètre n'est pas analysable.

6.3. Collecte et gestion des données

Chaque dossier identifié a été révisé par un médecin. Les variables d'intérêt ont été collectées dans un cahier d'observation (« *case report form* ») au format papier ou électronique selon les centres, approuvé par les comités d'éthique de chaque centre (voir infra les considérations éthiques détaillées au point 8). Le cahier format papier du centre genevois est présenté en annexe. Afin d'anonymiser les données, un numéro d'étude a été attribué à chaque patiente et toutes les informations relatives à leur nom (même leurs initiales), leur date de naissance ou encore leur numéro de dossier ont été supprimés de la base de donnée dédiée aux analyses. Une liste contenant l'identité des patientes et leur numéro d'étude correspondant a été établie séparément et conservée par les investigateurs principaux des deux centres. Ces listes seront détruites après publication des résultats de l'étude.

6.4. Analyse histologique des placentas

Les coupes histologiques préparées à des fins cliniques par le Département de Pathologie de l'Université du Texas à Houston, ont été utilisées pour l'analyse. Le tissu était fixé au formol, inclus dans de la paraffine après déshydratation à l'alcool, coupé au microtome, puis coloré à l'hématoxyline-éosine.

Toutes les coupes ont été revues et analysées conjointement par l'auteur et une seule pathologue certifiée et spécialisée dans l'analyse placentaire, pour éviter les biais inter-observateur.

Pour chaque placenta, le poids et la description macroscopique des placentas ont été relevés du rapport original de pathologie. Les lames histologiques de chaque placenta ont été revues. Pour chaque placenta, les coupes (montées sur lames) contenant les éléments suivants, ont été examinées :

- Les membranes amniotiques (délimitant la cavité amniotique)
- Les sections entières du placenta, centrales et périphériques, contenant une face maternelle et une face fœtale
- Le cordon ombilical

Les variables définies ci-dessous ont été collectées et analysées.

6.5. Variables étudiées

Cette étude comporte deux volets. Le premier porte sur l'analyse des facteurs de risque de la pré-éclampsie et l'identification de facteur déclenchant de la pré-éclampsie du post-partum. Le deuxième volet porte sur les anomalies placentaires associées à la pré-éclampsie du post-partum.

Pour le volet sur les facteurs de risque, les caractéristiques démographiques, telles que l'âge et l'origine ethnique ont été collectées. Pour l'origine ethnique, à des fins de simplification, quatre groupes ont été créés avec les origines asiatiques, afro-caribéenne, hispanique et caucasienne. Les patientes originaires du sous-continent indien (Inde, Pakistan, Sri Lanka etc...) ont été incluses dans le groupe asiatique. Les patientes originaires du Maghreb, du Moyen-Orient et les peuples slaves, ont été incluses dans le groupe des caucasiennes.

L'accent a été mis sur le profil métabolique de ces patientes (IMC, hypertension artérielle et diabète préexistant ou gestationnel), qui selon l'étude de Fileti et al., semble moins prononcé voire absent chez certaines pré-éclampsies du post-partum, ainsi que la présence d'un antécédent personnel de pré-éclampsie lors d'une grossesse antérieure. L'hérédité est un paramètre difficile à étudier de manière rétrospective, puisque les antécédents familiaux de pré-éclampsie chez une parente du premier degré sont rapportés de façon irrégulière dans les dossiers médicaux, soit parce que non recherchés systématiquement à l'anamnèse, soit par méconnaissance de l'historique des grossesses de la parenté, par les patientes.

Les facteurs de risque de la pré-éclampsie, tels que la primiparité, la gémellité ou le recours aux techniques de procréation médicalement assistée, ont été collectés. Les issues obstétricales et néonatales ont été étudiées, avec l'âge gestationnel à la naissance, le poids de naissance du nouveau-né et les décès périnataux (mort-nés au-delà de 22 semaines d'aménorrhée et les décès néonataux précoces, moins d'une semaine après la naissance).

Afin d'évaluer l'état inflammatoire et infectieux, les données concernant un état fébrile documenté dans le dossier médical, avec le diagnostic clinique ou microbiologique lorsque disponible, survenant dans le péri-partum (à l'accouchement, en post-partum et jusqu'à 4 semaines avant l'accouchement), ont été acquises. L'utilisation d'antibiotique n'a pas été

retenue comme variable pour évaluer la présence d'une infection active, puisqu'une antibioprofylaxie est administrée de routine avant l'accouchement, en cas de portage du streptocoque B.

Les modalités de l'accouchement, à savoir, un accouchement par voie basse (AVB) ou la césarienne, ont été relevées. Afin d'évaluer l'impact des modifications de calendrier par l'intervention médicale, les données concernant la provocation de l'accouchement par voie médicamenteuse, le choix d'une césarienne élective (pour des raisons obstétricales) ou la réalisation d'une césarienne en urgence avant le début du travail (pour bien-être fœtal), ont été collectées. De plus, la modalité d'accouchement peut être un reflet approximatif de la consommation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, qui seront utilisés plus longtemps et à plus fortes doses en cas d'accouchement par césarienne que lors d'un accouchement par voie basse. Dans cette idée, le recours à une instrumentation durant l'accouchement a été relevé.

Les valeurs de tensions artérielles (TA) au dernier contrôle prénatal et en post-partum, à la sortie de la maternité, ont été relevées, pour déterminer si des signes précoces de pré-éclampsie dans le post-partum, pouvaient être détectés auprès de patientes ayant eu une grossesse d'évolution, a priori, normale. La définition et la catégorisation des valeurs de TA sont résumées dans la figure 5. Une TA optimale correspond à une TA <120/80mmHg. La TA normale est définie comme une TA entre 120-129 / 80-84 mmHg, une TA normale-haute correspond à des valeurs entre 130-135/85-89 mmHg et des valeurs \geq 140/90 mmHg définissent l'hypertension artérielle (HTA).⁹⁵

Figure 5. Définition et catégories des valeurs de tension artérielle

Category	Systolic		Diastolic
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension	≥140	and	<90

Définition et catégories de tension artérielle au cabinet médical (au bureau) selon les recommandations de la Société Européenne d'Hypertension 2013. Figure tirée de Mancia G. et al.⁹⁵

Afin d'évaluer si la valeur de la TA à sortie de la maternité est prédictive de la survenue d'une PE post-partum, la dernière valeur de TA mesurée à la maternité a été comparée entre le groupe PE post-partum et le groupe témoin (les PE précoces et tardives ayant par définition une HTA avérée avant l'accouchement). Pour les mesures comparatives, les valeurs de TA ont été divisées en deux catégories, soit < 129/84mmHg (TA de catégories optimale et normale), soit ≥ 130/85mmHg (TA de catégories normale-haute et HTA).

Pour l'analyse histo-pathologique du placenta, les signes d'insuffisance vasculaire placentaire ont été recherchés par la collecte des données concernant la présence d'une hypotrophie placentaire (poids placentaire et percentile), d'ischémie ou d'infarctus des villosités, d'anomalie de la maturation villositaire et d'une vasculopathie déciduale. Lorsque décrite, la présence d'un décollement placentaire a été relevée.

Les anomalies de la maturation villositaires font référence à un retard de maturation ou à une maturation accélérée. La maturation accélérée est le plus souvent associée à la pré-éclampsie, aux grossesses hypertensives ou toute condition menant à un défaut de perfusion placentaire.⁹⁶

La chorangiome, signe d'hypervascularité villositaire, a également été recherchée. Elle apparaît en cas d'hypoperfusion placentaire et d'hypoxie chronique.⁹⁶

Des signes d'inflammation aiguë et chronique au niveau de la décidue capsulaire et basale, ainsi qu'au niveau de la plaque chorionique ont été étudiés.

Finalement, les dépôts de méconium placentaire ont été relevés. Il s'agit classiquement d'un signe de souffrance fœtale, cependant, la coloration méconiale peut s'observer en l'absence de détresse fœtale.⁹⁶

7. Statistiques

Les caractéristiques démographiques, obstétricales et histopathologiques des quatre groupes sont exprimées en moyenne \pm écart-type pour les variables continues et en pourcentage pour les variables catégorielles. La normalité de la distribution des variables a été évaluée par un diagramme quantile-quantile (Q-Q plot) et histogramme. La comparaison univariée entre les groupes a été faite par le t-test de Student ou le test de Mann-Whitney selon la normalité de la distribution des variables continues. La comparaison multivariée entre les groupes a été faite par une ANOVA. Le test du Chi² a été utilisé pour tester la signification statistique des différences de fréquence entre les variables catégorielles.

Pour les variables où une différence statistiquement significative a été observée entre la pré-éclampsie du post-partum et les groupes témoins, la mesure d'association a été évaluée par une régression logistique et exprimée par en odds ratio. La régression logistique standard permet d'obtenir la quantification de l'association entre la maladie étudiée et les facteurs l'influençant. Cette méthode n'est toutefois pas fiable lorsque l'échantillon est de taille trop petite ou que la distribution des données est asymétrique.^{97, 98} De plus, l'odds ratio n'est pas calculable pour les variables n'ayant pas d'événement (une des cellules du

tableau de contingence vaut 0). Par exemple, les critères d'exclusion pour le groupe témoin de notre étude limitent le recrutement de patientes avec comorbidités, notamment le diabète et l'hypertension. La prévalence de ces deux comorbidités dans ce groupe est donc nulle. La majorité des logiciels statistiques répondent à ce problème en ajoutant une valeur fixe, proche de zéro (habituellement 0.5).⁹⁹ Cette solution augmente toutefois l'imprécision de l'estimation de l'odds ratio. La régression logistique exacte est utilisée dans les cas où la taille de l'échantillon est trop faible pour une régression logistique classique et/ou lorsqu'une cellule n'a pas d'observation.^{100, 101} La régression logistique exacte fait référence à l'inférence conditionnelle exacte pour les données modélisées par une régression logistique.⁹⁷ C'est cette méthode qui a été choisie pour l'estimation de l'odds ratio des variables démontrant une différence statistiquement significative, car mieux adaptée à la petite taille de notre échantillon, à la dissymétrie de la distribution des variables et l'absence d'observation pour certaines variables du groupe témoin.

Une valeur $p < 0.05$ a été considérée statistiquement significative. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel Stata 12.1.

8. Considérations éthiques

8.1. Bonne pratique des essais cliniques

L'auteur a obtenu le Certificat des Bonnes Pratiques Clinique, délivré par le Centre de Recherche Clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève et la Faculté de Médecine de Genève, ainsi que le ICH-Good Clinical Practice, délivrée par Collaborative Institutional Training Initiative Program, University of Texas Health Science Center at Houston.

8.2. Comité d'éthique

Les protocoles d'étude ont été approuvés par la Commission cantonale d'éthique de la recherche à Genève, par le *Committee for the Protection of Humans Subjects* de l'Université du Texas et par le *Memorial Hermann Health System Approval* du Texas Medical Center.

8.3. Information et consentement

Cette étude a été effectuée dans le respect de l'anonymat des patientes et ne présente aucun risque pour les patientes étudiées. L'obtention du consentement éclairé individuel rétrospectif auprès de 350 patientes ayant consulté au cours des 5 à 10 dernières années n'étant pas faisable (changement de coordonnées, déménagement...), une exemption exceptionnelle du consentement individuel a été accordée par les deux comités d'éthique.

