

Formation continuée en Biologie Clinique

Les jeudis de Fleurus :

Formation du 24 mai 2018

La pré-éclampsie : aspects cliniques

Dr. Aurélie Delpierre

Service de Gynécologie

Clinique Notre-Dame de Grâce, Gosselies

Plan de l'exposé

- I. Introduction
- II. Définitions
- III. Physiopathologie
- IV. Facteurs de risque
- V. Présentation clinique, biologique et imagerie
- VI. Diagnostics différentiels
- VII. Prise en charge
- VIII. Pronostic
- IX. Dépistage et Prévention
- X. Take home message

I. Introduction

- Pathologie **spécifique à la grossesse (< placenta)**:
→ **toute femme enceinte est à risque**
- Atteinte **multi-systémique progressive** : dégradation jusqu'à la **délivrance = seul traitement**
- **Morbi/mortalité**
 - Maternelle, foétale et néonatale non négligeable
 - tant en PD que PVD
- → Importance du **dépistage/prévention**, du **diagnostic** et de la **prise en charge précoce** de la pathologie

Quelques chiffres ...

- Prévalence :
 - Grandes variations < âge, parité, ethnicité....
 - **10-15% d'HTA** gravidique
 - Dont **15 à 20% évolueront en préE**
 - **2-3% de préE**
 - Primipares : 1 à 3%
 - Multipares : 0,5 à 1,5%
 - Dont **25% de préE sévère**
 - Chez les patientes HTA :
 - 9% de **MFIU** (mort fœtale in utéro)
 - 15% de **RCIU** (retard de croissance intra-utérin)
 - 20% d'**AP** (accouchement prématuré)
- **3^{ème} cause de mortalité maternelle :**
 - Responsable de 10-15% de la mortalité maternelle
 - 1 décès / 100.000 naissances vivantes
 - 6,4 décès / 10.000 PréE

Retentissements

- **Maternel**
 - **Complications aiguës** : atteinte rénale, hépatique, pulmonaire, cérébrale, ...
 - MOF (multiple organ failure) /CIVD (coagulation intravasculaire disséminée)
 - **Décès** maternel
 - **Séquelles chroniques** :
 - HTA persistante, IR, séquelle d'AVC, ...
 - ATCD de préE = FR cardiovasculaire
- **Fœtal**
 - **RCIU** et oligamnios
 - **DPPNI** (décollement prématuré d'un placenta normalement inséré)
 - **MFIU**
- **Néonatal** srtt lié à la **prématurité**
 - Médicalement ou obstétricalement indiquée
 - MMH, NEC, HIV, rétinopathie, ..., décès néonatal

II. Définitions (1)

- **Pré-éclampsie**

- Anciennement : HTA + Protéinurie

- **ACOG 2013** (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) :

- HTA

- + **protéinurie et/ou dysfonction d'organe**

- D'apparition **nouvelle**

- > **20 SA**

Définitions (2)

- **HTA**

- PAS $\geq$ **140** mmHg et/ou PAD $\geq$ **90** mmHg
 - En 2 occasions à $\geq$ 4h d'intervalle
 - Si PAS $\geq$ 160 ou PAD $\geq$ 110, qlq minutes suffisent

- **Protéinurie**

- **Tigette $\geq$ 1+**
- À confirmer par une mesure quantitative
 - **Gold standard : Protéinurie de 24h $\geq$ 0,3g**
 - **Rapport protéine/créatinine $\geq$ 0,3**
- L'importance de la protéinurie n'est plus un critère de sévérité

Définitions (3)

- Dysfonction d'organe :
 - **Plaquettes** $< 100.000/\mu\text{L}$
 - **Créatinine** sérique $> 1,1 \text{ mg/dL}$ (ou x2)
 - **Transaminases** hépatiques $> 2x \text{ N}$
 - **Œdème pulmonaire**
 - **Symptômes cérébraux ou visuels :**
 - Céphalée
 - Vision floue, flash, scotomes, amaurose fugace
 - Altération de l'état mental
- **PréE sévère** d'emblée

Définitions (4)

- **PréE sévère : si ≥ 1 critère(s) de sévérité :**
 - Plaquette $< 100.000/\mu\text{L}$
 - Créatinine sérique $> 1,1 \text{ mg/dL}$ (ou X2)
 - Transaminases hépatiques $> 2\text{x}$ la valeur normale ou **D+ épigastrique** ou hypochondre droit
 - Œdème pulmonaire
 - Symptômes cérébraux ou visuels
 - **HTA sévère** : PAS $\geq 160 \text{ mmHg}$ et/ou PAD $\geq 110 \text{ mmHg}$

N.B. : **protéinurie $> 5\text{g}/24\text{h}$, oligurie et RCIU ne sont plus** considérés comme critères de sévérité

Définitions (5)

- **HELLP** : diagnostic biologique :
 - **Hémolyse** :
 - $\searrow$ Hb et Htcr, LDH $> 2 \times N$, bili $> 1,2 \text{ mg/dL}$, $\searrow \searrow$ haptoglobine, shizocytes, Helms cells
 - **Elevated Liver enzyme**
 - GOT/GPT $> 2 \times N$
 - **Low Platelets**
 - $< 100.000 / \mu\text{L}$
 - = Forme **sévère** de PréE
 - $/!\backslash$ 15-20% **sans HTA** ou protéinurie !

Définitions (6)

- **Eclampsie :**
 - **Crise convulsive tonico-clonique généralisée** chez une femme enceinte en l'absence d'épilepsie connue ou autre condition neuro pouvant générer ces crises
 - ➔ **Toute femme enceinte qui convulse doit être considérée comme éclamptique** jusqu'à preuve du contraire

Définitions (7)

- **HTA chronique / préexistante :**
 - PAS $\geq$ 140 mmHg ou PAD $\geq$ 90 mmHg
 - En pré-conceptionnel
 - ou présente à **deux occasions < 20 SA**
 - Peut-être masquée par hypotension physiologique en début de grossesse
 - ou persistante > **12 semaines post partum**
 - Patiente à **haut risque** de développer une préE

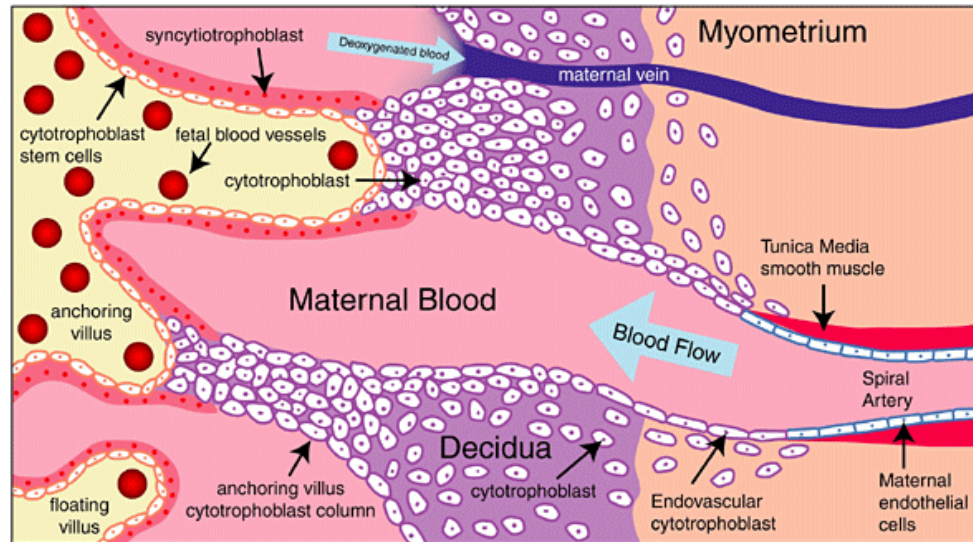
Définitions (8)

- **Pré-E surajoutée** à une HTA chronique :
 - **Apparition nouvelle** (ou majoration) d'une **protéinurie** et/ou d'une **dysfonction d'organe** (critère de sévérité) après **20 SA**
 - Une **majoration de l'HTA** doit faire suspecter une PréE surajoutée : PAS ↗ 30 mmHg et/ou PAD ↗ de 15 mm Hg)
 - Nette augmentation des **complications** maternelles et fœtales
- Sévère si :
 - HTA sévère **malgré augmentation des antihypertenseurs**
 - Plaquettes <100.000
 - Transaminases > 2x N ou D+ permanente et sévère épigastrique / hypocondre D
 - Apparition ou **aggravation** de l'insuffisance rénale
 - OPA
 - Symptômes neurologiques ou visuels permanents

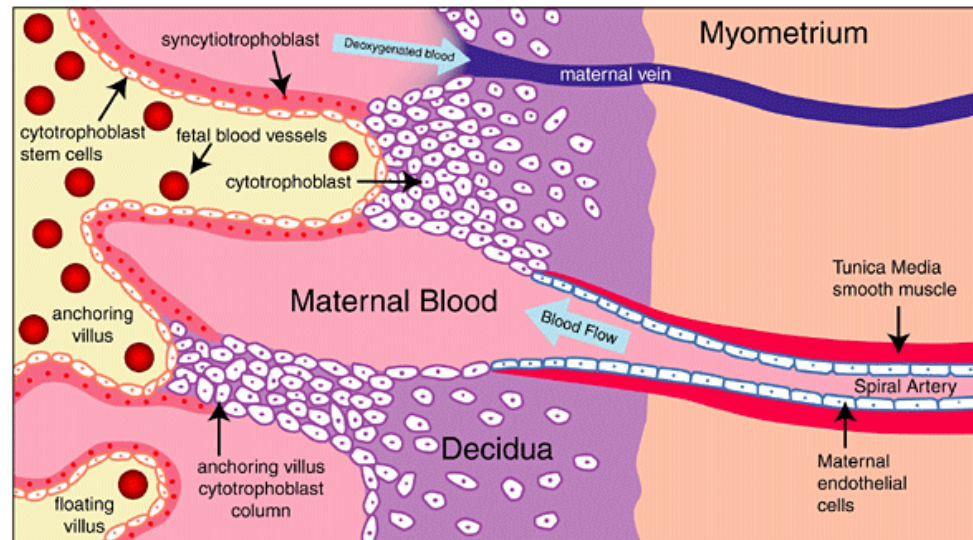
III. Physiopathologie (1)