9. Résultats

9.1. Facteurs de risque de la pré-éclampsie du post-partum

Les caractéristiques démographiques des patientes incluses dans les deux centres sont présentées dans la table 3. Les comparaisons ont été effectuées entre le groupe des PE post-partum, et les trois autres groupes. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne l'âge, l'indice de masse corporelle à l'accouchement et la présence concomitante d'un diabète gestationnel. Au niveau ethnique, la proportion de patientes d'origine afro-caribéenne était plus importante dans le groupe des PE du post-partum, par rapport au groupe des PE précoces et du groupe normotendues. Le tabagisme actif était plus fréquent dans les PE du post-partum par rapport aux PE tardive (17.7% (9) versus 6.0% (6) $p=0.03$). La prévalence de l'hypertension artérielle chronique était moins fréquente chez les patientes avec PE du post-partum par rapport aux

patientes avec PE précoce (15.7% (8) versus 33.0% (33) $p=0.02$). Il existe une différence à la limite du seuil de la significativité pour la prévalence du diabète de type II entre les patientes avec PE du post-partum et les patientes du groupe normotendues (3.9% (2) versus 0.0%, $p=0.046$).

Les caractéristiques obstétricales sont résumées dans la table 4. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes en terme de primiparité, recours aux techniques de procréation médicalement assistée et les décès néonataux entre les groupes. Le taux de grossesses gémellaires était plus important dans le groupe des PE post-partum que dans les groupes des PE tardives et des patientes normotendues (13.7% (7) versus 1.0% (1) $p< 0.01$; versus 2.0% (2) $p<0.01$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour l'âge gestationnel à la naissance et le poids du nouveau-né entre les PE post-partum et les PE tardives. Les patientes présentant une PE post-partum, accouchaient à un âge gestationnel plus tardif que les PE précoce (37.4 ± 3.2 semaines d'aménorrhée versus 29.1 ± 3.1 , $p<0.01$) et un âge gestationnel plus précoce que les patientes normotendues (37.4 ± 3.2 semaines d'aménorrhée versus 38.8 ± 2.1 , $p=0.01$). Le poids des nouveau-nés à la naissance était plus grand chez les patientes avec une PE du post-partum par rapport aux patientes avec une PE précoce (2837.1 ± 746.0 grammes versus 1269.2 ± 576.7 grammes, $p<0.01$), et plus petit que chez les patientes normotendues (2837.1 ± 746.0 grammes versus 3195.2 ± 589.6 grammes, $p=0.01$).

Le taux de fièvre dans le péri-partum (avant, pendant ou après l'accouchement), était significativement plus élevé chez les patientes ré-hospitalisée pour une pré-éclampsie du post-partum par rapport aux trois autres groupes (PE post-partum : 22.0% (11) versus PE précoce : 2.0% (2), $p<0.01$; PE tardive 2.0% (2), $p<0.01$; normotendues : 5.0% (1), $p<0.01$). Parmi les pathologies infectieuses documentées, une endocardite droite, une pneumonie post-partum, 2 endométrites post-partum, une infection urinaire post-partum, 2

cellulites post-partum, 1 pancréatite aigüe ante-partum. Les autres cas de fièvre ont été attribués à des chorioamnionites à l'accouchement. Aucun cas d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'était documenté chez les patientes infectées. Le nombre d'infections autre que la chorioamnionite était plus important sur le site de Houston que sur le site de Genève.

Table 3. Caractéristiques démographiques (étude facteurs de risque)

	PE post-partum (n=50)	PE précoce (n=100)	<i>p</i>	PE tardive (n=100)	<i>p</i>	Contrôles (n=100)	<i>p</i>
Age, ans	33.2±6.5	31.3 ± 6.5	0.4	31.4±6.9	0.3	30.2 ± 5.3	0.06
Ethnie			0.03		0.4		<0.01
1. Asie/Inde	4.2% (2)	6.0% (6)		7.0% (7)		8.0% (8)	
2. Afrocaribéenne	45.8% (22)	34.0% (34)		37.0% (37)		22.0%(22)	
3. Hispanique	22.9% (11)	9.0% (9)		16.0%(16)		10.0% (10)	
4. Caucasienne	27.1% (13)	51.0% (51)		40.0%(40)		60.0% (60)	
Tabac	17.7% (9)	11.0% (11)	0.2	6.0% (6)	0.03	12.0% (12)	0.6
IMC, kg/m ²	31.6±6.4	32.6±6.9	0.9	33.5±7.1	0.4	29.2±5.2	0.2
HTA							
1. Essentielle	15.7% (8)	33.0%(33)	0.02	21.0%(21)	0.4	0.0	<0.01
2. Gestationnelle	9.8% (5)	14.0%(14)	0.5	10.0%(10)	1.0	0.0	<0.01
Diabète							
1. Type I	2.0% (1)	2.0%(2)	1.0	5.0%(5)	0.4	0.0	0.7
2. Type II	3.9% (2)	4.0%(4)	1.0	7.0%(7)	0.5	0.0	0.046
3. Gestationnel	7.8% (4)	11.0%(11)	0.5	19.0%(19)	0.07	7.0% (7)	0.9
Atcd de PE	13.7% (7)	19% (19)	0.4	17.0%(17)	0.6	0.0	<0.01

PE: pré-éclampsie ; IMC: indice de masse corporelle; HTA : hypertension artérielle, Atcd de PE : antécédent personnel de pré-éclampsie. Les données sont exprimées en moyennes ± écart-type ou pourcentage (valeur absolue) et analyses par une ANOVA ou un test du Chi².

Table 4. Caractéristiques obstétricales (étude facteurs de risque)

	PE post-partum (n=50)	PE précoce (n=100)	<i>p</i>	PE tardive (n=100)	<i>p</i>	Contrôles (n=100)	<i>p</i>
Gestité	3.3±1.9	2.3±1.6	0.04	2.7±2.3	0.4	2.7±1.7	0.5
Parité	2.3±1.3	1.8±1.1	0.6	2.0±1.9	0.2	2.1±1.0	0.7
1. Primiparité	37.3 (19)	51.0% (51)	0.1	53.0% (53)	0.1	32.0% (32)	0.5
PMA	7.8% (4)	9.0% (9)	1.0	5.0% (5)	0.3	5.0% (5)	0.3
Gémellité							
1. Singleton	86% (43)	87.0% (87)	0.9	99.0% (99)	<0.01	98.0% (98)	<0.01
2. Gémellaire	13.7 (7)	10.0% (10)	0.5	1.0% (1)	<0.01	2.0% (2)	<0.01
3. Triplés	0.0	3.0% (3)	0.2	0.0	.	0.0	.
Age gest.	37.4±3.2	29.9±3.1	<0.01	37.2±2.0	1.0	38.8±2.1	0.01
Pds nv-né	2837.1±746.0	1269.2±576.7	<0.01	2847.9±698.7	1.0	3195.2±589.6	0.01
Décès néo.	3.9% (2)	11.0% (11)	0.1	1.0% (1)	0.2	0.0	0.5
Fièvre péripartum	22.0% (11)	2.0% (2)	<0.01	2.0% (2)	<0.01	1.0% (1)	<0.01

PE: pré-éclampsie; PMA : procréation médicalement assistée; gest.: gestationnel à la naissance, exprimé en semaines d'aménorrhées; pds nv-né: poids du nouveau-né; décès néo.: décès néonatal. Les données sont exprimées en moyennes ± écart-type ou pourcentage (valeur absolue) et analyses par une ANOVA ou un test du Chi².

Les caractéristiques de l'accouchement sont résumées dans la table 5. Seules les patientes recrutées sur le site genevois ont été incluses dans cette analyse. En effet, les patientes recrutées au centre de Houston, étaient incluses dans l'étude des placentas. L'analyse des placentas se faisant de routine chez les patientes accouchant par césarienne, le mode d'accouchement n'est pas analysé dans cet échantillon de patientes.

Le taux d'accouchement par voie basse était plus élevé chez les patientes avec une PE du post-partum comparée aux PE précoces (70.0% versus 22.9%, $p < 0.01$), comparable entre les PE du post-partum et les PE tardives (70.0% versus 67.1%, $p = 1.0$) et plus bas chez les PE du post-partum par rapport aux femmes du groupe contrôle (70.0% versus 88.6%, $p = 0.02$). Les patientes avec une PE post-partum avaient un taux de césarienne en urgence moins important que les patientes avec une PE précoce (10.0% versus 55.7%,

p<0.01) et plus de césariennes après le début du travail que les patientes du groupe contrôle (20.0% versus 2.9%, p<0.01). Le taux de provocation du travail était plus bas chez les patientes avec une PE du post-partum que chez les patientes avec une PE tardive (50.0% versus 80%, p<0.01), et plus important lorsque comparé aux contrôles (50.0% versus 12.9%, p<0.01). Le taux de maturation pulmonaire était plus important chez les patientes avec une PE précoce. Il n'y avait pas de différence de taux de césarienne élective, d'instrumentation à l'accouchement, de rétention placentaire cliniquement objectivée ni d'hémorragie post-partum.

Les dernières valeurs de tension artérielle documentées avant l'hospitalisation pour l'accouchement ainsi que les dernières valeurs de tension artérielle documentées avant la sortie de la patiente de la maternité après l'accouchement sont résumées dans la table 6. Les deux chiffres de tension artérielle (systolique et diastolique) sont exprimés en millimètres de mercure. Les tensions artérielles au dernier contrôle prénatal étaient significativement plus basses chez les patientes présentant une PE du post-partum, par rapport aux patientes avec PE précoce (121.3±13.9 / 75.0±10.8 mmHg versus 158.5±32.6 / 97.7±18.7 mmHg, p<0.01), ainsi qu'avec les PE tardives (121.3±13.9 / 75.0±10.8 mmHg versus 132.4±14.4 / 83.8±9.4, p<0.05). Les tensions artérielles mesurées avant le départ de la maternité, soit avant le diagnostic de PE du post-partum, étaient significativement plus élevées que chez les patientes du groupe contrôle (128.2±16.3 / 80.8±8 mmHg versus 116.2±11.3 / 67.8±9.1 mmHg, p<0.01).

Table 5. Caractéristiques de l'accouchement (étude facteurs de risque, site genevois)

	PE post-partum (n=20)	PE précoce (n=70)	p	PE tardive (n=70)	p	Contrôles (n=70)	p
Mode d'accouchement			<0.01		1.0		0.02
1. Césarienne	30.0% (6)	77.1 % (54)		32.9 % (23)		11.4% (8)	
2. Voie basse	70.0 % (14)	22.9 % (16)		67.1% (47)		88.6% (62)	
Césarienne							
1. Elective	5.0% (1)	2.9% (2)	0.8	1.4% (1)	0.4	5.7% (4)	0.9
2. Urgente	10.0% (2)	55.7% (39)	<0.01	18.6% (13)	0.3	1.4% (1)	0.7
3. En travail	20.0% (4)	18.6% (13)	1.0	12.9% (9)	0.5	2.9% (2)	<0.01
Provocation du travail	50.0% (10)	62.9% (44)	0.3	80.0% (56)	<0.01	12.9% (9)	<0.01
Maturation pulm.	5.0% (1)	85.7% (60)	<0.01	11.4% (8)	0.4	8.6% (6)	0.6
Instrumentation	5.0% (1)	1.4% (1)	0.2	17.1% (12)	0.08	7.1% (5)	0.2
Rétention placentaire	0.0	2.9% (2)	0.2	5.7% (4)	0.1	1.4% (1)	0.2
Hémorragie pp.	0.0	8.6% (6)	0.1	7.1% (5)	0.9	4.3% (3)	0.1

PE: pré-éclampsie ; pulm. : pulmonaire. Les données sont exprimées en moyennes ± écart-type ou pourcentage (valeur absolue) et analyses par une ANOVA ou un test du Chi².

Table 6. Valeurs de la tension artérielle au dernier contrôle prénatal et avant la sortie de la maternité

	PE post-partum (n=50)	PE précoce (n=100)	p	PE tardive (n=100)	p	Contrôles (n=100)	p
TA dernière CPN:							
TA systolique	121.3±13.9	158.5±32.6	<0.01	132.4±14.4	0.04	118.8±12.4	0.9
TA diastolique	75.0±10.8	97.7±18.7	<0.01	83.8±9.4	<0.01	73.9±10.0	1.0
TA pp, avant sortie :							
TA systolique	128.2±16.3	134.5±14.9	1.0	133.1±10.1	0.7	116.2±11.3	<0.01
TA diastolique	80.8±8.0	84.7±12.0	0.1	82.3±7.9	0.3	67.8±9.1	<0.01

PE: pré-éclampsie ; CPN : consultation prénatale ; TA : tension artérielle, exprimée en mmHg ; pp : post-partum. Les données sont exprimées en moyennes ± écart-type ou pourcentage (valeur absolue) et analyses par une ANOVA ou un test du Chi².

La régression logistique exacte effectuée sur les variables démontrant une différence statistiquement significative entre les cas de pré-éclampsie du post-partum et les grossesses normales est résumée dans la table 7. La pré-éclampsie du post-partum est associée à l'ethnie afro-caribéenne (OR 3.0 ; IC 95% 1.3 – 6.7 ; $p < 0.01$), à l'HTA pré-gestationnelle (OR 46.3, IC 95% 7.4-∞; $p < 0.01$), la gémellité (OR 7.7, IC 95% 1.4-78.7) ; $p < 0.01$), un état infectieux péri-partum (OR 6.5, IC 95% 1.8-29.7 ; $p < 0.01$), la provocation du travail (OR 6.0, IC 95% 1.8-21.4 ; $p < 0.01$), et des valeurs de tension artérielle avant la sortie de la maternité et avant le diagnostic de pré-éclampsie du post-partum, $\geq 130 / 85$ mmHg. Ceci tant pour la valeur systolique (OR 10.2, IC 95% 4.3-25.4 ; $p < 0.01$) que pour la valeur diastolique (OR 30.2, IC 95% 8.3-168.3 ; $p < 0.01$).

Table 7. Régression logistique exacte comparant les cas de pré-éclampsie du post-partum avec les grossesses normales

	Odds ratio	IC 95%	<i>p</i>
Ethnie			
Caucasienne	0.2	0.1 – 0.5	<0.01
Afro-caribéenne	3.0	1.3 – 6.7	<0.01
Hispanique	2.7	0.9 – 7.6	0.04
Asiatique	0.5	0.5 – 2.7	0.5
HTA pré-gestationnelle	46.3	7.4 – ∞	< 0.01
Diabète pré-gestationnel	7.8	0.1 – ∞	0.04
Gémellité	7.7	1.4 – 78.7	< 0.01
Fièvre péri-partum	6.5	1.8 – 29.7	< 0.01
Césarienne	1.3	0.7 – 2.9	0.55
Provocation du travail	6.0	1.8 – 21.4	< 0.01
TA sortie de la maternité			
TA systolique > 130 mmHg	10.2	4.3 – 25.4	< 0.01
TA diastolique > 85 mmHg	30.2	8.3– 168.3	< 0.01

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; HTA : hypertension artérielle ; TA : tension artérielle.

9.2. Histopathologie de la pré-éclampsie du post-partum

Les caractéristiques démographiques du sous-groupe de patientes incluses pour l'étude des placentas effectuée à l'Université du Texas à Houston sont résumées dans la table 8. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les groupes, pour l'âge, l'ethnie, l'indice de masse corporelle (IMC), la présence d'un diabète pré-gestationnel, la primiparité et la procréation médicalement assistée. Les patientes avec une pré-éclampsie du post-partum présentaient plus d'hypertension gestationnelle (13.3% (4) vs aucune chez les contrôles, $p=0.04$), avaient un âge gestationnel moyen à la naissance de 36.3 ± 3.6 semaines d'aménorrhée (PE précoce: 30.4 ± 3.0 , $p<0.01$; PE tardive: 36.9 ± 1.6 , $p=0.9$; contrôles: 38.7 ± 1.9 , $p<0.01$) et un poids à la naissance moyen de 2654.0 ± 798.7 grammes (PE précoce: 1468.6 ± 602.5 , $p<0.01$; PE tardive: 3133.5 ± 714.2 , $p=0.06$; contrôles: 3112.0 ± 579.1 , $p=0.07$). Les caractéristiques placentaires sont détaillées dans la table 9. Le poids placentaire moyen des cas de pré-éclampsie du post-partum était de 479.0 ± 152.7 grammes (PE précoce: 277.0 ± 125.8 , $p<0.01$; PE tardive: 521.3 ± 144.1 , $p=0.7$; contrôles: 502.4 ± 97.7 , $p=0.9$). Quarante pourcent des placentas des cas de PE du post-partum présentaient une déciduite aiguë (PE précoce: 5.7% (2), $p<0.01$; PE tardive: 16.7% (5), $p=0.046$; contrôles: 3.2% (1), $p<0.01$), 39.4% (13) avaient une maturation anormale des villosités placentaire (PE précoce: 77.2% (27), $p<0.01$; PE tardive: 26.7% (8), $p=0.3$; contrôles: 3.2% (1), $p<0.01$), 18.2% (6) avaient une artériolopathie déciduale (PE précoce: 34.3% (12), $p=0.13$; PE tardive: 10.0% (3), $p=0.35$; contrôles: 9.7% (3), $p=0.33$) et 9.1% (3) présentaient une ischémie et des infarctus vilieux (PE précoce: 51.4% (18), $p<0.01$; PE tardive: 13.3% (4), $p=0.6$; contrôles: 16.1% (5), $p=0.4$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour la déciduite chronique, la nécrose déciduale, l'hémorragie rétro-placentaire, de coloration méconiale (dépôts placentaires de

méconium), la chorangiose (hypervascularité villositaire) et d'inflammation aiguë de la plaque chorionique entre les groupes.

Table 8. Caractéristiques démographiques, obstétricales et issues néonatales (étude sur les placentas)

	PE post-partum (n=30)	PE précoce (n=30)	<i>p</i>	PE tardive (n=30)	<i>p</i>	Contrôles (n=30)	<i>p</i>
Age	32.8 ± 5.9	30.6 ± 5.8	0.6	28.7 ± 7.0	0.05	27.8 ± 6.0	0.03
Groupe ethnique:			0.9		0.6		0.1
1. Asiatique	0.0%	0.0%		0.0%		16.7% (5)	
2. Afro-américain	50.0% (15)	46.7% (14)		53.3% (16)		36.7% (11)	
3. Hispanique	23.3% (7)	26.7% (8)		33.3% (10)		20.0% (6)	
4. Caucasien	20.0% (6)	26.7% (8)		13.3% (4)		26.7% (8)	
IMC, kg/m ²	32.4 ± 7.5	35.7 ± 7.2	0.5	37.4 ± 8.6	0.1	31.0 ± 7.0	0.9
Hypertension							
1. Chronique	23.3% (7)	50.0% (15)	0.03	20.0% (6)	0.8	0.0%	0.05
2. Gestationnelle	13.3% (4)	0.0%	0.04	0.0%	0.04	0.0%	0.04
DM pré-gestationnel	10.0% (3)	16.7% (5)	0.8	30.0% (9)	0.1	0.0%	0.2
FIV	13.3% (4)	3.3% (1)	0.2	3.3% (1)	0.2	3.3% (1)	0.2
Primiparité	43.3% (13)	36.7% (11)	0.6	50.0% (15)	0.6	40.0% (12)	0.8
Gémellité	16.7% (5)	16.7% (5)	1.0	0.0%	0.02	3.3% (1)	0.1
AG, semaines	36.3 ± 3.6	30.4 ± 3.0	<0.01	36.9 ± 1.6	0.9	38.7 ± 1.9	<0.01
Pds de naissance	2654.0 ± 798.7	1468.6 ± 602.5	<0.01	3133.5 ± 714.2	0.06	3112.0 ± 579.1	0.1
≤ 10th centile	27.3% (9)	40.0% (14)	0.3	36.7% (11)	0.4	45.2% (14)	0.1
Décès néo.	6.1% (2)*	2.7% (1)	0.6	0.0%	0.2	0.0%	0.2
Fièvre péripartum	33.3% (10)	3.3% (1)	<0.01	3.3% (1)	<0.01	0.0%	<0.01

PE: pré-éclampsie ; IMC: indice de masse corporelle; DM : diabète mellitus; FIV: fécondation in-vitro; AG: âge gestationnel à la naissance, exprimé en semaines d'aménorrhée; pds: poids; néo.: néonatal. Les données sont exprimées en moyennes ± écart-type ou pourcentage (valeur absolue) et analyses par une ANOVA ou un test du Chi².

* Les deux décès in utero sont survenus précocement dans des grossesses gémellaires (dont un fœtus papyrus)

Table 9 Histopathologie placentaire

	PE post-partum (n=33)	PE précoce (n=35)	<i>p</i>	PE tardive (n=30)	<i>p</i>	Contrôles (n=31)	<i>p</i>
Poids placenta, gr.:							
Singleton	479.0 ± 152.7	277.0 ± 125.8	<0.01	521.3 ± 144.1	0.7	502.4 ± 97.7	0.9
Gémellaire	667.8 ± 295.7	629.2 ± 176.0	0.97	.	.	735.0	0.97
<10 ^{ème} centile	36.7% (11)	51.9% (14)	0.3	20.0% (6)	0.2	26.7% (8)	0.4
Décidue (capsulaire & basale)							
Déciduite aiguë	39.4% (13)	5.7% (2)	<0.01	16.7% (5)	0.046	3.2% (1)	<0.01
Déciduite chronique	9.1% (3)	14.3% (5)	0.5	6.7% (2)	0.7	3.2% (1)	0.3
Nécrose déciduale	6.1% (2)	11.4% (4)	0.4	0.0%	0.2	3.2% (1)	0.6
Maturation anormale	39.4% (13)	77.2% (27)	<0.01	26.7% (8)	0.3	3.2% (1)	<0.01
Ischémie & infarctus	9.1% (3)	51.4% (18)	<0.01	13.3% (4)	0.6	16.1% (5)	0.4
Artériolopathie	18.2% (6)	34.3% (12)	0.1	10% (3)	0.4	9.7% (3)	0.3
H. rétroplacentaire:							
Hémosidérine	3.0% (1)	11.4% (4)	0.2	3.3% (1)	1.0	3.3% (1)	1.0
Sang frais	9.1% (3)	11.4% (4)	0.8	6.7% (2)	0.7	6.5% (2)	0.7
Décollement	3.0% (1)	5.7% (2)	0.6	3.3% (1)	1.0	6.3% (2)	0.3
Méconium	36.4% (12)	17.1% (6)	0.1	40% (12)	0.8	41.9% (13)	0.7
Chorangiose	6.1% (2)	8.6% (3)	0.7	0.0%	0.2	6.5% (2)	1.0
Plaque chorionique, inflammation aiguë	0.0%	0.0%	.	10.0% (3)	0.06	6.5% (2)	0.1

PE: pré-éclampsie; h: hémorragie. Les données sont exprimées en moyennes ± écart-type ou pourcentage (valeur absolue) et analyses par une ANOVA ou un test du Chi²

10. Discussion

10.1. Facteurs de risque

Lorsque l'on considère les caractéristiques démographiques dans leur ensemble, aucune différence statistiquement significative entre les patientes présentant une pré-éclampsie du post-partum et les patientes présentant une pré-éclampsie tardive, au delà de 34 semaines d'aménorrhées n'a été trouvée, que ce soit en termes d'origine ethnique, d'IMC, de trouble hypertensif ou de diabète. Ceci suggère un profil de risque maternel similaire entre ces deux entités, qui ont en commun une expression plus tardive de la pré-éclampsie.