- Rôle critique du **placenta** (trophoblaste) :
 - anomalie dans le développement de la vascularisation placentaire en début de grossesse : **défaut d'invasion trophoblastique et de remodelage des artères spiralées**
 - A. spiralée = branches terminales de l'a. utérine
 - Hors grossesse : artères de fin calibre, à média épaisse
 - circulation à haute résistance
 - Après **invasion trophoblastique** (décidua et myomètre) et remodelage vasculaire **normal** : transformation en vaisseaux de large calibre et paroi plus souple
 - **circulation à faible résistance et flux élevé**
 - permettant d'assurer une **bonne perfusion placentaire et fœtale**
 - **Pré-éclampsie** : défaut d'invasion du myomètre et de remodelage vasculaire
 - persistance de vaisseaux de petits calibres
 - et d'une **circulation placentaire à haute résistance**
 - **bien avant les manifestations cliniques**

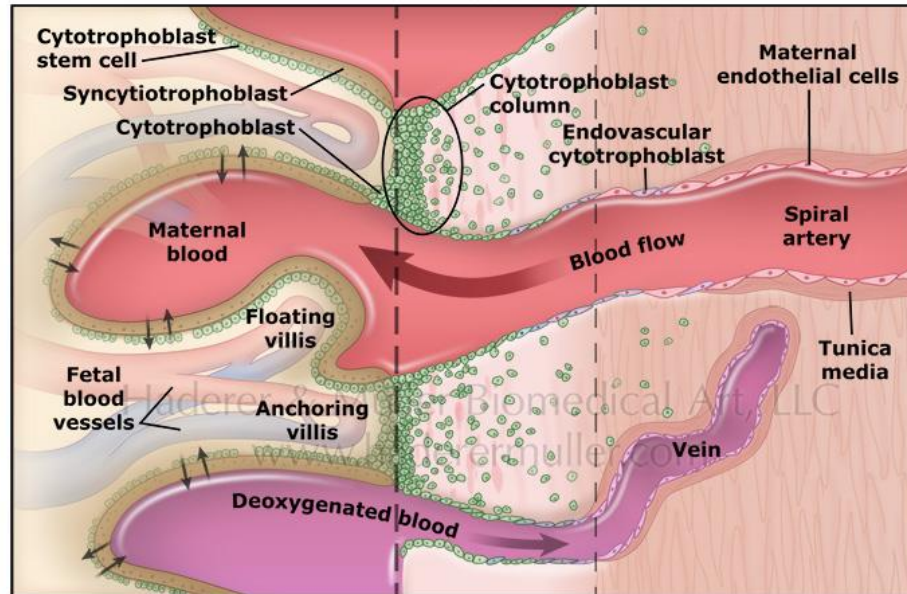
Normal



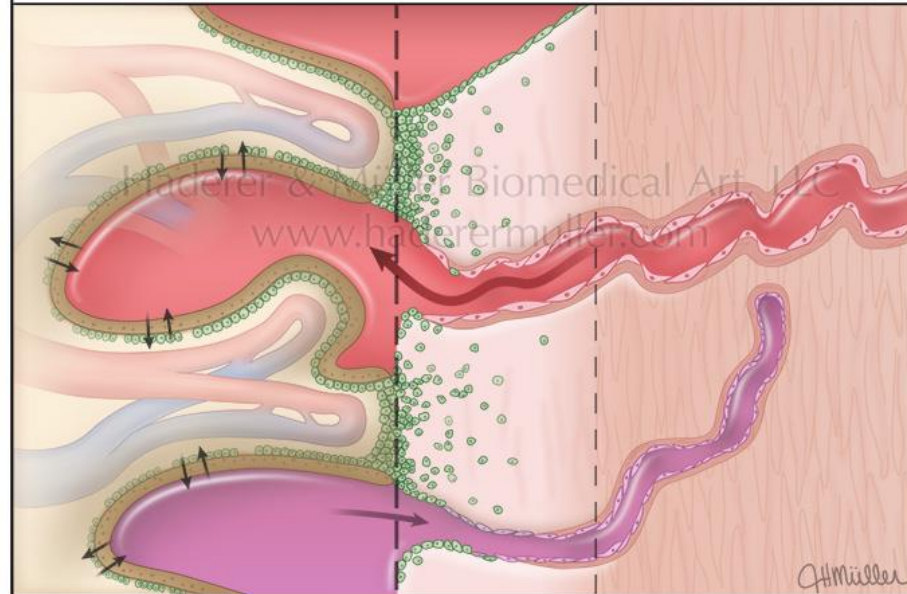
Preeclampsia



NORMAL



PREECLAMPSIA



Fetal
Placenta

Maternal
Decidua

Maternal
Myometrium

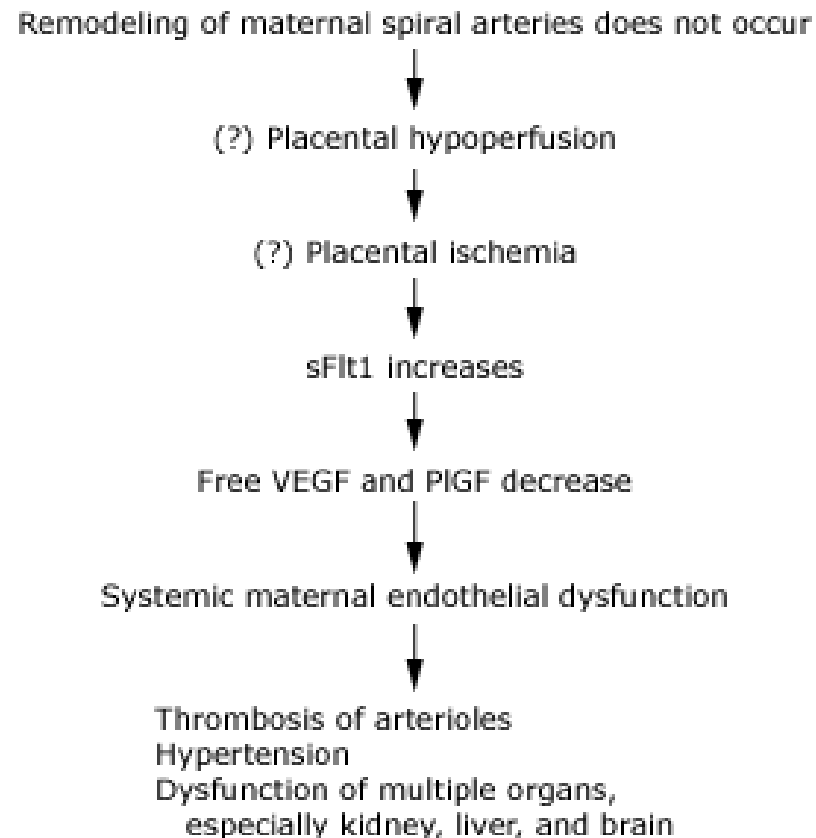
Physiopathologie (2)

- Diminution de la perfusion placentaire => **Hypoxie/ischémie placentaire**
- Relargage de **facteurs anti-angiogéniques** solubles dans la circulation maternelle
 - La **placentation normale** requière une **angiogenèse** importante ;
équilibre entre :
 - Facteurs **pro-angiogéniques** : VEGF, **PlGF** (placental growth factor)
 - Facteurs **anti-angiogéniques** : **sFlt1** (soluble fms like tyrosine kinase 1 = sVEGFR-1) -> antagoniste naturel du VEGF et PlGF
 - **PréE : déséquilibre entre sFlt1 ↗ et PlGF ↘**
 - ➔ **Climat anti-angiogénique**
 - **Stress oxydative, lésions endothéliales, augmentation de la sensibilité aux vasopresseurs (angiotensine II) – activation SRAA – HTA et rétention hydrosodée**
 - **Mesure du rapport sFlt1/PlGF**

Physiopathologie (3)

- **Dysfonction endothéliale systémique → manifestation cliniques :**
 - Altération du contrôle du tonus vasculaire -> **HTA**
 - Expression endothéliale anormale de facteurs procoagulant -> **coagulopathie**
 - Augmentation de la perméabilité vasculaire -> **œdème / protéinurie**
 - **Atteinte cérébrale, pulmonaire, hépatique, rénale**
 - Hypoperfusion placentaire -> **RCIU, infarctus placentaires, DPPNI, MFIU**