L'origine ethnique

En accord avec les travaux de Bigelow et al.⁵³ et de Larsen et al.⁵², notre étude montre que l'origine ethnique afro-caribéenne est un facteur maternel associé à la pré-éclampsie du post-partum.

Dans la population générale, la prévalence de l'hypertension chronique est plus importante chez les patientes d'origine afro-caribéenne que chez les patientes caucasiennes. Cette différence ethnique s'explique, dans les études américaines, en partie par une inégalité dans l'accès aux soins, un niveau socio-économique plus bas, une diète riche en calories, une sédentarité et une prévalence de l'obésité plus importante que chez les patientes caucasiennes.^{102, 103} Au niveau physiologique, les patients ayant des ascendants africains, ont une sensibilité au sel plus marquée ainsi qu'une activation du système rénine-angiotensine moindre (hypertension artérielle sensible au sel et à rénine basse).¹⁰² Cette prédisposition à l'hypertension se retrouve également au moment de la grossesse. Indépendamment de la présence d'une hypertension artérielle chronique pré-

gestationnelle, les patientes d'ethnie afro-américaine sont plus à risque de faire une pré-éclampsie, que les patientes d'origine caucasienne.¹⁰⁴

L'hypertension artérielle chronique

Dans notre étude, les patientes présentant une pré-éclampsie précoce présentaient le taux d'hypertension artérielle chronique le plus élevé parmi les quatre groupes.

Les complications obstétricales associées à l'hypertension artérielle chronique sont la pré-éclampsie, le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et le décollement placentaire.¹⁰⁵ Le taux de pré-éclampsie chez les patientes hypertendues varie entre 25-50%, selon la durée d'évolution de l'hypertension (au moins 4 ans), l'histoire personnelle de pré-éclampsie dans une grossesse antérieure et la présence d'une hypertension artérielle diastolique entre 100-110 mmHg.¹⁰⁵ Le risque de petit poids de naissance est plus du double et la mortalité périnatale trois à quatre fois supérieure à celle de la population obstétricale générale.¹⁰⁵ Le risque de décollement placentaire est doublé en cas d'hypertension artérielle chronique, et ce risque est d'autant plus important en cas de pré-éclampsie surajoutée ou un retard de croissance intra-utérin concomitant.¹⁰⁶

Dans notre étude, la prévalence plus élevée d'hypertension artérielle chronique dans le groupe des pré-éclampsies précoces, suggère que l'hypertension artérielle exacerbe les anomalies de la vascularisation placentaire et la sévérité de la maladie ischémique placentaire, possiblement par une atteinte de la fonction endothéliale plus prononcée. La mesure d'association montre que par rapport aux grossesses normotensives, la présence d'une HTA chronique augmente le risque de faire une pré-éclampsie du post-partum (OR 46.3, IC 95% 7.4-∞ ; p<0.01). Toutefois, la largeur de l'intervalle de confiance à 95% témoigne de l'imprécision de l'estimation et remet en question la validité du résultat et de signification clinique. Ce résultat est probablement la conséquence d'un échantillon trop

petit et des limites de la méthode statistique pour calculer un odds ratio permettant de pallier le problème de l'absence d'événement dans le groupe contrôle. Une étude de plus grande taille et incluant dans le groupe contrôle la population générale de façon moins sélective (y compris les patientes hypertendues et diabétiques), permettrait un calcul plus précis de l'odds ratio.

Le diabète

Le diabète pré-gestationnel, qu'il soit de type I ou de type II, est un facteur de risque de la pré-éclampsie.¹⁰⁷ Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la prévalence du diabète en 2016 dans la population féminine américaine et dans la population suisse, tous âges confondus, sont respectivement de 8.3% et 4.4%. Dans notre étude, 9.5% (21) des patientes avec pré-éclampsie, qu'elle soit post-partum, précoce ou tardive, présentait un diabète pré-gestationnel. Le diabète étant un critère d'exclusion pour le groupe contrôle, la prévalence du diabète n'est pas évaluable pour les grossesses normotensives de notre échantillon.

Le diabète n'apparaît pas comme un facteur de risque de la pré-éclampsie du post-partum, puisqu'aucune différence significative avec les trois autres groupes n'a été observée, sauf pour le diabète de type II, où une différence à la limite du seuil de signification statistique a été observée avec le groupe contrôle. Considérant le faible nombre de patientes atteintes du diabète dans notre échantillon, il est possible que notre étude n'ait pas la puissance nécessaire pour démontrer une différence significative pour ce paramètre.⁹² Ici encore, le groupe contrôle excluant toutes patientes avec un diabète pré-gestationnel seule une estimation de l'odds ratio peut être calculé et la largeur de l'intervalle de confiance à 95% reflète l'imprécision de cette estimation pour le diabète. Le diabète pré-gestationnel étant un facteur de risque établi de la pré-éclampsie, on peut

supposer qu'une association avec la pré-éclampsie du post-partum soit trouvée dans une étude de plus grande taille.

Caractéristiques obstétricales

L'analyse de la primiparité et du recours aux techniques de procréation médicalement assistée, deux facteurs de risque de la pré-éclampsie, n'a pas révélé de différence significative entre le groupe des PE post-partum et les trois autres.

Le taux de gémellité était plus élevé dans le groupe des PE post-partum par rapport aux PE tardives et aux grossesses contrôles, avec une mesure d'association significative.

Lorsque comparée au groupe contrôle, les patientes présentant une PE du post-partum accouchaient plus prématurément (37.4 ± 3.2 SA versus 38.8 ± 2.1 SA, $p=0.014$) et donnaient naissance à des bébés de plus petit poids (2837.1 ± 746.0 grammes versus 3195.2 ± 589.6 , $p=0.01$). Ce résultat doit tenir compte d'un taux de provocation de l'accouchement plus important chez les patientes présentant ensuite une PE du post-partum, ce qui peut expliquer, en partie, l'âge gestationnel à la naissance plus précoce que dans le groupe contrôle. L'âge gestationnel à la naissance et le poids des bébés des cas de PE du post-partum, étaient comparables à ceux des patientes avec une PE tardive.

Bien que dans la norme en moyenne, la tension artérielle à la sortie de la maternité, soit avant l'apparition de la pré-éclampsie du post-partum, était significativement plus élevée chez les patientes du groupe PE post-partum que dans le groupe contrôle (128.2 ± 16.3 / 80.8 ± 8 mmHg versus 116.2 ± 11.3 / 67.8 ± 9.1 mmHg, $p < 0.01$). La présence d'une tension artérielle $\geq 130/85$ mmHg avant la sortie de la maternité s'associe à un risque accru de faire une PE après l'accouchement.

Ceci suggère que le mécanisme physiopathologique sous-tendant la pré-éclampsie du post-partum, débute avant l'accouchement et que les mécanismes impliqués, possiblement

comparables à ceux de la pré-éclampsie tardive, se reflètent par plus de naissance préterme, plus de petit poids de naissance et se manifeste déjà par une différence significative et détectable au niveau tensionnel.

10.2. Hypothèses testées

Modification du calendrier

Nous avons formulé l'hypothèse que le devancement de la date de l'accouchement pour des raisons médicales, soit responsable de l'expression dans le post-partum d'une pré-éclampsie qui se serait naturellement présentée avant l'accouchement. L'intervention médicale surviendrait alors que la cascade physiopathologique de la pré-éclampsie s'est déjà déclenchée, mais est encore cliniquement silencieuse. De précédents travaux, mentionnés en introduction, ont d'ailleurs documenté une élévation précoce des facteurs angiogéniques, bien avant l'apparition clinique de la pré-éclampsie, ainsi que des taux circulants de STBMs.^{32, 82, 84}

Les paramètres de césarienne en urgence et de provocation du travail ne sont pas analysables pour les groupes des PE précoces et tardives, puisque le déclenchement de l'accouchement fait partie de la prise en charge de la pré-éclampsie.

Nous avons observé un taux de provocation de l'accouchement plus élevé dans le groupe des PE du post-partum par rapport au groupe contrôle, avec une mesure d'association significative. Ce résultat doit cependant tenir compte de deux biais de confusion possibles. Tout d'abord, il est possible que la provocation du travail en soi, de par une modification du profil inflammatoire, ou secondaire aux molécules utilisées, agisse comme facteur déclencheur de la pré-éclampsie après l'accouchement et en augmente le risque de survenue. Deuxièmement, le déclenchement du travail peut être motivé pour des

raisons maternelles, comme l'hypertension ou le diabète, ou des raisons fœtales, comme le RCIU, qui en soit sont des facteurs de risque ou des conséquences de la pré-éclampsie.

La vérification prospective et fondamentale de cette hypothèse, impliquerait la mesure des marqueurs de dysfonction endothéliale et placentaire avant l'accouchement, la comparaison entre les accouchements spontanés et provoqués, et la détermination, en cas de survenue de pré-éclampsie du post-partum, de la présence de signes d'atteinte endothéliale ou placentaire avant l'intervention médicale.

Dans la population genevoise, le taux de césariennes en urgence pour une indication autre que la pré-éclampsie (bien-être fœtal par exemple) était plus important dans le groupe PE post-partum que dans le groupe contrôle. Tel qu'évoqué dans les hypothèses formulées en introduction, une prise d'AINS plus importante en cas de césarienne pourrait être un facteur favorisant la survenue d'une pré-éclampsie dans le post-partum. La mesure d'association entre le recours à la césarienne et la pré-éclampsie du post-partum n'est cependant pas significative, avec un intervalle de confiance contenant la valeur 1 (effet nul).

Infection péri-partum

Le taux d'infection avant, pendant et après l'accouchement était significativement plus élevé dans le groupe des PE post-partum par rapport aux trois autres groupes et la présence d'une infection péri-partum augmente le risque de PE post-partum. Cette observation est concordante avec l'hypothèse d'un rôle causatif ou potentialisateur des agents infectieux dans la physiopathologie de la pré-éclampsie.

De précédents travaux ont déjà documenté l'association entre une infection maternelle et la survenue de la pré-éclampsie. Le mécanisme exact n'est pas connu, mais pourrait mettre en jeu une action directe des agents pathogènes sur l'endothélium, telle que décrite

plus haut.^{69, 70, 108} La possibilité d'une dissémination hématogène des pathogènes et de leurs toxines dans la circulation utéro-placentaire a également été évoquée, et pourrait mener à une altération de la réponse inflammatoire et immunitaire au niveau placentaire.⁷¹

Nous devons évoquer ici un possible biais de sélection en lien avec les données issues de l'étude sur les placentas. Il n'existe pas de consensus quant aux indications à effectuer une analyse du placenta et c'est une approche fondée sur la clinique qui est favorisée.¹⁰⁹ La décision d'envoyer ou non un placenta en pathologie repose donc sur l'obstétricien ou la sage-femme. Un état infectieux ou fébrile chez la mère, est une situation pouvant motiver une analyse pathologique du placenta. Ainsi, il est possible que les cas d'infection soient surreprésentés dans notre étude sur les placentas, en particulier en cas de pré-éclampsie du post-partum. La pré-éclampsie étant en soi une indication à effectuer une analyse placentaire, elle pourrait être ici un facteur de confusion expliquant la proportion moindre d'infections dans les groupes de PE de l'ante-partum. Cependant, la faible prévalence de fièvre péri-partum dans le groupe contrôle (1.0% versus 2.0% pour les groupes PE précoce et tardive), permet raisonnablement d'écarter cette hypothèse.

Implications cliniques et perspectives

Notre étude montre que la pré-éclampsie du post-partum s'associe aux ethnies afro-caribéenne, à l'HTA chronique, la gémellité, la provocation médicamenteuse du travail, la présence d'une infection péri-partum et une tension artérielle $\geq 130/85$ mmHg avant la sortie de la maternité.

Des travaux ultérieurs permettront d'établir un modèle de prédiction, qui permettra l'identification précoce des patientes à risque de faire une pré-éclampsie après leur départ de la maternité, en se basant sur des paramètres cliniques, tel que les chiffres de tension artérielle ou la présence d'une infection clinique, ainsi que sur le profil de risque maternel.

L'utilité du modèle de prédiction est double. En clinique tout d'abord, où il permettrait au clinicien de faire de l'information ciblée auprès des patientes à risque, de leur enseigner les signes et symptômes de pré-éclampsie à guetter, et de mettre en place des mesures de surveillance tensionnelle à domicile. Puis, en recherche, où le modèle de prédiction permettrait un recrutement ciblé des patientes à risque de pré-éclampsie du post-partum au moment de l'accouchement et d'augmenter l'efficacité des prélèvements anticipés de placentas ou de sang.

10.3. Diagnostic placentaire

Inflammation des tissus placentaires

Un des résultats significatifs de notre étude est la prévalence marquée de lésions de déciduite aiguë dans les placentas des patientes qui présenteront, après l'expulsion placentaire, un tableau clinique de pré-éclampsie (pré-éclampsie du post-partum). La déciduite aiguë est une lésion fréquemment décrite à l'histologie placentaire de grossesses physiologiques, de signification indéterminée et qui ne semble pas corrélée avec la présence d'une infection intra-utérine aiguë ou subaiguë.^{96, 110, 111}

La déciduite aiguë est définie par la présence d'un infiltrat de neutrophiles polymorphonucléaires (PMN) au sein de la décidue. Salafia et al. ont proposé un système de gradation de l'inflammation aiguë dans les tissus placentaires, basé sur le nombre de PMN, où le stade 1 correspond au degré le moins sévère d'inflammation aiguë (au moins 5 PMN sur une région) et le stade 4, au degré le plus sévère avec une inflammation dense et diffuse.¹¹¹ Dans cette étude, portant sur la prévalence et la distribution de l'inflammation aiguë dans les placentas de grossesses à terme, non compliquées, la déciduite aiguë de grade I représentait la majorité des diagnostics d'inflammation aiguë.¹¹¹ L'inflammation aiguë était plus prévalente au site de rupture des membranes des tissus péri-cervicaux chez

les patientes accouchant par voie basse et plus fréquente que chez les patientes accouchant par césarienne avant le début du travail et avec des membranes intactes. Parmi les hypothèses étio-pathogéniques évoquées, la proximité des tissus péri-cervicaux avec la flore vaginale au moment du travail serait responsable d'une inflammation aiguë de la décidue.¹¹¹ Dans les grossesses à terme, l'action des enzymes digestives bactériennes sur l'amnion, le chorion et la décidue, pourrait participer à la rupture des membranes.¹¹¹

Dans le cas particulier des grossesses compliquées, que ce soit par une rupture prématurée des membranes, un décollement placentaire ou une mort *in-utero*, la corrélation entre l'inflammation aiguë et les infections bactériennes est mieux documentée.^{112, 113 114,}

115

Les infections ascendantes aiguës sont associées à une incidence augmentée de décollement placentaire. La prolifération de bactéries dans le milieu intra-utérin est à l'origine d'une stimulation précoce du myomètre, notamment par la chémo-attraction de neutrophiles et de granulocytes, dont les sécrétions, notamment enzymatiques, semble affaiblir l'adhérence des cellules déciduales et prédisposent au décollement placentaire.¹¹⁴ Le décollement placentaire s'associe avec une rupture prématurée des membranes, également par l'action neutrophilique sur les membranes.¹¹⁴ La déciduite aiguë a été décrite dans les cas de morts *in-utero* d'origine infectieuse, possiblement en lien avec des décollements placentaires plus fréquents en cas d'infection aiguë.¹¹⁴

En pratique clinique, le diagnostic de chorio-amnionite repose sur l'association entre un ou plusieurs des éléments suivants : un état fébrile maternel, une tachycardie maternelle et/ou fœtale, une hyperleucocytose maternelle, un liquide amniotique purulent ou un utérus douloureux à la palpation.¹¹⁶ Cependant, si le terme « chorio-amnionite » sous-tend un processus infectieux, il peut résulter également d'un processus inflammatoire ou les deux. Une nouvelle terminologie a été proposée, pour refléter au mieux l'hétérogénéité des

processus impliqués, à savoir le « Triple I » pour « infection ou inflammation intrautérine ou les deux ».¹¹⁶ La nouvelle terminologie distingue trois entités : la fièvre maternelle isolée, une suspicion de triple I, et un triple I confirmé, en présence d'une infection bactérienne du liquide amniotique prouvée par un diagnostic microbiologique.¹¹⁶

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés au processus infectieux au sens large, comme potentiel déclencheur d'une dysfonction endothéliale. Nous avons collecté les données concernant un état fébrile et/ou une infection clinique documentée dans le péri-partum. Nous avons trouvé un taux d'infection significativement plus important chez les patientes présentant une pré-éclampsie du post-partum par rapport aux autres groupes. Les agents infectieux pourraient être un facteur favorisant la survenue d'une pré-éclampsie après l'accouchement chez les patientes prédisposées, de par une action directe au niveau de l'endothélium maternel.

La prévalence augmentée de déciduite aiguë en cas de pré-éclampsie du post-partum, témoigne d'un état inflammatoire accru, qu'il soit d'origine infectieux ou inflammatoire ou les deux. En l'absence de preuve microbiologique d'une infection, on peut suspecter qu'il s'agisse d'un stade précoce ou silencieux d'une infection débutante, soit décapitée par l'accouchement et l'évacuation du liquide amniotique infecté, soit dont l'expression clinique survient après l'accouchement. L'alternative serait celle d'une inflammation stérile, favorisée soit par un état inflammatoire chronique chez la mère, en cas d'obésité, de diabète ou d'hypertension chronique par exemple, plus important que dans les grossesses physiologiques. La dernière hypothèse pouvant expliquer cet état inflammatoire aigu est la maladaptation immunitaire entre la mère et l'enfant. La grossesse est une situation unique de greffe semi-allogénique, où le fœtus exprime 50% des allogènes paternels, au sein de l'utérus maternel et le bon déroulement de l'implantation trophoblastique et du déroulement de la grossesse, impliquent une immunotolérance maternelle.¹¹⁷ La

maladaptation du système immunitaire maternel aux allogènes paternels est un des mécanismes suspectés être à l'origine de la pré-éclampsie et de l'état inflammatoire accru observé dans la pathologie.¹¹⁸

Dans notre étude, seule la décidue, du côté maternel, semble affectée par l'inflammation aiguë, puisqu'aucune différence n'a été observée au niveau de la plaque chorionique, du côté fœtal. De plus, aucune différence en terme d'inflammation chronique au niveau de la décidue n'a été observée et le caractère aigu de l'inflammation laisse supposer un processus récent, proche de l'accouchement.

L'inflammation joue un rôle majeur dans la physiologie de la reproduction, notamment au moment de l'accouchement. Une inflammation exagérée est un des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les avortements spontanés, le travail préterme et la rupture prématurée des membranes.¹¹⁹ L'inflammation aiguë observée dans la décidue des placentas des cas de pré-éclampsie du post-partum, qu'elle soit d'origine maternelle ou infectieuse, peut être une explication à l'accouchement avant terme observé dans notre étude (âge gestationnel à l'accouchement : PE post-partum 36.3 ± 3.6 semaines d'aménorrhée versus 38.7 ± 1.9 semaines d'aménorrhée chez les contrôles).

Vascularisation placentaire et insuffisance circulatoire

Le défaut de remodelage des artères spiralées, le développement anormal de la vascularisation utéro-placentaire et l'insuffisance vasculaire placentaire qui en découle, est un des mécanismes étio-pathogéniques central de la pré-éclampsie, selon le modèle présenté en introduction. L'insuffisance vasculaire placentaire n'est cependant pas unique à la pré-éclampsie et s'observe également en cas de retard de croissance intra-utérin (RCIU) et de décollement placentaire.¹²⁰ Ces trois pathologies parfois coexistent, partagent

des facteurs de risque et une physiopathologie similaire, et s'observent le plus souvent en cas d'accouchement prématuré.¹²⁰

Notre étude sur les placentas n'a pas montré de différence statistiquement significative au niveau des taux de vasculopathie déciduale entre les PE du post-partum et les trois autres groupes. En absolu, le nombre de vasculopathie déciduale observé était plus important dans le groupe des PE précoce et le taux de lésions ischémiques, d'infarctus et d'anomalie de la maturation villositaire, était plus important dans ce groupe et ce, de façon statistiquement significative. La pré-éclampsie précoce est la forme la plus sévère de pré-éclampsie. Moldenhauer et al. ont observé que la sévérité des lésions placentaires en cas de pré-éclampsie était proportionnel à l'âge gestationnel. En particulier, les taux d'artériopathie déciduale, d'infarctus central et de maturation accélérée des villosités, étaient plus importants en cas de pré-éclampsie précoce.¹²¹ Salafia et al. ont documenté une corrélation entre l'insuffisance utéro-placentaire et la sévérité du tableau maternel ainsi que de répercussions fœtales dans les pré-éclampsie précoces.¹²² Dans notre étude, les signes d'insuffisance vasculaire placentaire étaient significativement plus marqués dans le groupe des PE précoces, à l'exception de la vasculopathie déciduale. Une explication possible à l'absence de différence en termes de vasculopathie déciduale peut être la taille de notre échantillon, possiblement trop petit pour avoir la puissance nécessaire pour démontrer une différence à ce niveau.