Hypothèse : Rôle sFlt1 dans la préE



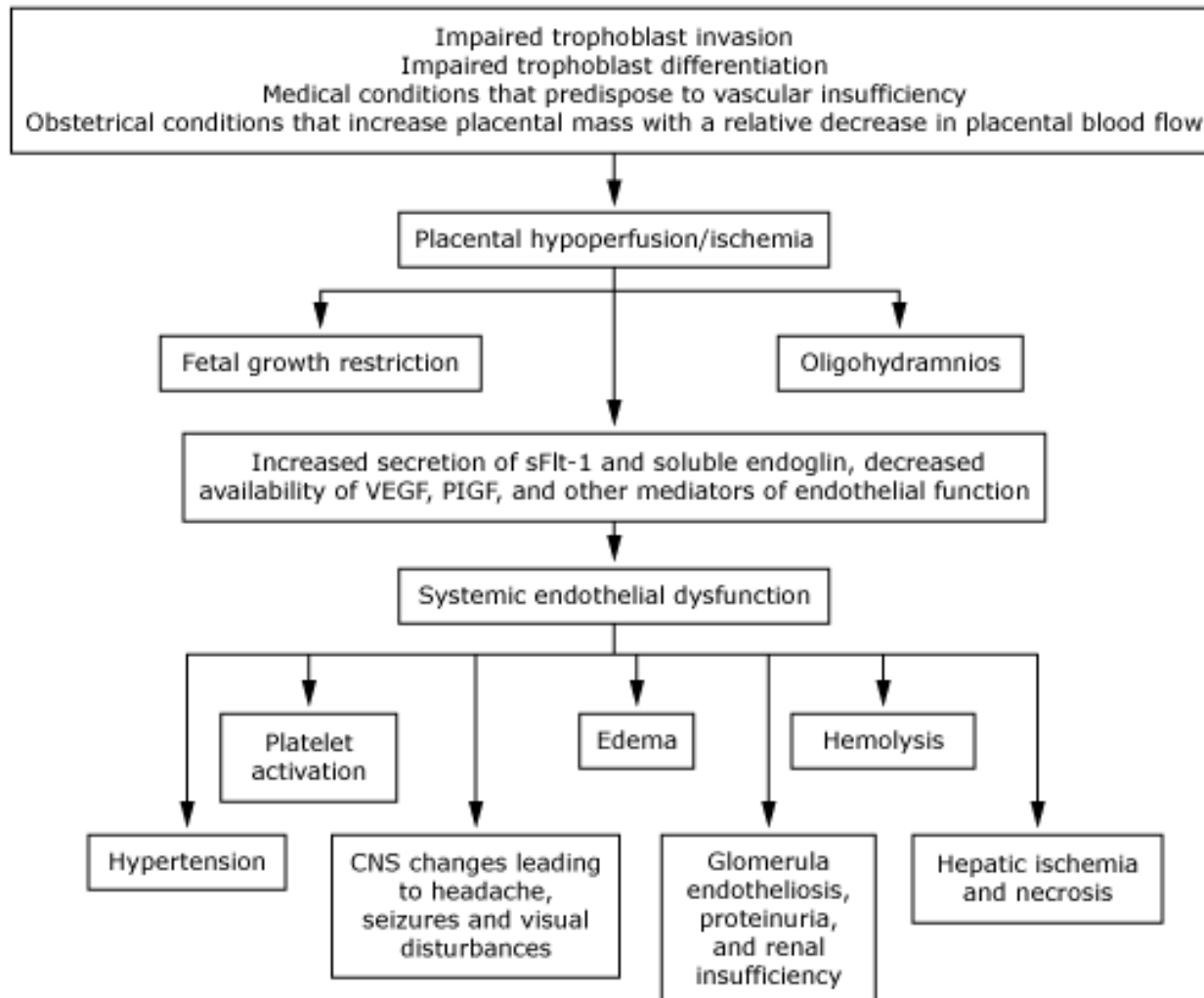
Physiopathologie (4)

- **/!\ conditions médicales pré-existantes associées à une insuffisance vasculaire :**
 - HTA, diabète, lupus, pathologies rénales, thrombophilies acquises ou héréditaires,...
- Augmentation de la **masse placentaire** : grossesses multiples, môle, diabète, hydrops
- Haute altitude (> 3100m)

Physiopathologie (5)

- Facteurs **immunologiques**
 - ATCD d'exposition au Ag paternels/foetaux ! Protecteur
 - **Nulliparité, primipaternité, long intervalle intergénésiqye, contraception « barrière », ICSI, don d'ovocyte (RRX2 ou 4)**
 - Anomalies immunologiques similaires au rejet d'organe
- Facteurs **génétiques**
 - Cf. famille STOX1 missense mutation 10q22 ; père issu de mère préE, excompagne etc
 - **Trisomie 13** et préE (chromosome 13 porteur du gène Sflt1)
 - Autre locus 12q pour HELLP
 - Contribution maternelle et paternelle

Pathogénèse de la préE



IV. Facteurs de risque (1):

- **ATCD personnel**
 - **de préE : RR 7,19** (IC₉₅ 5,85-8,83)
 - < sévérité et précocité
 - 25-65 % si **PréE sévère**
 - 5-7% si préE sans signe de sévérité
 - Si ATCD de grossesse normotensive : < 1%
 - de **RCIU, DPPNI, MFIU**
- **ATCD familiaux 1^{er} dg : RR 3,56** (IC₉₅ 2,54-4,99)
 - Probablement polygénique à pénétrance variable
 - **Thrombophilies** héréditaires
 - ! Contribution paternelle également

Facteurs de risque (2)

- **Nulliparité** : RR 2,91 (IC₉₅ 1,28-6,61)
 - Et **primipaternité**
 - < exposition limitée aux antigènes paternels ?
- **Âge maternel**
 - **≥ 40 ans**
 - Multipares : RR 1,96 (IC₉₅ 1,34 -2,87)
 - Primipares : RR 1,68 (IC₉₅ 1,23-2,29)
 - < 18 ans
- **Afrique noire** (>< asiatiques et hispaniques)
 - **Drépanocytose** (jusqu'à **30%** de préE chez les patientes homozygotes)

N.B. : le tabac diminue le risque de préE

Facteurs de risque (3)

- Pathologies pré-existantes :
 - **Diabète** prégestationnel : RR 3,56 (IC₉₅ 2,54-4,99)
 - **HTA** pré-existante ;
 - TA $\geq$ 130/80 à la première CPN : RR 1,38 à 2,37
 - PAD $\geq$ 100 : RR 3,2
 - PAD $\geq$ 110 : RR 5,2
 - **Ac antiphospholipides** : RR 9,72 (IC₉₅ 4,34-21,75)
 - **BMI > 26** : RR 2,47 (IC₉₅ 1,66 – 3,67); // BMI
 - **Pathologie rénale chronique**
 - selon le DFG et la présence ou non d'une HTA associée
 - 40-60% de préE pour les stades 3, 4, 5

Facteurs de risque (4)

- **Facteurs propres à la grossesse :**
 - **Grossesses multiples :**
 - Grossesse gémellaire : RR 2,93 (IC₉₅ 2,04-4,21)
 - Augmentation du risque // rang
 - Grossesse molaire
 - **Diabète gestationnel**
 - HTA gravidique
 - FIV (srtt ICSI) et **don d'ovocyte !**

V. Présentation clinique (1)

- Présentation **très variable** !
 - **Srtd nullipare** mais aussi multipare (ATCD, âge, BMI, comorbidité, nv géniteur, intervalle intérgénésique)
 - Le plus **souvent** > **34 SA** (90%) ; mais pfs dès 20-22 SA !
 - Généralement en CPN ou en urgence, pfs en per ou post partum
 - **Svt progression lente** mais pfs dégradation très rapide ou présentation inaugurale d'emblée catastrophique
 - Sévérité de l'**HTA** (pfs absente dans le HELLP!)
 - Présence ou non d'une **protéinurie**
 - **Symptômes de sévérité** nécessitant une **évaluation urgente** !
 - Céphalée persistante et/ou sévère
 - troubles visuels
 - Altération de l'état mental
 - D+ épigastrique ou hypochondre droit
 - Dyspnée, D+ rétrosternale

Présentation clinique (2)

- **HTA $\geq 140/90$**
 - Svt le **1^{er} signe**
 - mais **pfs absent** même quand pathologie sévère !
Cf. **HELLP**
 - augmentation progressive, svt après 37 SA
 - Pfs développement rapide et précoce < 34 SA (10%)
 - Rarement 20-22 SA

Présentation clinique (3)

- **D+ épigastrique :**
 - Symptôme cardinal de **sévérité** !
 - D+ sévère et constante, svt début nocturne, maximal en rétro-sternal bas et épigastre, irradiation possible vers l'hypochondre droit et/ou le dos
 - Pfs accompagnée de **N+** et **V+** (! D.D.)
 - À la palpation : foie sensible < étirement de la capsule de Glisson < saignement
 - **Rupture/hémorragie hépatique** = rare
 - à suspecter devant toute D+ abdominale du quadrant supérieur droit brutale et une hypotension
 - Pancréatite aigue = complication rare

Présentation clinique (4)

- **Céphalée :**
 - Symptôme cardinal de **sévérité** !
 - Peut-être temporale, frontale, occipitale ou diffuse
 - **Persistante** malgré l'administration d'analgésiques classiques
 - De plus en plus **sévère**, « la pire de ma vie ... »
 - Mécanisme mal expliqué ;
 - < œdème cérébral ; anomalies ischémiques/hémorragiques
 - < dysfonction endothéliale généralisée
 - PRES (Posterior LeukoEncéphalopathy Syndrome)

Présentation clinique (5)

- **Symptômes visuels**
 - Symptôme cardinal de **sévérité** !
 - < spasmes de l'artère de la rétine / < PRES
 - Vision floue, flash lumineux , scotome, diplopie, amaurose fugace
 - **! Séquelles chroniques si occlusion de la veine ou artère centrale de la rétine, décollement de la rétine, lésion du nerf optique...**

Présentation clinique (6)

- **Hyper-réflexie** généralisée, clonus
- **Œdèmes périphériques**
 - OMI et OMS et visage
 - Apparition **soudaine** et **prise de poids rapide**
 - < dysfonction endothéliale et augmentation de la perméabilité capillaire / < protéinurie et diminution de la pression oncotique
 - ➔ création d'une 3^{ème} espace

Présentation clinique (7)

- **Œdème pulmonaire**
 - Critère de **sévérité** !
 - **Dyspnée, D+ thoracique, SaO₂ < 93%**
 - < HTA, augmentation de la perméabilité capillaire et diminution de la pression oncotique mais aussi < décompensation cardiaque gauche ou < **iatrogénique** par surcharge liquidienne ; MgSO₄
 - ! En post partum
 - Associé à **morbidity et mortalité maternelle**

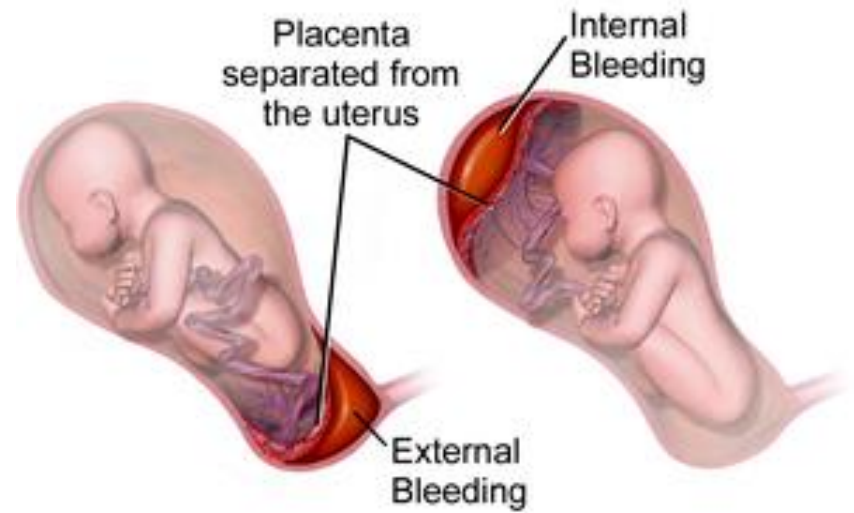
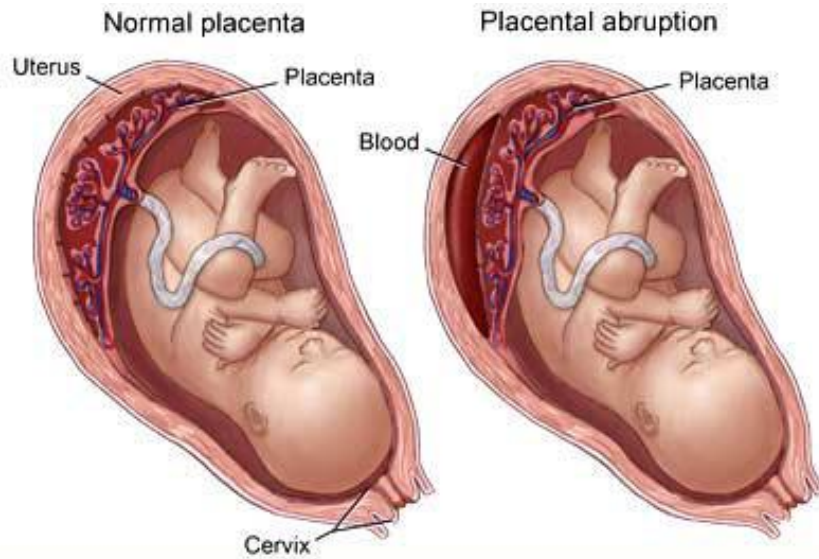
Présentation clinique (8)

- **Oligurie**
 - < 500 mL/24h (20-30 mL/h)
 - en cas de **pathologie sévère avec atteinte rénale** (mais n'est plus un critère de sévérité ; seule la créatinine est prise en compte)
 - Pfs polyurie < diabète insipide transitoire < diminution de la dégradation de la vasopressinase < dysfonction hépatique
- **AVC** (svt hémorragique < pic hypertensif)
 - **Complication la plus sévère, peut conduire à la mort, séquelles chroniques**
 - 36% des AVC pdt la grossesse < PréE
 - Srtt si **HTA sévère persistante et céphalée intense et/ou éclampsie**

Présentation clinique (9)

- **Abrupto Placentae** : décollement prématuré d'un placenta normalement inséré (**DPPNI**)
 - <1% sans critère de sévérité ; > 3% si préE sévère
 - D+ abdo, utérus de bois, contracture, douloureux à la palpation, sang noir (ou rouge) ou sg occulte (HRP! Utérus de Couvelaire), diminution ou absence de MF, anomalie du RCF, MFIU
 - Risque de **CIVD**

DPPNI / HRP



Présentation clinique (10)

- **Eclampsie :**
 - Crise convulsive tonico-clonique chez une femme enceinte
 - Incidence :
 - **PréE sans signe de sévérité : 1/400**
 - **PréE Sévère : 1/50**
 - Histologie : hémorragie, pétéchiés, œdème, vasculopathie, dommages ischémiques, micro-infarctus, nécrose fibrinoïde
 - Imagerie : PRES

Présentations atypiques (11)

- **< 20 SA**
 - Généralement associé à une grossesse molaire (môle partielle ou totale)
 - D.D. ?
 - Indication **d'ITG**
- PréE sévère **sans HTA ou HTA minime** : 15% des **HELLP**
- **HTA isolée** : HTA gravidique
 - À suivre de très près car **15-20% de préE**
- Protéinurie isolée :
 - pourrait-être une manifestation précoce
- Apparition ou aggravation > 48h **Post Partum (PP)** :
 - Peut survenir **jusqu'à 6 semaines PP**
 - Exclure une rétention placentaire
 - D.D. ?

Au niveau biologique (1)

- **Protéinurie $\geq 1+$ (30mg/dL) confirmée par**
 - **Rapport protéine/créatinine $\geq 0,3$**
 - Et/ou **protéinurie de 24h $> 0,3$ g de protéine**
 - augmente généralement avec l'aggravation de la pathologie
 - $<$ atteinte de la barrière de filtration glomérulaire (taille et charge) et hypofiltration – podocyturie

Au niveau biologique (2)

- En cas de pathologie **sévère** :
 - **Hypoplaquettose** < 100.000/ μ L
 - **Hémolyse** : Schisocytes, Helmet cells, augmentation de la bilirubine indirecte et des LDH
N.B. svt associée à **hémococoncentration** => Htcr N
 - **Troubles de la coagulation** : Ptt, aPTT et Fibrinogène
 - En cas de DPPNI, hémorragie, dysfonction hépatique sévère
 - **Dysfonction hépatique** : GOT et GPT (2x la N) et LDH
 - < diminution du flux sanguin hépatique
 - => ischémie et hémorragie péri-portale
 - **Insuffisance rénale** : $\nearrow$ créatinine sérique > 1,1 mg/dL (ouX2)
 - La préE est la cause la plus fréquente d'IRA pdt la G
N.B. : Augmentation physiologique du DFG pdt la grossesse et diminution de la créatininémie +/- 0,4 mg/dL

N.B. : Hyperuricémie fréquente < diminution du DFG, n'est pas prédicteur du risque de complications

Imagerie fœtale (1)

- **Échographie fœtale**

- Srtt en cas de **préE précoce** :

- **RCIU** < diminution de la perfusion utéro-placentaire
 - associé à un **oligamnios** < redistribution du flux sang vers les organes nobles et diminution de la perfusion rénale
 - **Diminution des MF** < mécanisme d'épargne

- ➔ **Mauvais profil biophysique** = Score de Manning

- Rechercher un **décollement placentaire / HRP**

- Rarement visible à l'échographie, plutôt diagnostic clinique

- Anatomie généralement normale (association avec anomalie cardiaque)

- Syndrome Miroir :

- hydrops fœtal, qu'elle qu'en soit l'origine
 - Résolution de la pathologie si résolution de l'hydrops

Profil biophysique ou score de Manning

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

Imagerie foetale (2)

- **Dopplers**

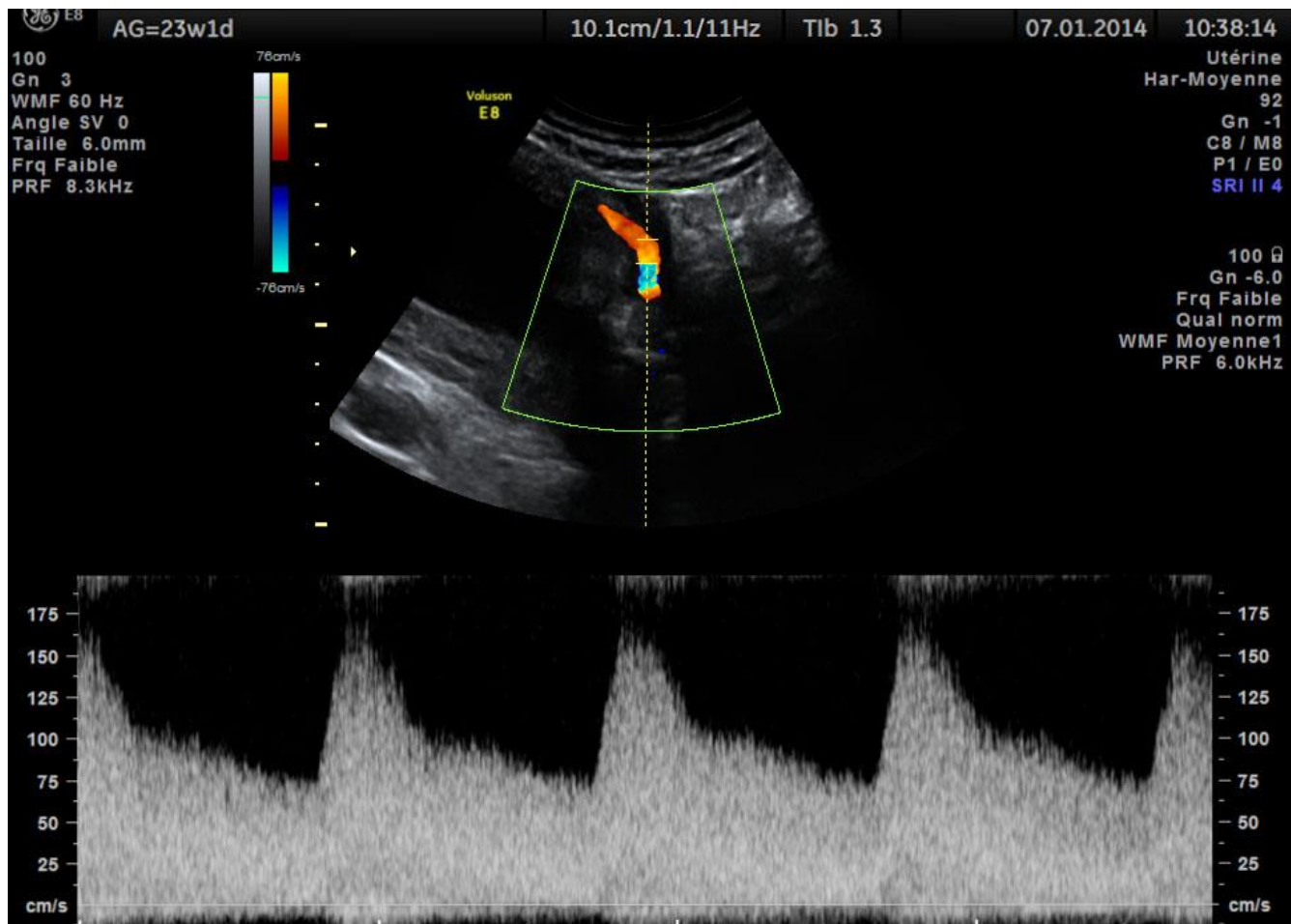
- **A. utérines :**

- **augmentation de l'index de pulsatilité**
 - **persistance du Notch**
 - Utilisé aussi en dépistage des patientes à risque au T2

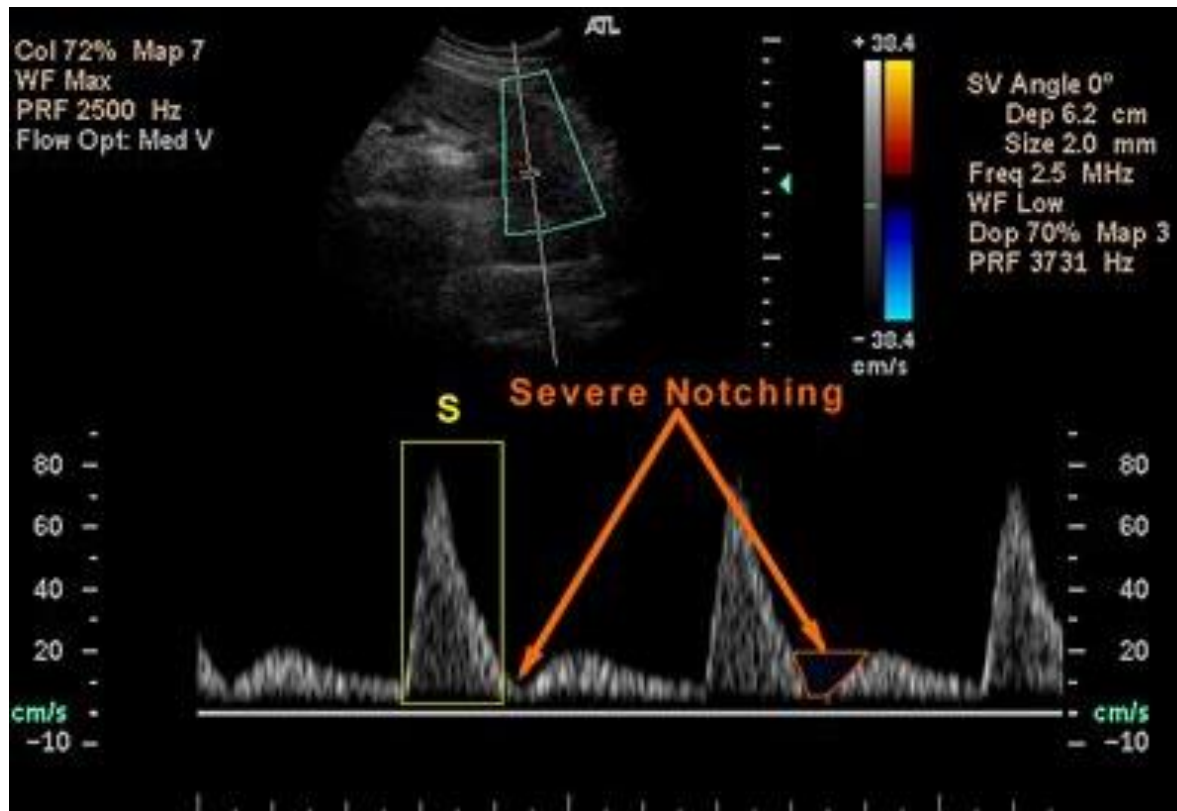
- **A. ombilicale :**

- **Augmentation de l'index de résistance**
 - **Diastole nulle ou « reverse flow »**
 - Associé à un mauvais outcome périnatal

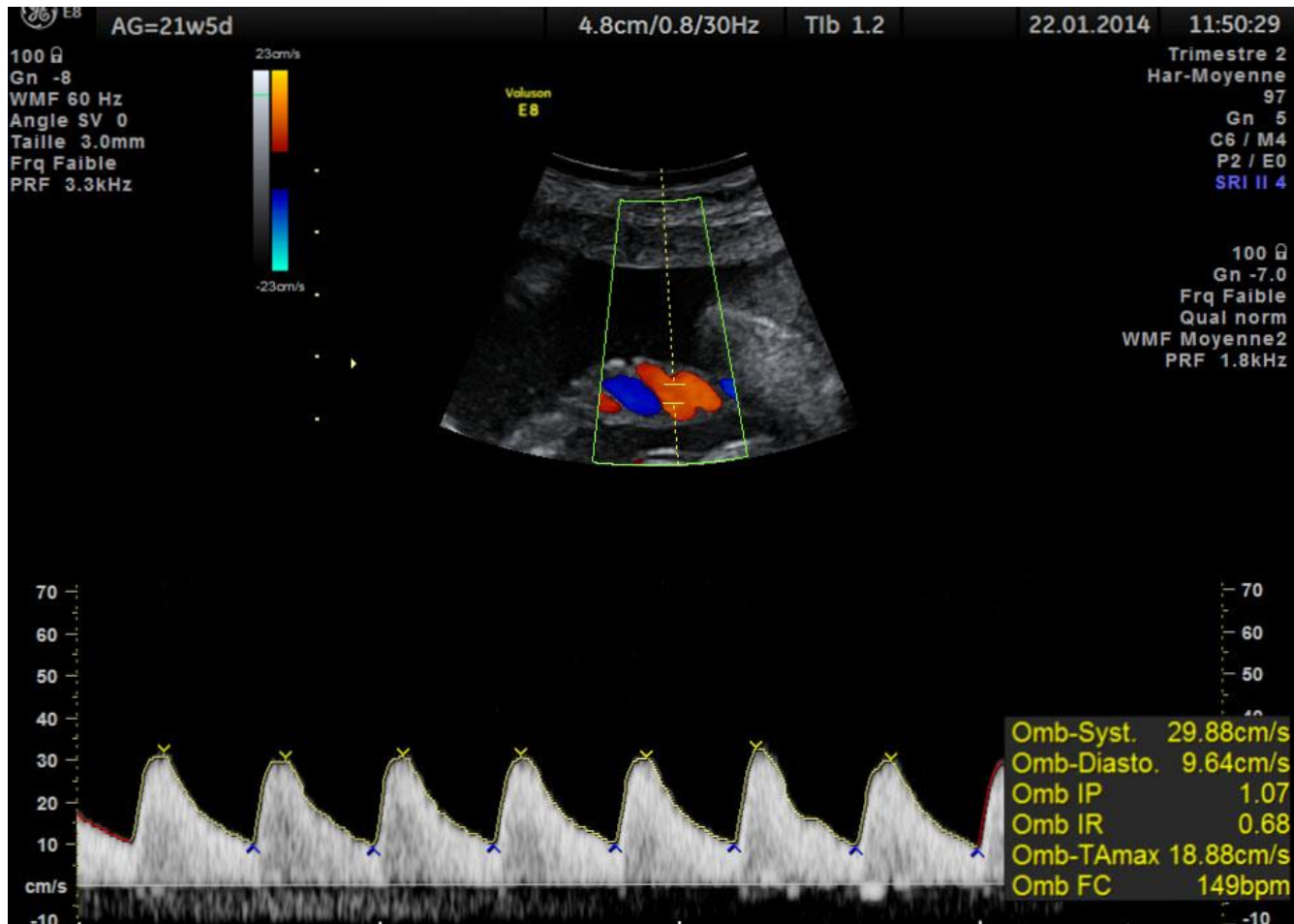
Doppler a. utérine normal



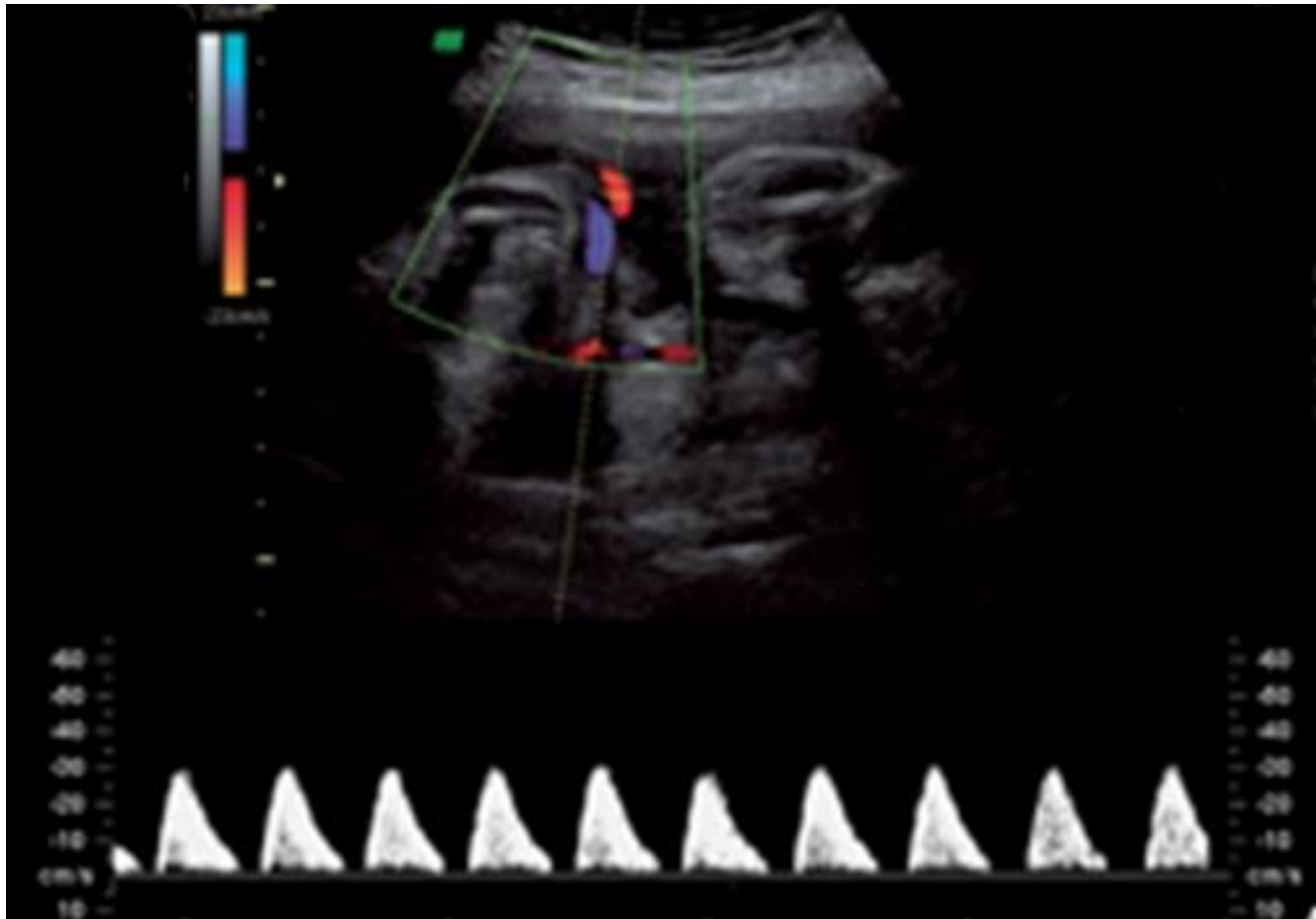
Notch a. utérine



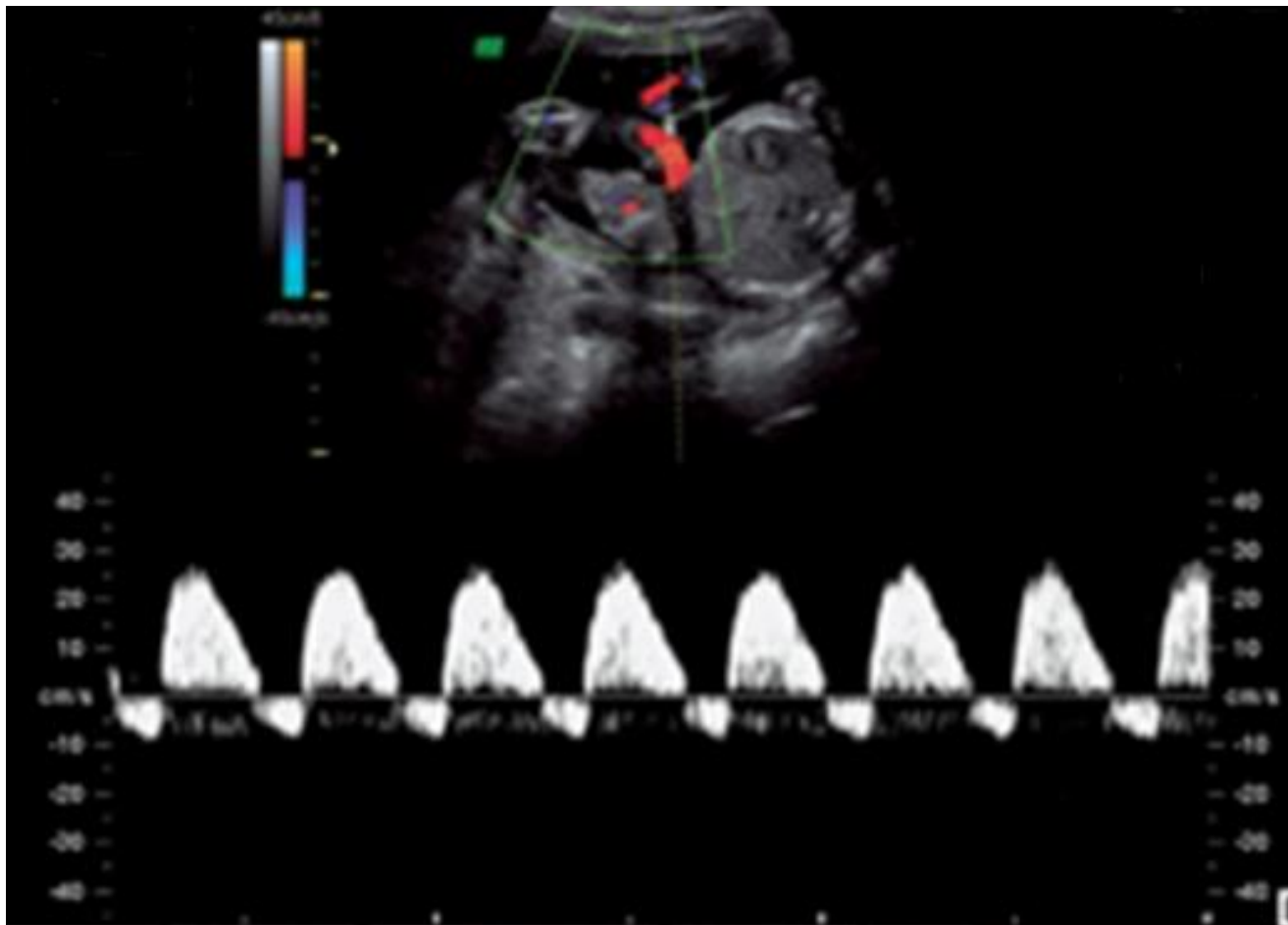
Doppler a. ombilical N



DO : diastole nulle



DO : Reverse flow



Evaluation diagnostique

- **Evaluation clinique de la patiente :**
 - Paramètres maternels : **TA** , FC, SaO₂, RR et stabilisation le cas échéant
 - Examen clinique : conjonctives, auscultation pulmonaire, palpation abdominale et utérine, godet, ROT
- **Evaluation du bien être fœtal :**
 - monitoring (+ dynamap)
 - Écho/dopplers : EPF, présentation, profil biophysique, placenta, DO et DU (+Doppler cérébral et Ductus veineux)
- **Conditions obstétricales :**
 - Revoir les ATCD (Cs, autres), score de Bishop
- **Évaluation de la protéinurie (si tige +)**
 - **Rapport protéine/créatinine urinaire**
 - (et/ou protéinurie de 24h)
- **Biol complète :**
 - Hb, Htc, PLT, haptoglobine, schyzocytes, créatinine, (acide urique), GOT, GPT, LDH, bili totale et indirecte, pTT, aPTT et fibrinogène
 - **Rapport sFlt-1/PIGF**

VI. Diagnostics différentiels

- HTA pré-existante
 - HTA isolée sans protéinurie ni signes de sévérité
- Pré-éclampsie surajoutée
 - Protéinurie ou signes de sévérité
 - Aggravation significative de l'HTA (si protéinurie pré-existante)
- Exacerbation d'une pathologie rénale pré-existante
- Syndrome antiphospholipide
- Acute fatty liver of pregnancy
 - Anorexie, N+, V+, subpyrexie
 - Dysfonction hépatique et rénale plus sévère,
 - hypoglycémie, CIVD
- PTT – SHU
- Exacerbation d'un lupus
 - Hypocomplementémie
 - Anticorps antiDNA
- Syndrome Miroir ou « Ballantyne »
 - Résolution lors de la résolution de l'hydrops foetal

Diagnostics différentiels

Frequency of various signs and symptoms among imitators of preeclampsia-eclampsia

Signs and symptoms	HELLP syndrome, percent	AFLP, percent	TTP, percent	HUS, percent	Exacerbation of SLE, percent
Hypertension	85	50	20 to 75	80 to 90	80 with APA, nephritis
Proteinuria	90 to 95	30 to 50	With hematuria	80 to 90	100 with nephritis
Fever	Absent	25 to 32	20 to 50	NR	Common during flare
Jaundice	5 to 10	40 to 90	Rare	Rare	Absent
Nausea and vomiting	40	50 to 80	Common	Common	Only with APA
Abdominal pain	60 to 80	35 to 50	Common	Common	Only with APA
Central nervous system	40 to 60	30 to 40	60 to 70	NR	50 with APA

Diagnostics différentiels

Frequency and severity of laboratory findings among imitators of preeclampsia-eclampsia

Laboratory findings	HELLP syndrome	AFLP	TTP	HUS	Exacerbation of SLE
Thrombocytopenia (less than 100,000/mm ³)	More than 20,000	More than 50,000	20,000 or less	More than 20,000	More than 20,000
Hemolysis (%)	50 to 100	15 to 20	100	100	14 to 23 with APA
Anemia (%)	Less than 50	Absent	100	100	14 to 23 with APA
DIC (%)	Less than 20	50 to 100	Rare	Rare	Rare
Hypoglycemia (%)	Absent	50 to 100	Absent	Absent	Absent
VW factor multimers (%)	Absent	Absent	80 to 90	80	Less than 10
ADAMTS13 less than 5% (%)	Absent	Absent	33 to 100	Rare	Rare
Impaired renal function (%)	50	90 to 100	30	100	40 to 80
LDH (international units/L)	600 or more	Variable	More than 1000	More than 1000	With APA
Elevated ammonia (%)	Rare	50	Absent	Absent	Absent
Elevated bilirubin (%)	50 to 60	100	100	NA	Less than 10
Elevated transaminases (%)	100	100	Usually mild*	Usually mild*	With APA

VII. Prise en charge

- **Stabilisation** de la patiente : Traitement symptomatique et préventif
 - **Traitement de l'HTA**
 - **Prévention des crises**
 - **Maturation fœtale > 34 SA**
- **Traitement définitif curatif : accouchement**
 - **Timing et voie d'accouchement** selon :
 - La **sévérité** et de l'évolution de la pathologie
 - L'**âge gestationnel**
 - Les conditions maternelles et fœtales

PEC PréE sévère (1)

- **Indication d'accouchement !**
 - Réduit le risque d'hémorragie cérébrale, de rupture hépatique, d'insuffisance rénale, d'œdème pulmonaire, d'éclampsie, hémorragie < thrombopénie, de décollement placentaire ...
- Approche **conservatrice** dans des cas sélectionnés afin de permettre au moins la **maturation fœtale** (48h) :
 - **Prématurité (24-34 SA), mère et fœtus stable**
 - **Hospitalisation au MIC avec surveillance étroite** (paramètres maternels, monitoring fœtal, biol toutes les 6h)
 - CI : fœtus non viable (< 24 SA ; envisager ITG) , > 34 SA, mère ou fœtus instable
- **Critères d'extraction immédiate :**
 - **ARCF : tracé pathologique**
 - **HRP et enfant vivant**
 - **HTA incontrôlable malgré un traitement maximal**
 - **Eclampsie (après stabilisation)**
 - **OAP réfractaire**

PEC PréE Sévère (2)

- **CI à une attitude attentiste > 48h :**
 - HTA sévère non contrôlée
 - IR d'apparition brutale ou en majoration
 - Dysfonction hépatique sévère et/ou hématome sous capsulaire
 - Trouble de la coagulation non amélioré par la thérapeutique
 - Apparition d'un HRP
 - Reverse flow au doppler ombilical ou du ductus venosus
 - Arrêt de croissance fœtale après 32 SA, Anamnios
 - Mise en travail spontanée

PEC PréE sévère (3)

- < 24 SA
 - Hospitalisation
 - Traitement de l'HTA si sévère et MgSO₄
 - **IMG** à discuter
- 24-34 SA
 - Hospitalisation MIC (**TIU**)
 - Traitement de l'HTA si sévère, MgSO₄ et **Corticoïdes**
 - **Si possible, extraction fœtale après 48h ou expectative armée**
 - Voie basse à discuter selon AG, état et présentation fœtale, bischop...
- > 34 SA
 - Hospitalisation
 - Traitement de l'HTA si sévère et MgSO₄
 - **Extraction fœtale** (voie basse à priori)

PEC PréE sévère (4)

- Cas particulier : **HELLP**
 - Hospitalisation MIC
 - Traitement de l'HTA si sévère, MgSO₄ et Maturation fœtale
 - **Extraction fœtale après 48h** même si amélioration temporaire des valeurs biologiques
 - **Transfusion de PLT si < 20.000**
 - objectif : 40 à 50.000 pour permettre la césarienne
 - Voie basse autorisée > 32 SA si conditions médicales et obstétricales réunies

PEC Eclampsie

- **MgSO₄** > diazepam tant dans le traitement de la crise que en prévention des récives
- Stabilisation de l'HTA
- Corticoïdes (si < 34 SA) mais ne pas différer l'accouchement
- **Extraction fœtale après stabilisation rapide** de l'éclampsie et de l'HTA sévère
- **Voie basse autorisée** si stabilisation acquise, conditions obstétricales remplies (dont bischop favorable), pas de CI fœtale (> 32 SA) et à condition d'être dans un délai de **maximum 24h**

PEC Pré-E sans critères de sévérité

- **À terme (> 37 SA) : accouchement**
 - Diminue de 30% les risque d'HTA sévère, éclampsie, HELLP, OAP, TVP/EP, DPPNI ; Diminue le taux de Cs ; Diminution des coût (11%)
 - Même si col défavorable, maturation possible
- **Pré-terme : balance risques/bénéfices**
 - **< 34 SA : approche conservatrice + maturation**
 - **34-36 SA 6/7 : approche conservatrice raisonnable** avec patiente bien informée et suivie

Balance risques/ bénéfices en cas de PrE sans signe de gravité

Induction à 34 SA	Induction à 37 SA
• ↗ des admissions au NIC • ↗ détresse respiratoire • Petite ↗ de la mortalité néonatale	• HTA sévère : 10-15% • Eclampsie : 0,2% • HELLP : 1-2% • DPPNI : 0,5-2% • MFIU 0,2%

Approche conservatrice (1) :

Surveillance maternelle

- **Hospitalisation** pour bilan initial et évaluer progressivité
 - Suivi **ambulatoire** (ts les 1 à 3j) possible d'emblée ou après hospitalisation si patiente **stable, fiable et sans signe de sévérité**
- **Éducation** de la patiente : **symptômes, MF**
- **Repos** relatif
 - pour diminuer TA mais augmentation du risque thromboembolique
 - **DLG** pour améliorer la perfusion utéro-placentaire
- **Suivi TA : min 2x/sem**
- **Suivi biologique : min 1x/sem**
 - PLT créat GOT GPT (Htcr, bili, LDH, schisocytes, Helmet cells)
- Pas nécessaire de refaire protéinurie à partir du moment où elle est positive ($> 300 \text{ mg}/24\text{h}$ ou PCR $> 0,3 \text{ mg/dL}$)
 - Cf. la sévérité de la protéinurie n'est plus un critère de PréE sévère
 - Seule la créatinine est utilisée pour monitorer la fonction rénale

Approche conservatrice (2):

Surveillance fœtale

- Suivi de la **croissance fœtale** :
 - **EPF** et **LA** (toutes les 2-3 semaines si normal)
 - si RCIU : signe d'insuffisance utéro-placentaire sévère
- **Bien être fœtal** :
 - **MF**
 - **Monitoring** (RCF, MF, toco) **2 à 3 x/sem**
 - Et/Ou **profil biophysique** (tonus, MF, MR, LA) 2x/sem
 - **Doppler ombilical** si RCIU suspecté 1 à 2x/sem

Traitements (1)

- **Seul traitement curatif : accouchement !**
- **Traitements symptomatiques :**
 - **Antihypertenseurs**
 - **MgSO₄** : traitement de la crise d'éclampsie
- **Traitements préventifs :**
 - **MgSO₄** :
 - Neuroprotection maternelle (prévention des crises et récurrences)
 - et fœtale (en cas de prématurité)
 - **Corticoïdes** :
 - prévention des complications néonatales liées à la prématurité

Traitements (2):

Les antihypertenseurs

- **Indication formelle de traitement : HTA sévère**
 - PAs ≥ 160 mmHg et/ou PAd ≥ 110 mmHg
- Objectifs :
 - PAs entre 130 et 150 mmHg / PAd entre 80 et 100 mmHg
 - **Éviter chute trop brutale de la tension, malaise maternel et risque d'hypoperfusion placentaire avec bradycardie/souffrance fœtale**
- Traitements :
 - HTA légère (PAs ≥ 140 mmHg ou PAd ≥ 90 mmHg) : non traitée
 - **HTA modérée** (PAs ≥ 150 mmHg ou PAd ≥ 100 mmHg) :
 1. α -methyl dopa (**Aldomet**®) 250 mg, de 0.5 à 3 grammes/j
ou clonidine (Catapressan®) 0,15mg 1 à 3 cp/j
 2. Nifedipine (**Adalat**®) 30 mg 1 à 3x/jour
 3. Labetalol (**Trandate**®) de 100 à 1200 mg en 2 à 3x/jour
 - **HTA sévère** (PAs ≥ 160 mmHg ou PAd ≥ 110 mmHg) :
 1. Nicardipine (**Rydène**®) IV : 0.5mg en IV lente (15') puis 2 à 4 mg heure
 2. Labetalol (**Trandate**®) IV : premier bolus de 20 mg en 10 min puis 5 à 20 mg/h
 3. Clonidine (Catapressan®) IV : 15-40 μ g/heure

Traitements (3) :

Sulfate de Magnésium

– Neuroprotecteur :

- Pour la **mère** (si signes de sévérité) : **prévention et traitement des crises**
- Pour le **foetus** prématuré (< 32 SA) : prévention hémorragie cérébrale

– CI : **myasthénie grave ; Prudence** en cas **d'OAP et IR**

– ES :

- en cas d'infusion rapide : flush, sueurs, chaleur (< vasodilatation périphérique) et hypotension
- N+, V+, céphalée, faiblesse musculaire, troubles visuels, palpitations
- dyspnée et D+ thoracique < OAP

– Posologie (recommandations du GGOLFB) :

- **Dose de charge : 4 gr en IV sur 30 minutes**
- **Dose d'entretien : 1 à 2 gr/heure jusqu'à 48h après l'accouchement**
 - À adapter selon la **fonction rénale**
 - » 1g/h si créatinine entre 1,2 et 2,5 mg/dL
 - » Pas de dose d'entretien si créatinine > 2,5mg/dL
- **Si nouvelle crise : 2 à 4 grammes IV en 5 minutes**

Traitements (4) :

MgSO₄

- **Surveillance** horaire jusqu'à stabilisation de la magnésémie puis toutes les 4h :
 - TA, RC, **RR** (N >12/min), SaO₂
 - présence du **réflexe rotulien** (absence = 1^{er} signe d'hyperMg)
 - diurèse
 - niveau de conscience
- Zone thérapeutique de la magnésémie : 1,6-2,8 mmol/L
N.B. : recommandations internationales :
 - **Surveillance de la magnésémie (toutes les 6h)**
 - Uniquement en cas d'**IR** (créat >1,2) , **crise d'éclampsie sous MgSO₄, signes de toxicité**
- **Toxicité : rare si fonction rénale N ; // [Mg²⁺] sérique**
 - 3,5-5 mmol/L : perte des ROT
 - 5-6,5 mmol/L : paralysie respiratoire
 - > 7,5 mmol/L : altération de la conduction cardiaque
 - > 25 mmol/L : arrêt cardiaque
- En cas de surdosage : Antidote = **Gluconate calcique** (1g en IV sur 10 minutes)

Traitements (5) :

MgSO₄

- Effets au niveau foetal :
 - **Traverse librement la barrière foeto-placentaire**
 - [Mg]cordon = [Mg] sg maternel
 - **→ diminution de la ligne de base du RCF et diminution de la variabilité au CTG**
- Interactions :
 - **Antagonistes calciques** : blocage neuro-musculaire et hypotension (risque minime)
 - **Opioides** : risque de dépression cardio-respiratoire

Traitement (4) :

Corticoïdes

- **Maturation pulmonaire fœtale :**
 - < 34 (37-39) SA
 - Corticoïdes
 - Bethametasone (Celestone®)
 - 12 mg IM 2x à 24h d'intervalle
 - Dexamethasone (Aacidexam®)
 - 6 mg IM 4x à 12h d'intervalle

PEC de l'hypoplaquettose

- Risque de saignement
 - si $< \text{à } 100.000/\mu\text{L}$
 - Augmentation substantielle si $< \text{à } 50.000/\mu\text{L}$
- **Transfusion**
 - si **PLT $< 20.000/\mu\text{L}$**
 - **ou $< \text{à } 50.000/\mu\text{L}$ et saignement actif**
- **/!\ Si :**
 - **chute rapide des PLT,**
 - **usage récent d'aspirine,**
 - **DPPNI, HTA sévère**
- Anesthésie :
 - PLT $> \text{à } 70\text{-}80.000$ pour péridurale (risque d'hématome)
 - PLT $> \text{à } 50.000$ pour rachi-anesthésie

En Résumé :

Sulfate de mg / antihypertenseur/Corticoïdes
Biologie: monito fœtale et maternel/ échographie

Eclampsie
ARDS
CIVD
HTA non contrôlable
Grossesse ≥ 34 sem
Fœtus non viable/mort
Fœtus compromis
DPPNI

Accouchement dès
situation stabilisée

RPPE - en travail
Symptômes persistants (céphalée, douleur
épigastrique ...)
Hellp- insuf rénale (créat > 1.1)
Oligamnios $< 2\text{cm}$)-RCIU $< p5$ - reversed flow DO

Accouchement après
48 hr de corticoïdes
(si < 34 sem)

Surveillance journalière proche d'une USI (biol
monito paramètres bilan in out etc)
Antihypertenseur per os

PEC Per Partum

- **Voie d'accouchement : selon les indications obstétricales standards**
 - Maturation cervicale possible si col défavorable
 - Cs d'emblée si PréE sévère < **32 SA** et col défavorable, srtt si RCIU associé et Doppler patho
- **Monitoring maternel et fœtal continu**
 - Monitoring invasif (cathéter artériel ou voie centrale) si pathologie cardiaque sévère, IR sévère, oligurie sévère, HTA réfractaire ou œdème pulmonaire
- **Perfusion et Bilan in/out**
 - Cf. risque d'OAP et 3^{ème} espace – tolérance oligurie
 - Sérum physiologique ou mixte 80 mL/h
- **Analgésie :**
 - < hypoplaquettose
 - Risque d'hypotension (pré-hydratation adéquate)

Analgésie

- **Péridurale**
 - Si **PLT > 70-80.000**
 - Risque d'hypoTA et d'hématome
 - **Rachi-anesthésie**
 - Si **PLT > 50.000**
 - Risque d'hypotension artérielle
 - **Anesthésie générale**
 - **Intubation difficile** > œdème
 - Pic hypertensif transitoire puis hypotension
- Anesthésiste expérimenté

PEC Post Partum

- USI, MIC ou maternité (à discuter avec l'anesthésiste - réanimateur)
- Poursuite du traitement par **MgSO₄ pendant 48h** (avec surveillance paramètres)
- **Surveillance TA** et adaptation du traitement anti-hypertenseur :
 - **min 72 heures en hospitalier**
 - Puis 7 à 10 jours à domicile (rôle du médecin traitant)
 - **cibles tensionnelles : 140/90mmHg**
- **Bilan sanguin J1** à répéter si l'évolution défavorable ou jusqu'à normalisation
- Surveillance de la **diurèse**
 - **débâcle urinaire(> 4L/jour) : meilleur indicateur clinique de résolution de la pathologie**
- **Bas de contention**
 - **thromboprophylaxie** si PréE sévère, Cs et FR thrombophiliques
- ! MgSO₄ et opioïdes ; AINS et IR ; Paracétamol et dysfonction hépatique
- Poursuivre le dépistage de formes sévères de pré-éclampsie d'apparition inaugurale dans le postpartum

Bilan à distance

- Après 3 mois :
 - **Contrôle cardiologique**
 - **Et néphrologique**
- Envisager **bilan de thrombophilie**
 - si préE sévère précoce
 - Ou autres FR
- Envisager **diagnostique alternatif** si persistance d'anomalie > 3-6 mois après l'accouchement

VIII. Pronostic (1)

- Grossesse suivante :
 - **Récurrence** : variable selon AG et sévérité
 - 16% de préE
 - **PréE sévère précoce** : 25-65%
 - PréE sans signe de sévérité : 5-7%
 - ATCD de grossesse normotensive : < 1%
 - 20% HTA gravidique
 - Risque augmenté de complications obstétricales associées : **RCIU, AP, DPPNI, MFIU**
 - Prévention : **aspirine**

Pronostic (2)

- Risques maternels à long terme :
 - HTA et pathologies cardio-vasculaires, diabète, IR
→ ATCD de préE = FR cardiovasculaire
 - < Même FR, pathologie préexistante
 - aggravation de la pathologie pré-existante < PréE
 - Prévention par **mesures hygiéno-diététiques**

Deaths from cardiovascular causes

Population	Relative hazard rate (95% CI)
Nonpreeclamptic, term delivery	1
Nonpreeclamptic, preterm delivery	2.95 (2.12-4.11)
Preeclamptic, term delivery	1.65 (1.01-2.70)
Preeclamptic, preterm delivery	8.12 (4.31-15.33)

Data from: Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001; 323:1213.

IX. Dépistage et Prévention (1)

- **Toute patiente enceinte est à risque et doit être dépistée**
- **Évaluation des FR à la 1^{ère} CPN**
 - Critères United States Preventive Services Task Force (**USPSTF**), approuvés par l'**ACOG**
 - **Pour les patientes à haut risque :**
 - **Aspirine** / rarement HBPM
 - **Surveillance rapprochée**
 - **Éducation des patientes**
 - Signes et symptômes, MF
 - Pertes de poids en pré-conceptionnel, éviter prise de poids trop importante durant la grossesse
 - AG et valeur basale TA, protéinurie, PLT, créat, GOT, GPT

Critères de l'USPFSTF

- **Haut risque :**
 - ATCD perso de PrÉE (surtout si sévère et précoce)
 - Grossesses multiples
 - HTA chronique
 - Diabète de type 1 ou 2
 - Pathologie rénale
 - Maladie auto-immune (Syndrome antiphospholipide ; lupus érythémateux disséminé)
 - **Aspirine d'emblée**
 - **Risque modéré :**
 - Nullipare
 - Obésité (BMI >30)
 - ATCD fam de prÉE (mère, sœur)
 - Âge > 35 ans
 - Caractéristiques socio-démographiques (afro-américaines ; niveau socio-économique bas)
 - Patiente elle-même RCIU
 - ATCD RCIU, DPPNI, MFIU, FCR
 - intervalle intergénérisique > 10 ans
- /!\ Si plusieurs FR modérés → considérer comme haut risque**

Antiagrégant/anticoagulant

- **Prévention par aspirine** pour les patientes à **HR** :
 - (60-100 ?) **150** mg/j à
 - commencer **avant 16 SA** idéalement 12-13 SA (plus tôt ?)
 - Risque de saignement vaginal mineur et de gastroschisis pdt T1
 - stop 5 à 10j avant DET
 - **Diminution de 10 à 20 %** du risque de **préE, RCIU et AP**
 - **Pas d'intérêt pour prévenir la progression** de la pathologie
 - Ne pas initier si préE déjà présente
 - Stop chez les patientes à haut risque si préE avérée
 - ! Risque hémorragique
- Prévention par **HBPM** ssi thrombophilie (héréditaire ou acquise) et ATCD de préE précoce (avis hémato)

Dépistage et Prévention (2)

- Seul **30%** des patientes développant une préE sont **identifiées** sur base des FR
- **Dépistage à chaque CPN pour toutes les patientes**
 - Au minimum : **TA**
 - Tigette urinaire
 - 1^{ère} CPN
 - puis à-p-de 20-24 SA
 - srtt si HR, en tous les cas si HTA ou autres symptômes
 - Rechercher signes et symptômes
- **Doppler des a. utérines au 2^{ème} trimestre**
- **Marqueurs biologiques ?**
 - Modulateurs angiogénèse sFlt1, PlGF, sendoglin ; PAPPA,...

X. Take Home Message

- Pathologie **systémique progressive**
- **Morbidité et mortalité** maternelle, foétale et néonatale (< prématurité)
- **< défaut d'invasion trophoblastique** des a. spiralées au T2 et persistance d'une circulation placentaire à haute résistance
- **! Toute femme enceinte est à risque**
 - **! Identifier les patientes à HR** à la 1^{ère} CPN
 - Prévention par **aspirine**, suivi rapproché et éducation pour ces patientes
- **! Dépistage de toutes les femmes enceintes à chaque CPN**
- **! Diagnostic précoce**
 - pour **PEC adaptée** selon la **sévérité** et **l'AG**
 - afin de **réduire la morbi/mortalité**
 - **MgSO4** : neuroprotecteur tant pour la mère que pour le foetus prématuré
 - **Corticoïdes** : maturation foétale < 34 SA
 - Toute **femme enceinte qui convulse** doit être considérée comme **éclamptique**
- **! Seul traitement curatif = accouchement**
- ATCD de préE = **FR cardio-vasculaire**

Merci pour votre attention