Dans notre étude, les placentas de grossesse normotensives présentaient des signes de vasculopathie déciduale dans 9.7% des cas et des signes d'ischémie et d'infarctus dans 16.1% des cas. La présence d'une vasculopathie déciduale et d'infarctus placentaire en cas de grossesse normale a déjà été documentée par des publications antérieures.^{121, 123} A l'inverse, des pré-éclampsie sans anomalie vasculaire placentaire ont également été décrites, en particulier dans les pré-éclampsies tardives.¹²⁴ Dans leur étude, Moldenhauer

et al. ont également documenté des lésions vasculaires et des infarctus placentaires dans les placentas de grossesses normales, à des taux moindre qu'en cas de pré-éclampsie, et cliniquement silencieuses.¹²¹ De même, Ghindini et al. ont documenté la corrélation entre la présence de lésions vasculaires placentaires et le diagnostic de pré-éclampsie avant 32 SA, cependant, 4% des patientes incluses dans leur étude avec un diagnostic clinique de pré-éclampsie, ne présentaient aucune anomalie placentaire.¹²⁵ Aardema et al. ont également trouvé des signes de pathologie vasculaire utéro-placentaire chez 40% des patientes avec une grossesse physiologique. Dans cette étude, la taille de l'échantillon a considérablement été réduite (n=39), par le retrait de 41% des biopsies, considérées de mauvaise qualité et non analysables. Les limites des études histopathologiques tiennent principalement de l'inhomogénéité des classifications pathologiques utilisées⁴⁵ et la variabilité inter-observateurs à la lecture des coupes histologique. De plus, l'évaluation de la qualité des biopsies placentaires incluses dans les études reste objective.

En accord avec les travaux précités, notre étude montre la présence de lésions vasculaires placentaires, d'ischémie et d'infarctus placentaires, chez les patientes avec une grossesse non-complicquée. Ceci soulève la question de la spécificité des lésions vasculaires observées dans les grossesses à terme et de leur corrélation clinique. Sous réserve de la reproductibilité des études, de la variabilité inter-observateurs et de la qualité des biopsies placentaires incluses dans les études, on peut émettre l'hypothèse qu'un certain degré d'insuffisance vasculaire se développe physiologiquement au terme de 9 mois de grossesse, sans répercussion clinique maternelle ou fœtale, et puisse même participer au déclenchement de l'accouchement.

La pré-éclampsie est une pathologie hétérogène, multifactorielle et peut survenir en l'absence de lésions vasculaires placentaires décelables à l'histologie. Outre les facteurs inflammatoires discutés plus haut, une prédisposition maternelle à la dysfonction

endothéliale, potentiellement exacerbée par l'état inflammatoire lié à grossesse et la libération de microparticules du placenta, pourrait expliquer les cas de pré-éclampsie en l'absence de lésion placentaire décelable.¹²⁶

11. Conclusions

Les résultats de nos travaux suggèrent que les patientes présentant une PE dans le post-partum ont un profil de risque similaire à celui de la PE typique de l'ante-partum, en particulier des PE tardives survenant au delà de 34 SA. La modification de la date de l'accouchement par l'intervention médicale et la provocation du travail pourrait agir comme facteur déclencheur de la PE dans le post-partum, de même qu'une infection aiguë. Les premiers signes de PE post-partum peuvent être détectés par la mesure de la TA avant la sortie de la maternité.

Aucune différence significative n'a été observée au niveau placentaire, en terme de vasculopathie déciduale et de signes d'ischémie placentaire. Le taux de déciduite aiguë était plus important dans la PE du post-partum.

Au total, la PE du post-partum semble être une pathologie maternelle, survenant dans un contexte d'état inflammatoire accru, possiblement déclenchée par une infection aiguë, où la maladie ischémique placentaire joue peu ou aucun rôle.

12. Remerciements

Je remercie infiniment la Pre Antoinette Pechère-Bertschi, ma directrice de thèse, de m'avoir fait découvrir et aimer son domaine de recherche, et d'avoir partagé généreusement son savoir et son savoir-faire. Je la remercie aussi de son aide précieuse pour le développement de mes projets de recherche, ainsi que pour son inestimable soutien, tant personnel que professionnel tout au long de mon parcours.

Un merci particulier au Pr Michel Boulvain, pour son importante contribution à la rédaction du protocole de recherche. Je lui suis reconnaissante d'y avoir apporté son expertise tant obstétricale que méthodologique, de m'avoir assistée dans l'élaboration de mes projets et d'être resté disponible pour m'aider durant ma recherche.

Mes remerciements vont également à la Dre Nina Tatevian pour m'avoir introduit à l'étude de la pathologie placentaire. Je lui suis reconnaissante de la générosité de son enseignement et du temps investi pour la révision des lames d'histologie à mes côtés. Elle a grandement contribué à l'enrichissement de mes travaux scientifiques et continue à m'appuyer pour la suite de ma carrière.

Pour finir, je remercie le Dr Baha Sibai de m'avoir accueillie au sein de son équipe, d'avoir permis la réalisation de l'étude sur les placentas et de m'avoir soutenue à chaque étape de ma démarche. Son expertise dans le domaine de la pré-éclampsie est reconnue mondialement et je le remercie vivement pour les échanges constructifs et instructifs que nous avons eus sur le sujet.

13. Bibliographie

1. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD and Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2007;335:974.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tuncalp O, Moller AB, Daniels J, Gulmezoglu AM, Temmerman M and Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global health*. 2014;2:e323-33.
3. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S and Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *American heart journal*. 2008;156:918-30.
4. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG and Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy hypertension*. 2014;4:97-104.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122:1122-31.
6. Sibai B, Dekker G and Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365:785-99.
7. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D and Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2013;170:1-7.
8. Ahn H, Park J, Gilman-Sachs A and Kwak-Kim J. Immunologic characteristics of preeclampsia, a comprehensive review. *American journal of reproductive immunology*. 2011;65:377-94.
9. Dekker G, Robillard PY and Roberts C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *Journal of reproductive immunology*. 2011;89:126-32.

10. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H and Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188:1241-3.
11. Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC and McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *Jama*. 1989;262:3143-7.
12. Smith GN, Walker M, Tessier JL and Millar KG. Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;177:455-8.
13. Skjaerven R, Wilcox AJ and Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 2002;346:33-8.
14. Zhang J. Partner change, birth interval and risk of pre-eclampsia: a paradoxical triangle. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2007;21 Suppl 1:31-5.
15. Saito S. Th17 cells and regulatory T cells: new light on pathophysiology of preeclampsia. *Immunology and cell biology*. 2010;88:615-7.
16. Borzychowski AM SI, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11:309-16.
17. Eckel RH GS, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
18. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D and Magpie Trial Collaboration G. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1877-90.
19. Duley L, Meher S and Abalos E. Management of pre-eclampsia. *Bmj*. 2006;332:463-8.

20. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2003;102:181-92.
21. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nature reviews Nephrology*. 2014;10:466-80.
22. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Korzeniewski SJ, Yeo L and Romero R. Pre-eclampsia part 2: prediction, prevention and management. *Nature reviews Nephrology*. 2014;10:531-40.
23. Deanfield JE HJ, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115:1285-95.
24. Boeldt DS BI. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol*. 2017;232:R27-R44.
25. Hennessy A MA. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology*. 2011;16:134-43.
26. Burton GJ Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25:287-99.
27. Chen Y, Huang Y, Jiang R and Teng Y. Syncytiotrophoblast-derived microparticle shedding in early-onset and late-onset severe pre-eclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2012;119:234-8.
28. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111:649-58.
29. Powe CE, Levine RJ and Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123:2856-69.

30. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M and Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12:642-9.
31. Karumanchi SA. Angiogenic Factors in Preeclampsia: From Diagnosis to Therapy. *Hypertension.* 2016;67:1072-9.
32. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, Ecker J and Karumanchi SA. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:770-5.
33. Goel A, Maski MR, Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S, Shahul SS, Thadhani R, Seely EW, Karumanchi SA and Rana S. Epidemiology and Mechanisms of De Novo and Persistent Hypertension in the Postpartum Period. *Circulation.* 2015;132:1726-33.
34. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, Jank A, Kribs A, Cornely OA, Kreyssig C, Hemphill L, Rigby AC, Khedkar S, Lindner TH, Mallmann P, Stepan H, Karumanchi SA, Benzing T. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation.* 2011;124:940-50.
35. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, Roth B, Cingoz T, Karumanchi SA, Wenger J, Lucchesi KJ, Tamez H, Lindner T, Fridman A, Thome U, Kribs A, Danner M, Hamacher S, Mallmann P, Stepan H and Benzing T. Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by Dextran Sulfate Apheresis in Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:903-13.
36. Costantine MM, Cleary K, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric--Fetal Pharmacology Research Units N. Pravastatin for

the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstetrics and gynecology*. 2013;121:349-53.

37. Saad AF, Kechichian T, Yin H, Sbrana E, Longo M, Wen M, Tamayo E, Hankins GD, Saade GR and Costantine MM. Effects of pravastatin on angiogenic and placental hypoxic imbalance in a mouse model of preeclampsia. *Reproductive sciences*. 2014;21:138-45.

38. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Binder NK, Walker SP, Cannon P, Hastie R, Onda K and Kaitu'u-Lino TJ. Effects of Pravastatin on Human Placenta, Endothelium, and Women With Severe Preeclampsia. *Hypertension*. 2015;66:687-97; discussion 445.

39. Burton GJ and Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2015;370:20140066.

40. <http://www.embryology.ch>.

41. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nature reviews Immunology*. 2002;2:656-63.

42. Staff AC, Dechend R and Redman CW. Review: Preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: two new hypotheses. *Placenta*. 2013;34 Suppl:S73-8.

43. Gabbe SG, Niebyl, J.R, Simpson J.L., Landon, M.B., Galan, H.L., Jauniaux E.R.M., Driscoll, D.A. *Normal and Problem Pregnancies, sixth edition*: Elsevier Saunders; 2012.

44. Burdet L, Epiney M, Bornand A, Pechère-Bertschi A, Ditisheim A. The placenta : a new target organ for hypertension ? *Rev Med Suisse*. 2016;12:1524-1528.

45. Redline RW. Classification of placental lesions. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213:S21-8.

46. Leitch CR, Cameron AD and Walker JJ. The changing pattern of eclampsia over a 60-year period. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1997;104:917-22.
47. Sibai BM and Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200:481 e1-7.
48. Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR and Sibai BM. Late postpartum eclampsia: a preventable disease? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:1174-7.
49. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206:470-5.
50. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR and Sibai BM. Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190:1464-6.
51. Filetti LC, Imudia AN, Al-Safi Z, Hobson DT, Awonuga AO and Bahado-Singh RO. New onset delayed postpartum preeclampsia: different disorders? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2012;25:957-60.
52. Larsen WI, Strong JE and Farley JH. Risk factors for late postpartum preeclampsia. *The Journal of reproductive medicine*. 2012;57:35-8.
53. Bigelow CA, Pereira GA, Warmsley A, Cohen J, Getrajdman C, Moshier E, Paris J, Bianco A, Factor SH and Stone J. Risk factors for new-onset late postpartum preeclampsia in women without a history of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210:338 e1-8.
54. Yancey LM, Withers E, Bakes K and Abbott J. Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. *The Journal of emergency medicine*. 2011;40:380-4.

55. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO and Awonuga AO. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118:1102-7.
56. Magee L and von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013:CD004351.
57. Walters BN, Thompson ME, Lee A and de Swiet M. Blood pressure in the puerperium. *Clinical science*. 1986;71:589-94.
58. Sturgiss SN, Dunlop W, Davison JM. Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology*. 1994;8:209-34.
59. Castro LC, Hobel CJ and Gornbein J. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancies: a meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;171:1642-51.
60. Steegers EA, Hein PR, Tan AC, Groeneveld EA, Jongsma HW and Benraad TJ. Plasma atrial natriuretic peptide (ANP) in late pregnancy and puerperium. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1987;26:213-7.
61. Duprez D, Kaufman JM, Liu YR, Van Hoecke J, Van Trappen Y, Thiery M, Vermeulen A and Clement D. Increases in atrial natriuretic peptide after delivery and in the puerperium. *The American journal of cardiology*. 1989;64:674-5.
62. Grossman E and Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *The American journal of medicine*. 2012;125:14-22.
63. Johnson AG, Nguyen TV and Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1994;121:289-300.
64. Snowden S and Nelson R. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients. *Cardiology in review*. 2011;19:184-91.

65. Rossi GP, Seccia TM, Maniero C and Pessina AC. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. *Journal of hypertension*. 2011;29:2295-309.
66. Makris A, Thornton C and Hennessy A. Postpartum hypertension and nonsteroidal analgesia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190:577-8.
67. Wasden SW, Ragsdale ES, Chasen ST and Skupski DW. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy hypertension*. 2014;4:259-63.
68. Lemichez E LM, Nassif X, Bourdoulous S. Breaking the wall: targeting of the endothelium by pathogenic bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8:93-104.
69. Conde-Agudelo A, Villar J and Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198:7-22.
70. von Dadelszen P and Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2002;81:642-8.
71. Madianos PN, Bobetsis YA and Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *Journal of periodontology*. 2013;84:S170-80.
72. Minassian C, Thomas SL, Williams DJ, Campbell O and Smeeth L. Acute maternal infection and risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study. *PloS one*. 2013;8:e73047.

73. Ramsay JE, Stewart F, Greer IA and Sattar N. Microvascular dysfunction: a link between pre-eclampsia and maternal coronary heart disease. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110:1029-31.
74. Berks D, Steegers EA, Molas M and Visser W. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114:1307-14.
75. Blaauw J, Graaff R, van Pampus MG, van Doormaal JJ, Smit AJ, Rakhorst G and Aarnoudse JG. Abnormal endothelium-dependent microvascular reactivity in recently preeclamptic women. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105:626-32.
76. Davis KR, Ponnampalam J, Hayman R, Baker PN, Arulkumaran S, Donnelly R. Microvascular vasodilator response to acetylcholine is increased in women with pre-eclampsia. *BJOG* 2001;108:610-4.
77. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Luscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA and Lerman A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126:753-67.
78. Kvehaugen AS DR, Ramstad HB, Troisi R, Fugelseth D, Staff AC. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension*. 2011;58:63-9.
79. Endler M, Saltvedt S, Cnattingius S, Stephansson O and Wikstrom AK. Retained placenta is associated with pre-eclampsia, stillbirth, giving birth to a small-for-gestational-age infant, and spontaneous preterm birth: a national register-based study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014;121:1462-70.
80. Harer WB, Jr. and Mc ID. Postpartum eclampsia treated by curettage. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1962;84:1349-50.

81. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, Sun CC, Kimura T and Baschat AA. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *American journal of perinatology*. 2007;24:257-66.
82. Hartley JD, Ferguson BJ and Moffett A. The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213:268-77.
83. Alberry MS, Maddocks DG, Hadi MA, Metawi H, Hunt LP, Abdel-Fattah SA, Avent ND and Soothill PW. Quantification of cell free fetal DNA in maternal plasma in normal pregnancies and in pregnancies with placental dysfunction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200:98 e1-6.
84. Levine RJ, Qian C, Leshane ES, Yu KF, England LJ, Schisterman EF, Wataganara T, Romero R and Bianchi DW. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:707-13.
85. Cotter AM, Martin CM, O'Leary J J and Daly SF. Increased fetal DNA in the maternal circulation in early pregnancy is associated with an increased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:515-20.
86. Southcombe J, Tannetta D, Redman C and Sargent I. The immunomodulatory role of syncytiotrophoblast microvesicles. *PloS one*. 2011;6:e20245.
87. Knight M, Redman CW, Linton EA and Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105:632-40.
88. Rajakumar A, Cerdeira AS, Rana S, Zsengeller Z, Edmunds L, Jeyabalan A, Hubel CA, Stillman IE, Parikh SM and Karumanchi SA. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Hypertension*. 2012;59:256-64.

89. Salahuddin N, Sammani M, Hamdan A, Joseph M, Al-Nemary Y, Alquaiz R, Dahli R and Maghrabi K. Fluid overload is an independent risk factor for acute kidney injury in critically ill patients: results of a cohort study. *BMC Nephrol.* 2017;18:45.
90. Ghuman N, Rheiner J, Tendler BE and White WB. Hypertension in the postpartum woman: clinical update for the hypertension specialist. *Journal of clinical hypertension.* 2009;11:726-33.
91. Schulz KF GD. Case-control studies: research in reverse. *Lancet.* 2002;359:431-4.
92. Hulley SB Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research, third edition;* 2007.
93. Grimes DA and Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet.* 2002;359:248-52.
94. Ryser Rüetschi J JF, Rivest R, Huhn EA, Irion O, Boulvain M. Fasting glycaemia to simplify screening for gestational diabetes. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2016;123:2219-2222.
95. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine

- S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M and Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2013;34:2159-219.
96. Faye Peterson OM, Heller DS, Joshi VV. *Handbook of Placental Pathology, second edition*: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2006.
97. Zamar D MB, Graham J. Software Implementing Exact-like Inference for Logistic Regression Models. *Journal of Statistical Software*. 2007;21:1-18.
98. Greenland S, Schwartzbaum JA and Finkle WD. Problems due to small samples and sparse data in conditional logistic regression analysis. *American journal of epidemiology*. 2000;151:531-9.
99. Higgins JPT Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. 2011.
100. Mehta CR and Patel NR. Exact logistic regression: theory and examples. *Stat Med*. 1995;14:2143-60.
101. UCLA Statistical Consulting Groupe. Exact Logistic Regression. <http://www.ats.ucla.edu/stat/stata/dae/exlogit.htm>., accessed February 18, 2017.
102. Flack JM, Sica DA, Bakris G, Brown AL, Ferdinand KC, Grimm RH, Jr., Hall WD, Jones WE, Kountz DS, Lea JP, Nasser S, Nesbitt SD, Saunders E, Scisney-Matlock M, Jamerson KA and International Society on Hypertension in Blacks. Management of high blood pressure in Blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. *Hypertension*. 2010;56:780-800.

103. Hertz RP UA, Cornell JA, Saunders E. Racial disparities in hypertension prevalence, awareness, and management. *Arch Intern Med.* 2005;165:2098-104.
104. Bryant AS SE, Cohen A, Lieberman E. Patterns of pregnancy-related hypertension in black and white women. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24:281-90.
105. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 2002;100:369-77.
106. Ananth CV, Peltier MR, Kinzler WL, Smulian JC and Vintzileos AM. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *American journal of obstetrics and gynecology.* 2007;197:273 e1-7.
107. Sibai BM CS, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, Klebanoff M, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Dombrowski M, Thurnau G, Roberts J, McNellis D. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:364-9.
108. Boggess KA, Lieff S, Murtha AP, Moss K, Beck J and Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstetrics and gynecology.* 2003;101:227-31.
109. Hargitai B, Marton T and Cox PM. Best practice no 178. Examination of the human placenta. *Journal of clinical pathology.* 2004;57:785-92.
110. Keski-Nisula L AM, Katila ML, Kirkinen P. Intrauterine inflammation at term: a histopathologic study. *Hum Pathol.* 2000;31:841-6.
111. Salafia CM WC, Silberman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1989;73:383-9.
112. Romero R SC, Athanassiadis AP, Hanaoka S, Mazor M, Sepulveda W, Bracken MB. The relationship between acute inflammatory lesions of the preterm placenta and amniotic fluid microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1382-8.

113. Tolockiene E ME, Holst E, Herbst A, Ljungh A, Svenningsen N, Hägerstrand I, Nyström L. Intrauterine infection may be a major cause of stillbirth in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80.
114. Salafia C, Popek, E. Inflammatory and Vascular Placental Pathology. *Glob libr women's med.* 2008.
115. Major CA dVM, Lewis DF, Morgan MA. Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae: is there an association between these pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:672-6.
116. Higgins R. SG, Polin R., Grobman W. Buhimschi I., Watterberg K., Silver R., Raju T., for the Chorioamnionitis Workshop Participants. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis. *Obstetrics and gynecology.* 2016;127:426-436.
117. Hanssens S, Salzet M and Vinatier D. [Immunological aspect of pregnancy]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction.* 2012;41:595-611.
118. Redman CW and Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *American journal of reproductive immunology.* 2010;63:534-43.
119. Romero R GF, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev.* 2007;65:S194-202.
120. Ananth CV. Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Seminars in perinatology.* 2014;38:131-2.
121. Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Khoury J and Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2003;189:1173-7.

122. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, Lopez-Zeno JA and Whittington SS. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta*. 1998;19:67-72.
123. Aardema MW OH, Timmer A, van Rooy I, Aarnoudse JG. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. . *Placenta*. 2001;22:405-11.
124. Ghidini A SC, Pezzullo JC. Placental vascular lesions and likelihood of diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1997;90:542-5.
125. Ghidini A, Salafia CM and Pezzullo JC. Placental vascular lesions and likelihood of diagnosis of preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 1997;90:542-5.
126. Redman CW SI. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta*. 2002;21:597-602.

14. Annexe 1. Cahier d'observation du centre genevois

Case Report Form

Titre de l'étude clinique: Identification des facteurs de risque de la pré-éclampsie du post-partum

Protocole n° 13-276

Version 3.6, 06.06.2014

CRF - Version 1.0 du 19.11.2013

Centre de l'étude:

Genève

Patient No:

G -

1. Caractéristiques générales

Age: |_|_|

Groupe ethnique:

Asiatique

Caucasienne

Africaine/Caraïbes

Hispanique

Moyen orient

Autre, spécifier: _____

Famille :

monoparentale

en couple

N.D.

Profession : _____

Habitudes

Tabagisme actif ?

Oui

Non

N.D.

Si oui, préciser le nombre de cigarette par jour: |_|_|

Consommation régulière d'alcool?

Oui

Non

N.D.

Consommation de drogues récréatives?

Oui

Non

N.D.

Si oui, préciser la substance:

Poids et taille

(entourer l'unité de mesure qui convient)

Poids pré-conceptionnel: |_|_|_|_|·|_|Kg / lb

Poids à l'accouchement |_|_|_|_|·|_|Kg/ lb

(Prise de poids) + |_|_|_|_|·|_|Kg / lb

Taille: |_|_|_|_|cm

Indice de masse corporelle *(calculé sur le poids pré-conceptionnel)*: |_|_|_|_| Kg/m²

2. Histoire médicale

Antécédents personnels

Est-ce que la patiente souffre d'une des affections suivantes ?

- | | | |
|--------------------------------|---|------------------------------|
| Cardiopathie | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |
| Maladie thyroïdienne | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |
| Maladie rénale chronique | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |
| Maladie hépatique chronique | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |
| Cancer | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |
| Connectivite | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |
| Maladie rhumatologique | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |
| Coagulopathie | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |
| Anti-corps anti-phospholipides | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |
| Epilepsie | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |
| Maladie neurodégénérative | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |
| Asthme | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |
| Migraine | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |
| Infections virale chronique | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |
| Maladie psychiatrique | <input type="checkbox"/> Oui, année _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> Non |

Si oui ou autre, préciser : _____

Antécédents familiaux:

Présence d'un ou plusieurs diagnostics suivant chez un parent du premier degré?

- | | | | |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|--|
| Hypertension artérielle | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> N.D.parent |
| Diabète | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> N.D.parent |

Pré-éclampsie / éclampsie Oui Non N.D.parent

(entourer ce qui convient)

Autre Oui Non N.D.parent

Si autre, préciser : _____

3. Caractéristiques obstétricales

G : P : A:

Antécédent obstétricaux

Antécédent de pré-éclampsie? Oui Non

Si oui, préciser lors de quelle grossesse (1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} ...), l'âge gestationnel et/ ou jours post-partum, s'il y a récurrence dans le post-partum et le degré de sévérité:

grossesse à semaines d'aménorrhéeet/ou jours post-partum

Sévérité: Modérée Sévère HELLP N.D.

Récurrence : Oui Non à J Sévérité: Modérée Sévère HELLP N.D.

grossesse à semaines d'aménorrhéeet/ou jours post-partum

Sévérité: Modérée Sévère HELLP N.D.

Récurrence : Oui Non à J Sévérité: Modérée Sévère HELLP N.D.

grossesse à semaines d'aménorrhéeet/ou jours post-partum

Sévérité: Modérée Sévère HELLP N.D.

Récurrence : Oui Non à J Sévérité: Modérée Sévère HELLP N.D.

Antécédent d'hypertension gestationnelle ? Oui Non

Si oui, à semaines d'aménorrhée

Quel traitement ?

Antécédent d'une hypertension dans le post-partum ? Oui Non

Si oui, |_|_| jours post-partum

Quel traitement ?.....

Antécédent de diabète gestationnel ? Oui Non

Antécédent d'hypothyroïdie gestationnelle ? Oui Non

Antécédent de RCIU ? Oui Non

Si oui, |_|_| ème percentile

Grossesse actuelle :

Grossesse actuelle : Singleton Gémellaire Triplé

Procréation médicalement assistée ? Oui Non

Date de l'accouchement: (jj/mm/aaaa): |_|_|/ |_|_|/ |_|_|_|_|

Age gestationnel: (semaines): |_|_|. |_|/7ème

Sexe du/des bébé(s) : BB 1 Fille Garçon BB 2 Fille Garçon BB 3 Fille Garçon

Poids du/des bébé(s): BB 1 : |_|_|_|_|gr BB 2 : |_|_|_|_|gr BB 3 : |_|_|_|_|gr

Présence d'un retard de croissance intra-utérin ? Oui Non

Si oui, |_|_| ème percentile

Présence d'un diabète? Oui Non

Si oui, préciser le type: diabètes type 1

diabètes type 2

diabètes gestationnel à |_|_|SA

Traitement : Insuline Régime seul Anti.diabétique oraux

Présence d'une hypertension? Oui Non

Si oui : hypertension essentielle

hypertension gestationnelle à |_|_| semaines

hypertension post-partum à |_|_| jours

Traitement et posologie :.....

Présence d'une dysthyroïdie? Oui Non

Si oui : hypothyroïdie : chronique / gestationnelle

hyperthyroïdie : chronique / gestationnelle (*entourer si chronique ou gestationnelle*)

Présence d'une pathologie placentaire ? Oui Non

Si oui, décollement placentaire : Oui Non

Autre, préciser.....

Présence d'une anomalie congénitale ? Oui Non

Si oui, préciser :

4. Caractéristiques de l'accouchement

Mode d'accouchement Césarienne Voie basse

Si césarienne, préciser si :

Elective sans contraction, motif :

Urgente, sans contraction, motif :

Après le début du travail, motif :

Provocation du travail ? Oui Non N.D.

Si oui, pour quelle indication ?:

pré-éclampsie bien être fœtal Autre :

Corticostéroïdes pour la maturation pulmonaire ? Oui Non N.D.

Instrumentation de l'accouchement ? Oui Non N.D.

Recours à l'épisiotomie ? Oui Non N.D.

Présence d'une déchirure périnéale ? Oui Non N.D.

Si oui, préciser le degré :

- Rétention placentaire Oui Non N.D.
- Hémorragie postpartum Oui Non N.D.
- Transfusions Oui Non N.D.
- Infection avec fièvre avant ou à l'accouchement ? Oui Non N.D.

Si oui, préciser la date (jj/mm/aa) |__|_|_|_|_|_|_| et le diagnostic :

5. Histoire de la pré-éclampsie

La patiente a-t-elle fait une pré-éclampsie ? Oui Non

(si non, passer directement point 6)

Date de la pré-éclampsie (jj/mm/aa) |__|_|_|_|_|_|_|

(mentionner la date du 1^{er} épisode en cas de récurrence dans le post-partum)

Pour les pré-éclampsie de l'ante-partum:

Age gestationnel : |__|_| semaines |__|/7^{ème}

Sévérité de la pré-éclampsie : Modérée Sévère HELLP

Préciser le critère de sévérité :

- Symptômes neurologiques (trouble de la vue, de l'état de conscience, céphalées)
- Atteinte hépatique (douleur quad. sup. droit ou épigastriques, et/ou transaminases $\geq 2x$ la norme)
- TAS ≥ 160 mmHg et/ou TAD ≥ 110 mmHg
- Thrombocytopénie ($< 100'000$ G/l)
- Atteinte rénale (créatinine $> 96.8 \mu\text{mol/l}$ ou doublement de la créatinine sans maladie rénale sous-jacente)
- Œdème aigu du poumon

Quel traitement administré ?

Sulfate de magnésium (MgSo4) : Oui Non

Si oui, préciser la durée : |_|_|heures

Anti-hypertenseur : Oui Non

Si oui, préciser le ou lesquels et la posologie :

Récidivante dans le post-partum ? Oui Non

Si oui, |_|_|jours dans le post-partum

Correctement identifiée ? Oui Non

Sévérité de la récurrence : Modérée Sévère HELLP

Préciser le critère de sévérité :

Symptômes neurologiques (*trouble de la vue, de l'état de conscience, céphalées*)

Atteinte hépatique (*douleur quad. sup. droit ou épigastriques, et/ou transaminases $\geq 2x$ la norme*)

TAS ≥ 160 mmHg et/ou TAD ≥ 110 mmHg

Thrombocytopenie (*$< 100'000$ G/l*)

Atteinte rénale (*créatinine $> 96.8 \mu\text{mol/l}$ ou doublement de la créatinine sans maladie rénale sous-jacente*)

Œdème aigu du poumon

Quel traitement administré ?

Sulfate de magnésium (MgSo4) : Oui Non

Si oui, préciser la durée : |_|_|heures

Anti-hypertenseur : Oui Non

Si oui, préciser le ou lesquels et la posologie :

Pour les pré-éclampsie du **post-partum**

Survenue |_|_|jours dans le post-partum

Correctement identifiée ? Oui Non

Quel est le mode de présentation ?

Céphalées inhabituelles ou persistantes Oui Non

Trouble de la vue, phosphènes Oui Non

Douleur abdominale (*épigastrique, quadrant sup. droit*) Oui Non

Douleur thoracique ou dyspnée Oui Non

Eclampsie Oui Non

Hypertension artérielle sévère (*TAS \geq 160 et/ou TAD \geq 110*) Oui Non

Œdème aigu du poumon Oui Non

Anomalie de laboratoire Oui Non

Si oui, préciser :

- élévation de la créatinine Oui Non
- élévation des ASAT, ALAT, LDH (*avec symptômes*) Oui Non
- thrombopénie ($< 100 \times 10^9/L$) Oui Non
- hypoalbuminémie ($< 20g/L$) Oui Non

Autres :

Quel traitement administré ?

Sulfate de magnésium (MgSo4) : Oui Non

Si oui, préciser la durée : |_|_| heures

Anti-hypertenseur : Oui Non

Si oui, préciser le(s)quel(s) :

Complications pendant/après l'accouchement autre que la pré-éclampsie?

Septique Oui Non N.D.

Si oui, préciser :

Thrombo-embolique Oui Non N.D.

Si oui, préciser :

Cardiaque Oui Non N.D.

Si oui, préciser :

Autre ? Oui Non N.D.

Si oui, préciser :

6. Tension artérielle et valeur de laboratoire

Tension artérielle (TA):

Tension artérielle à la dernière consultation prénatale: |_|_|_|_| / |_|_|_|_| mmHg (TAS/TAD)

Tension artérielle à la sortie de la maternité: |_|_|_|_| / |_|_|_|_| mmHg (TAS/TAD)

Tension artérielle au moment du diagnostic: |_|_|_|_| / |_|_|_|_| mmHg (TAS/TAD)

(valeur du 1^{er} épisode en cas de récidence)

Tension artérielle à 6 semaines: |_|_|_|_| / |_|_|_|_| mmHg (TAS/TAD)

Prise d'un anti-hypertenseur à 6 semaine ? Oui Non

Si oui, préciser le(s)quel(s) :

Valeur de laboratoire

Préciser les maxima et minima des valeurs de laboratoires suivantes ainsi que la date (jj/mm/aa):

Numération des thrombocytes : max. : |_|_|_|_| G/l le |_|_| / |_|_| / |_|_|

Créatininémie : min. : |_|_|_|_| mmol/l le |_|_| / |_|_| / |_|_|

Tests hépatiques :

▪ ASAT : max.: |_|_|_|_| UI/l le |_|_| / |_|_| / |_|_|

▪ ALAT : max. : |_|_|_|_| UI/l

▪ LDH : max. : |_|_|_|_| UI/l

▪ Bilirubine tot. : max. : |_|_|_|_| μmol/l

Protéinurie : max. : |_|_|_|_| g/l le |_|_| / |_|_| / |_|_|

Créatininurie: max. : |_|_|_|_|

Ratio P/C x 1000: max. : |_|_|_|_|

Si une recherche de SAPL a été effectuée, préciser :

Anticorps anti-cardiolipine (aCL) :

IgG : |_|_|_|_| U/ml le |_|_|/|_|_|/|_|_| (jj/mm/aa)

IgM : |_|_|_|_| U/ml

Anticoagulant lupique :

Dosage 1 : |_|_|_|_|,|_|_| secondes le |_|_|/|_|_|/|_|_| (jj/mm/aa)

Dosage 2 : |_|_|_|_|,|_|_| secondes le |_|_|/|_|_|/|_|_| (jj/mm/aa)

Anti-beta2-glycoprotein I :

IgG : |_|_|_|_| U/ml le |_|_|/|_|_|/|_|_| (jj/mm/aa)

IgM : |_|_|_|_| U/ml

7. Traitements concomitants

Préciser quels médicaments la femme prenait au moment de la pré-éclampsie, autre que pour l'hypertension/pré-éclampsie.

Nom du médicament	Indication	Posologie	Date du début

Prévention de la PE au cours de la grossesse actuelle ?

Aspirine Oui Non

HBPM Oui Non

8. Signature de l'investigateur:

Date (jj/mm/a): |_|_|_|_|_|_|

Signature de l'investigateur: