



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 014/20

# LES NOUVEAU-NÉS DE MÈRES PRÉ-ÉCLAMPTIQUES ( A PROPOS DE 60 CAS )

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/01/2020

PAR

Mlle. NAHA IMANE

Née le 28 juin 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Nouveau-nés – pré-éclampsie – Mortalité – RCIU

JURY

|                                                                              |            |
|------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Mme. CHAARA HEKMAT.....<br>Professeur de Gynécologie Obstétrique             | PRESIDENT  |
| Mme. HMAMI FOUZIA.....<br>Professeur agrégé de Pédiatrie                     | RAPPORTEUR |
| M. ATMANI SAMIR.....<br>Professeur de Pédiatrie                              | JUGES      |
| Mme. BOUCHIKHI CHAHRAZED.....<br>Professeur de Gynécologie Obstétrique       |            |
| M. BERDAI MOHAMED ADNANE .....<br>Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation |            |

## LISTE DES ABREVIATIONS

|          |                                                  |
|----------|--------------------------------------------------|
| AVC      | : Accident Vasculaire Cérébrale                  |
| BCF      | : Bruits Cardiaques Foetaux                      |
| BIP      | : Diamètre Bipariétal                            |
| CE       | : Crise d'Eclampsie                              |
| CIVD     | : Coagulation Intravasculaire Disséminée         |
| DR       | : Détresse Respiratoire                          |
| DRNN     | : Détresse Respiratoire Neonatale                |
| Gr       | : Groupe Sanguin                                 |
| HELLP Sd | : Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets |
| HRP      | : Hématome Retro-Placentaire                     |
| HTA      | : Hypertension Artérielle                        |
| HTAG     | : Hypertension Artérielle Gravidique             |
| IEC      | : Inhibiteur De l'Enzyme De Conversion           |
| IMF      | : Infection Materno-foetale                      |
| INN      | : Ictère Néonatal                                |
| IRA      | : Insuffisance Rénale Aiguë                      |
| LDH      | : Lactates déshydrogénases                       |
| MAPA     | : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle   |
| MFIU     | : Mort Fœtale In Utero                           |
| MIU      | : Mort In Utero                                  |
| MMH      | : Maladie Des Membranes Hyalines                 |
| MPE      | : Mères pré-éclamptiques                         |

---

|      |                                         |
|------|-----------------------------------------|
| N    | : Normale                               |
| NFS  | : Numération De La Formule Sanguine     |
| OAP  | : Oedème Aigu de Poumon                 |
| PA   | : Pression Artérielle                   |
| PAD  | : Pression Artérielle Diastolique       |
| PAS  | : Pression Artérielle Systolique        |
| PC   | : Périmètre Crânien                     |
| PCA  | : Persistance Du Canal Artériel         |
| PDF  | : Produits De Dégradation Du Foie       |
| PE   | : Pré-Eclampsie                         |
| RAI  | : Recherche d'Agglutinines Irrégulières |
| RCF  | : Rythme Cardiaque Foetal               |
| RCIU | : Retard de Croissance Intra Uterin     |
| Rh   | : Rhésus                                |
| ROT  | : Reflexes Ostéotendineux               |
| SFA  | : Souffrance Fœtale Aigue               |
| SFC  | : Souffrance Fœtal Chronique            |
| SNS  | : Signes Neuro-Sensoriels               |
| TAD  | : Tension Artérielle Diastolique        |
| TAS  | : Tension Artérielle Systolique         |

# PLAN

|                                                 |           |
|-------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION :</b>                           | <b>7</b>  |
| <b>DEFINITIONS ET RAPPELS :</b>                 | <b>9</b>  |
| <b>I-DEFINITIONS :</b>                          | <b>10</b> |
| 1- PRE-ECLAMPSIE :                              | 10        |
| 2-PRE ECLAMPSIE SEVERE :                        | 11        |
| 3- ECLAMPSIE :                                  | 11        |
| 4- HELLP SYNDROME :                             | 11        |
| 5- HEMATOME RETRO PLACENTAIRE :                 | 12        |
| <b>II-RAPPELS :</b>                             | <b>12</b> |
| 1) PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRE- ECLAMPSIE        | 12        |
| 2) DIAGNOSTIC DE LA PRE ECLAMPSIE :             | 23        |
| 3) EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUES :       | 27        |
| 4) RETENTISSEMENT FCÉTAL DE LA PE :             | 30        |
| 5) RETENTISSEMENT NEONATALE :                   | 32        |
| 6) RETENTISSEMENT DANS L'ENFANCE :              | 37        |
| 7) RETENTISSEMENT DANS LA VIE ADULTE :          | 38        |
| <b>POPULATION ET METHODES :</b>                 | <b>40</b> |
| 1) OBJECTIFS DE L'ETUDE :                       | 41        |
| 2) NATURE ET PERIODE D'ETUDE :                  | 41        |
| 3) COLLECTE ET ANALYSE DES DONNEES :            | 41        |
| 4) POPULATION D'ETUDE :                         | 42        |
| 1. Critère d'inclusion :                        | 42        |
| 2. Critère d'exclusion :                        | 42        |
| 5) DIFFICULTES DE L'ETUDE :                     | 42        |
| 6) PARAMETRES RECEUILLIS : FICHE D'EXPLOITATION | 2         |

|                                                                                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>RESULTATS :</b>                                                               | <b>43</b> |
| I) ETUDE DESCRIPTIVE :                                                           | 44        |
| 1) Caractéristiques maternelles :                                                | 44        |
| 2) Caractéristiques des nouveau-nés hospitalisés de mères<br>pré-éclampsiques :  | 54        |
| II) ETUDE ANALYTIQUE :                                                           | 64        |
| 1) Analyse bi-variée des facteurs de mortalité :                                 | 64        |
| 2) Analyse multi-variée des facteurs de mortalité :                              | 65        |
| <b>DISCUSSIONS :</b>                                                             | <b>66</b> |
| I) Caractéristiques maternelles                                                  | 67        |
| 1-Caractéristiques générales                                                     | 67        |
| 1-1 Données démographiques :                                                     | 67        |
| 1-2 Antécédents obstétricaux :                                                   | 68        |
| 1-3 Antécédents médicaux :                                                       | 69        |
| 1-4 Données de la consultation prénatale :                                       | 71        |
| 2-Caractéristiques des parturientes lors de l'accouchement :                     | 74        |
| 2-1 Les données des examens complémentaires :                                    | 74        |
| 2-2 Les complications :                                                          | 75        |
| 2-3 La prise en charge de la parturiente:                                        | 77        |
| 2-4 Le mode d'accouchement :                                                     | 81        |
| II) Caractéristiques des nouveau-nés hospitalisés de mères<br>pré-éclampsiques : | 83        |
| 1) L'âge gestationnel:                                                           | 83        |
| 2) Le score de l'APGAR :                                                         | 84        |
| 3) Les paramètres de croissance :                                                | 85        |
| 4) Le motif d'hospitalisation :                                                  | 85        |

|                                            |            |
|--------------------------------------------|------------|
| 5) L'état respiratoire: .....              | 87         |
| 6) L'état cardio vasculaire : .....        | 88         |
| 7) L'état neurologique :.....              | 89         |
| 8) L'état digestif et hépatique : .....    | 90         |
| 9) L'examen malformatif : .....            | 91         |
| 10) L'état hématologique .....             | 92         |
| 11) L'état métabolique : .....             | 94         |
| 12) La mortalité : .....                   | 94         |
| <b>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....</b> | <b>97</b>  |
| <b>RESUME .....</b>                        | <b>104</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>                  | <b>111</b> |

# **INTRODUCTION**

## **INTRODUCTION :**

La pré éclampsie est un trouble multisystémique très variable spécifique de la femme enceinte, c'est une maladie endothéliale liée au placenta. Il s'agit d'une réponse anormale à la placentation. Elle est responsable d'une morbidité et d'une mortalité maternelle, foetale et néonatale importante.

La pré-éclampsie est définie par la survenue d'une hypertension artérielle (HTA) à partir de la vingtième semaine de grossesse, associée à une atteinte rénale avec une protéinurie supérieure à 0,3g/24h, elle se distingue ainsi de l'hypertension chronique et de l'hypertension artérielle gravidique transitoire, telles qu'elles sont définies par le rapport du <<National High Blood Pressure Education Program Waring Group On High Blood Pressure In Pregnancy >>[1].

La première description du syndrome est faite par Celsius, un siècle avant Jésus-Christ, au cours de l'observation de convulsions survenant pendant la grossesse et se résolvant avec la délivrance. Ce syndrome est dénommé éclampsie par référence au mot grec qui désigne la foudre et reflète l'émergence soudaine de l'affection.

Les risques de la pathologie sont maternels mais aussi fœtales. Chez la mère il peut survenir une éclampsie, un hématome retro placentaire (HRP), un HELLP syndrome, une insuffisance rénale aigue (IRA), un OAP, une ischémie myocardique, un AVC.

Quant au fœtus, les risques sont le retard de croissance in utero (RCIU), un oligo-amnios, une souffrance fœtale chronique (SFC), une souffrance fœtale aigue (SFA), ainsi que la prématurité induite et ses complications.

# **DEFINITIONS ET RAPPELS**

## **I) DEFINITIONS :**

### **1 – PRE-ECLAMPSIE :**

Est définie par la présence d'une HTA ( $PAS \geq 140$  et/ ou  $PAD \geq 90$  mmHg) apparaissant de novo à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée associée à une protéinurie  $\geq$  à 0,3g/24h ou  $>$  à 2 croix aux bandelettes urinaires « Labstix ». C'est une protéinurie de type glomérulaire faite surtout d'albumine.

Dans certains cas la protéinurie peut être absente initialement et n'apparaît que secondairement. Il faudra suspecter le diagnostic de pré-éclampsie devant l'apparition d'une HTA gravidique associée à l'un des signes suivants :

- Oedemes d'apparition brutale ou rapidement aggravés
- Hyperuricémie  $> 350\mu\text{mml/L}$
- Cytolyse hépatique avec augmentation des ASAT au-delà des normes du laboratoire.
- Thrombopénie  $< 150\,000/\text{mm}^3$
- Retard de croissance in utero

La définition classique de la pré-éclampsie associait la présence d'oedèmes avec HTA et protéinurie, chez une femme indemne d'affection hypertensive ou de néphropathie.

Actuellement, la PE se définit par l'association d'une protéinurie et d'HTA, indépendamment de la présence d'oedèmes [1].

## **2–PRE ECLAMPSIE SEVERE :**

Une PE sévère s'accompagne de signes cliniques témoignant d'une souffrance viscérale.

Pression artérielle systolique supérieure ou égale à 160 mmHg ou pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 110 mmHg.

La présence d'un ou plusieurs des signes suivants :

- Oligurie inférieure à 500 mL par 24 heures
- Créatininémie supérieure à 135 mmol/L
- Protéinurie supérieure à 5 g /24 heures
- Barre épigastrique persistante
- Oedème aigu du poumon (OAP)
- HELLP syndrome
- Des convulsions (éclampsie) [2,3]

## **3– ECLAMPSIE :**

L'éclampsie est définie par l'existence de convulsions généralisées et / ou des troubles de conscience, survenant au cours de la grossesse ou du post-partum, dans un contexte de pré éclampsie (PE), et ne pouvant être rapportées à un problème neurologique préexistant. [4]

## **4– HELLP SYNDROME :**

Dans le système de classification du Tennessee, Sibai a proposé des critères stricts pour le syndrome de HELLP véritable : [5]

- Une thrombopénie définie par une numération plaquettaire inférieure à 100 000 /mm<sup>3</sup>
- Une cytololyse hépatique des ASAT  $\geq 70$  UI / L

- Une hémolyse : Anémie hémolytique ( $\text{LDH} \geq 600 \text{ UI / L}$ , bilirubine  $> 16 \text{ mmol/L}$ , hémoglobine diminuée, haptoglobine effondrée, présence de schizocytes.

## **5- HEMATOME RETRO PLACENTAIRE :**

L'HRP est défini par un décollement prématuré du placenta normalement inséré, qui est responsable d'un hématome plus au moins volumineux entre l'utérus et le placenta dont la physiopathologie reste encore mal connue.

## **II) RAPPELS :**

### **1)PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRE- ECLAMPSIE :**

La PE est une maladie de l'endothélium maternel dont l'origine est placentaire. Elle est spécifique à l'espèce humaine et à la grossesse car elle disparaît quelques jours après l'accouchement et n'est pas décrite en dehors de la grossesse ou du post-partum. Il n'existe pas de syndrome pré-éclamptique spontané chez l'animal. Les arguments en faveur de l'origine placentaire de cette pathologie sont : sa survenue exclusive pendant la grossesse, sa disparition après l'ablation du placenta, sa survenue possible en l'absence d'embryon comme en témoignent des cas de PE compliquant une grossesse molaire et enfin, l'absence de lien avec l'environnement utérin puisqu'elle peut survenir en cas de grossesse abdominale. [6]

Le schéma physiopathologique de la PE est classiquement décrit par 3 étapes successives :

- Un défaut de remodelage vasculaire utérin (comprenant un défaut d'invasion trophoblastique et une angiogenèse myométriale déficiente) responsable d'anomalies de perfusion de la chambre intervillieuse
- Une hypoxie placentaire et un stress oxydant responsables d'un dysfonctionnement généralisé du syncytiotrophoblaste

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

Nous décrirons successivement les trois étapes de ce schéma physiopathologique.

La clé de la physiopathologie de la PE est le défaut d'invasion trophoblastique :

La placentation humaine est caractérisée par un processus d'invasion de la partie superficielle de l'utérus (décidue et myomètre) par des cytotrophoblastes extravilloux. Cette invasion trophoblastique est orientée vers les artères spiralées de l'utérus. Il en résulte une invasion de la paroi artérielle qui conduit à une disparition totale de la tunique musculaire lisse artérielle et des cellules endothéliales maternelles qui sont remplacées par des cytotrophoblastes extravilloux. La tunique de l'artère devient atone, insensible aux éléments vasoactifs permettant ainsi une perfusion facilitée de la chambre intervillouse.

Au cours de la PE, l'invasion trophoblastique est altérée [7]. L'invasion de la portion interstitielle de l'utérus est relativement préservée, mais l'invasion endo- et péri vasculaire des artères utérines est fortement diminuée. Meekins [8]

montre qu'en cas de PE, l'invasion des artères déciduales par les cytotrophoblastes extravilloux diminue de 56% et que l'invasion des artères myométriales passe de 76 à 18%. À ce défaut d'invasion des artères maternelles s'ajoute un défaut de leur remodelage par les cytotrophoblastes extravilloux.

Les cellules endothéliales ne sont pas remplacées par les trophoblastes et la couche de cellules musculaires lisses n'est pas remaniée. Ainsi les artères utérines, lors de PE, ont un diamètre plus petit et conservent leur potentiel vasoconstricteur

[9] à l'origine de l'hypoxie placentaire et un stress oxydant qui entraînent un dysfonctionnement du syncytiotrophoblaste (ST), une libération de substances vaso-actives, pro-inflammatoires et pro-coagulantes par le placenta dans la circulation maternelle, puis un dysfonctionnement de l'endothélium maternel.

Ce dysfonctionnement endothélial est à la source d'un syndrome vasculaire maternel généralisé avec atteinte multiviscérale, qui conduit aux signes cliniques de la maladie. Ceux-ci sont pour la mère une HTA et une protéinurie avec évolution possible vers un HELLP syndrome, une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), une éclampsie. Concernant le placenta il risque une hypotrophie et des infarctus multiples ; enfin le fœtus est soumis à une hypoxie chronique pouvant être à l'origine d'une Restriction de la Croissance Intra-utérine (RCIU), une mort fœtale in utero (MFIU), ou une altération du bien-être fœtal [Figure 1].

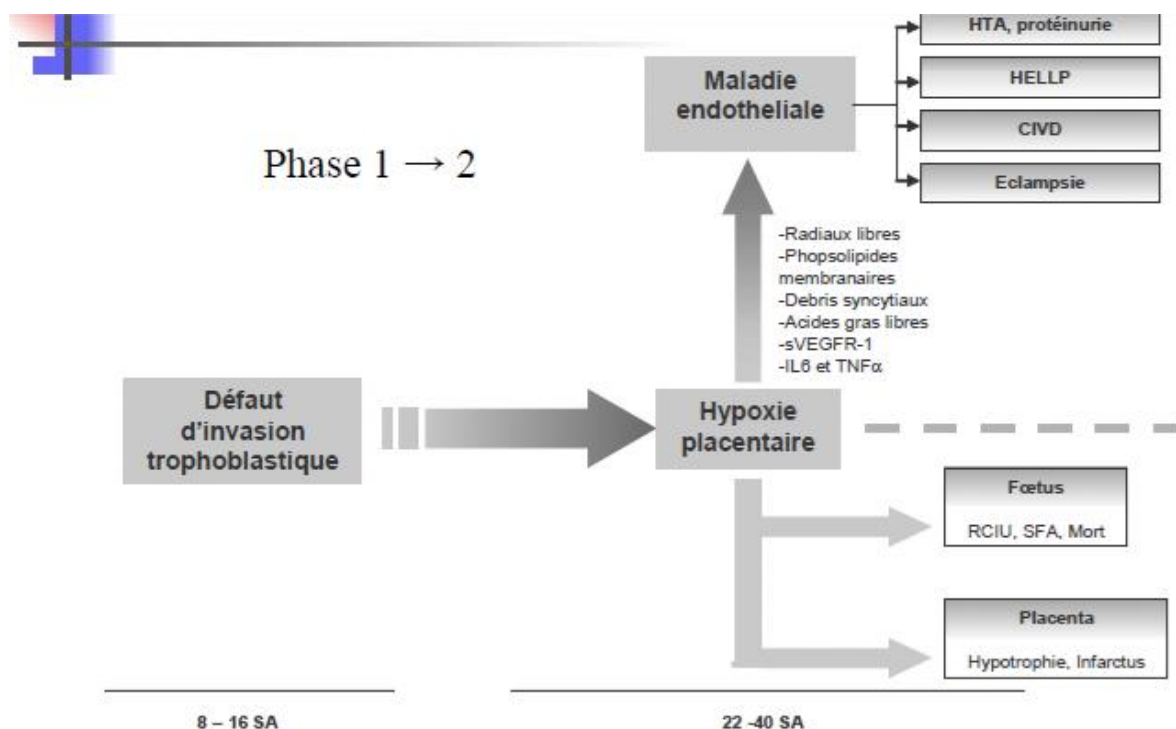


Figure 1 : Schéma classique de la prééclampsie, selon Tsataris V et al [10].

Lors de la placentation normale, les cytotrophoblastes envahissent la décidue maternelle ainsi que les artères spiralées adjacentes. Ils pénètrent la paroi de l'artère, remplacent l'endothélium maternel, favorisent le remodelage artériel et notamment celui des muscles lisses, et conduisent ainsi à la dilatation de l'artère. Dans la décidue, ils sont au contact de cellule NK et de macrophages qui, dans la grossesse normale, facilitent l'invasion du myomètre par le cytotrophoblaste et ainsi le remodelage artériel. Dans le stade pré clinique de la PE, l'invasion du myomètre par le cytotrophoblaste est limitée, il y a donc peu de remodelage de l'artère, qui conserve son pouvoir constricteur. Cela favorise l'ischémie placentaire.

Ce défaut d'invasion trophoblastique observé en cas de PE a des déterminants génétiques et immunologique encore mal connus. L'hypothèse d'une origine génétique de la PE repose sur des arguments de fréquence dans le temps et dans l'espace [11], avec la mise en cause de l'empreinte génomique parentale [12].

De nombreux gènes sont exprimés uniquement à partir de l'allèle maternel ou paternel, l'autre allèle étant génétiquement silencieux : ils sont dits soumis à l'empreinte parentale. Nombre de ces gènes peuvent avoir des conséquences sur le développement embryonnaire ou trophoblastique. La perte ou la mutation de la seule copie active du gène peut entraîner certains syndromes. La PE peut être le fait d'une mutation d'un gène paternel soumis à l'empreinte, alors que le gène actif maternel est exprimé par le fœtus, permettant une implantation normale.

L'existence de formes familiales de PE suggère depuis longtemps une participation génétique d'origine maternelle et/ou fœtale. En effet, les femmes comme les hommes nés de MPE sont plus susceptibles de développer une PE ou de conduire à une PE chez leur partenaire. Une femme est plus susceptible de développer une PE si son partenaire est déjà responsable, via les gènes transmis au fœtus, de la survenue d'une PE chez une autre femme. Cependant, l'origine

maternelle semble plus fréquente, probablement car la mère transmet des facteurs de risques génétiques indépendants au fœtus, alors que le père ne transmet que les facteurs de risque fœtaux [9]. Les gènes potentiellement incriminés sont nombreux, notamment les gènes codant pour l'angiotensinogène, les récepteurs de l'angiotensine et la <<Nitric Oxyd Synthase>> (NOS) [15,16,17].

Cependant, les études menées par le groupe << Genetics Of Pré éclampsia >> (GOPEC) en Grande Bretagne n'ont pas montré de liens statistiquement significatifs entre les gènes incriminés et la survenue d'une PE [18].

Des recherches sur des familles dans lesquelles survient de manière récurrente une PE ont permis d'isoler certains loci maternels et notamment certaines mutations géniques associées à la PE [19, 20, 21].

Certaines constatations cliniques mettent l'accent sur la participation des phénomènes immunologiques dans le risque de PE [13].

La durée d'exposition aux gènes paternels est un facteur non négligeable dans la survenue ou non d'une PE [22].

De même, la PE est plus fréquente après insémination artificielle avec le sperme du donneur. Les femmes utilisant comme moyen de contraception des préservatifs, donc moins exposées au sperme, ont un risque plus important de développer des phénomènes immuns à l'origine d'une PE. Du fait de l'expression par le fœtus et le placenta de gènes paternels, la grossesse peut être considérée, sur le plan immunologique comme une allogreffe et être donc sujette aux lois de la transplantation.

Les cytotrophoblastes invasifs qui infiltrent le territoire maternel lors de la placentation expriment les antigènes lymphocytaires humains (HLA) HLA-C, -E et -G. Parmi ceux-ci, seul HLA-C est un allo-antigène paternel. Dans la décidue, les trophoblastes invasifs rencontrent les cellules immunitaires maternelles et

notamment les cellules << Natural Killer >> (NK). Ces cellules NK déciduales, contrairement aux cellules NK circulantes, n'ont pas d'activité cytolytique, mais produisent de nombreuses cytokines impliquées dans l'angiogénèse comme le << Vascular Endothelial Growth Factor >> (VEGF) et le << Placental Growth Factor >> (PlGF). Les cellules NK expriment à leur surface des récepteurs, les << Killer Immunoglobulin- Like Receptors >> (KIRs), qui reconnaissent le polymorphisme HLA-C et donc garantissent la reconnaissance des CT comme cellules du soi. Le complexe immunitaire ainsi formé peut être plus ou moins optimum à l'implantation du placenta. Cependant, le polymorphisme HLA-C des trophoblastes peut ne pas être reconnu par les cellules NK maternelles et notamment par le KIR. Dans ce cas, la PE peut être considérée comme un rejet immunitaire du fœtus génétiquement étranger, puisque les mécanismes permettant à la cellule trophoblastique semi allo génique d'envahir les tissus maternels en déjouant les processus maternels de reconnaissance du non soi sont défaillants [23].

La PE peut survenir lors d'un dysfonctionnement immunitaire maternel vis-à-vis du système HLA paternel. En effet, plusieurs études montrent que l'exposition aux antigènes (Ag) du père joue un rôle important dans la tolérance immunitaire [22, 24, 25].

La réponse immunitaire maternelle vis-à-vis du polymorphisme HLA de classe C du père, exprimé à la surface des cellules trophoblastiques, peut être directe via les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et les cellules NK, ou indirecte via les anticorps (AC) qui sont des allo AC [26].

Le remodelage vasculaire placentaire physiologique nécessite une coopération entre les cellules NK déciduales et les cellules trophoblastiques embryonnaires exprimant le polymorphisme HLA-C paternel, le défaut de cette coopération peut favoriser la PE.

L'hypothèse d'un déséquilibre de la balance angiogéniques PIGF/sFlt-1 comme responsable de la 3<sup>e</sup> étape constitue l'une des avancées les plus importantes de la dernière décennie. Des modèles animaux ont montré que l'augmentation des taux circulants de sFlt-1 provoquait non seulement les signes cardinaux de la PE (HTA, protéinurie, œdèmes) mais également les complications sévères associées (atteinte pulmonaire, rénale, hépatique, hématologique et cérébral [27].

Des taux élevés de la protéine sFlt-1 sont détectés dans le sang maternel avant les premiers signes cliniques de pré-éclampsie [28]. Une augmentation des transcrits sFlt-1 a été objectivée dans les placentas de patientes pré-éclamptiques.

Le sFlt-1 (100 kDa) est une forme tronquée circulante du récepteur membranaire Flt-1 (180 kDa). C'est une glycoprotéine qui correspond à la quasi-totalité de la fraction extracellulaire du Flt-1 privé de son domaine transmembranaire et de son domaine tyrosine kinase intracellulaire. Le sFlt-1 peut se lier au VEGF-A et au PIGF sans induire de signal intracellulaire [29].

Le sFlt-1 est libéré par les cellules endothéliales vasculaires et des cellules circulantes (monocytes, macrophages, plaquettes), il est également libéré par le tissu trophoblastique placentaire dans la circulation maternelle au cours de la grossesse à des concentrations croissantes allant d'environ 500 pg/mL au premier trimestre à 2000 pg/mL au troisième trimestre de la grossesse [30].

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

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer l'augmentation de libération de sFlt-1 au cours de la PE. La plus souvent évoquée est

l'hypoperfusion placentaire globale causant une hypoxie trophoblastique relative et d'une augmentation du stress oxydant placentaire aboutissant à une augmentation de sécrétion du sFlt-1 [31].

Le gène Flt-1 peut être modulé directement par l'hypoxie car son promoteur possède une séquence (HRE) permettant la liaison de HIF alpha [32].

Dans les cellules trophoblastiques en culture, l'hypoxie (1 % d'O<sub>2</sub> versus 20 % d'O<sub>2</sub>) entraîne une augmentation de la synthèse et de la sécrétion de sFlt-1 [33].

Un épissage alternatif du transcrit primaire conduit à la synthèse d'au moins 5 protéines matures : le récepteur membranaire Flt-1 et 4 variants solubles : sFlt-1-v1, sFlt-1-v2, sFlt-1-v3 et sFlt-1-v4 [34].

Différents facteurs semblent être impliqués dans la régulation de la production du sFlt-1 : le facteur de transcription Egr-1, la protéine GADD45 [35].

La fraction soluble du Flt-1 pourrait aussi avoir une autre origine que celle d'un épissage alternatif. Certaines équipes ont en effet décrit un clivage à la membrane de la fraction extracellulaire du Flt-1 sous l'action de protéases notamment des sécrétases [36].

Zhao et al. ont montré qu'une protéase, l'ADAM10 ainsi qu'une sérine protéase chymotrypsine-like pouvaient entraîner l'augmentation in vitro de la libération de sFlt-1 [37].

La perturbation de la balance angiogénique a valeur quasi « paradigmatique » dans la physiopathologie de la PE si bien que toute nouvelle hypothèse avancée pour expliquer la dysfonction trophoblastique, que ce soit sur modèle cellulaire ou animal trouve sa validation dans le fait qu'elle reproduit le déséquilibre PlGF/sFlt-1. De plus, des études cliniques récentes montrent que les biomarqueurs PlGF et sFlt-1 et notamment le ratio PlGF/sFlt-1 dosé dans le sang maternel puissent avoir une relevance clinique pour la prise en charge des femmes à haut risque de PE [38].

Les données physiopathologiques présentées ci dessus ont des conséquences physiques sur la femme enceinte [Figure 2], effectivement au cours d'une grossesse normale on note entre autres un état d'hypercoagulabilité par augmentation de la synthèse des facteurs de la coagulation associée à une diminution du pouvoir fibrinolytique du plasma. Les troubles de la coagulation à type de CIVD seront la conséquence des lésions des cellules endothéliales avec libération de la thromboplastine et de l'hyper agrégation plaquettaire induite par la diminution des prostacyclines [10].

Biologiquement on trouve :

- Une thrombopénie.
- Une augmentation de la consommation du facteur VIII.
- Une augmentation du taux du fibrinogène et des PDF (est à l'origine d'une augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire avec hypo- albuminémie et œdèmes interstitielles).

La thrombopénie est l'anomalie hématologique la plus fréquente dans les hypertensions de la grossesse. Elle est souvent modeste ; néanmoins, la baisse du compte des plaquettes au-dessous de 100 000/mm<sup>3</sup> marque les formes graves.

Elle peut s'accompagner de l'apparition de produits de dégradation de la fibrine, voire de tous les stigmates d'une CIVD :

- Baisse de la fibrine
- Allongement du temps de saignement
- La coexistence d'une antithrombine III diminuée et d'une fibronectine augmentée suggère qu'une souffrance endothéliale y est associée. [10]

Les troubles de la coagulation vont progressivement entraîner des dépôts de fibrine qui aboutira à la constitution de micro thrombose plus ou moins compliquées de foyers de nécrose hémorragique, qui peuvent intéresser plusieurs secteurs ce qui rend la PE une maladie multi-viscérale :

- Au niveau hépatique :

Les anomalies histologiques du foie (hémorragies péri-portales, lésions ischémiques et micros thromboses par dépôts de fibrine).

- Au niveau rénal :

L'atteinte rénale est représentée sur le plan anatomique le plus souvent par l'endothéliose glomérulaire caractérisée par un gonflement des cellules endothéliales glomérulaires, un épaississement irrégulier des membranes basales et par une fusion des pédicelles épithéliales. Elle est considérée comme spécifique de la « pré éclampsie ».

Les lésions vasculaires sont moins fréquentes, et il peut s'agir d'une endartérite fibro-élastique, souvent annonciatrice d'une hypertension permanente à terme de 5 ans.

Par ailleurs, il existe normalement un accroissement d'environ 50% du flux plasmatique rénal, et de la filtration glomérulaire.

Dans l'hypertension gravidique, ces deux paramètres sont diminués [10].

- Troubles neurologiques :

Les troubles neurologiques sont la traduction d'une ischémie focale par dépôts de fibrine et/ou vasoconstriction et dans une moindre mesure d'une encéphalopathie hypertensive avec œdème cérébral [10].

- Au niveau du placenta:

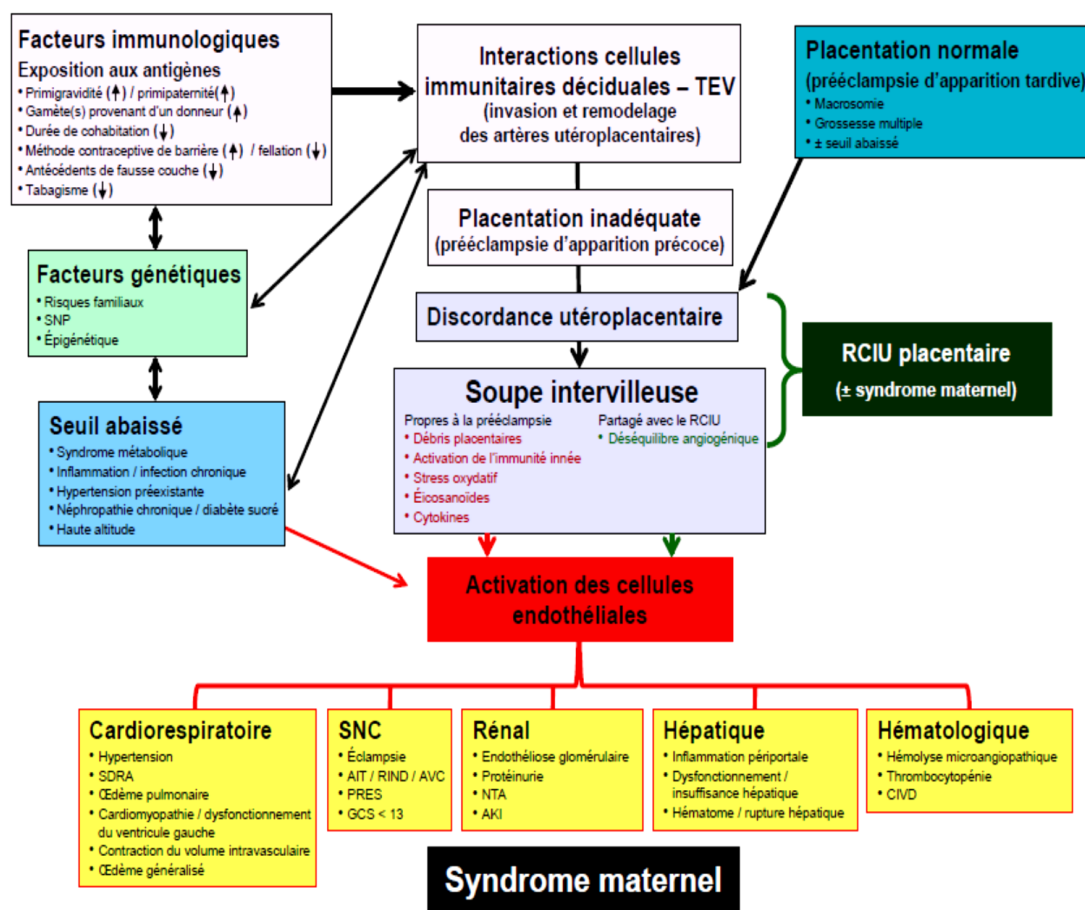
Ces anomalies ont pour conséquences une diminution des transferts transplacentaires de nutriments d'où un retard de croissance intra utérin. Quand les échanges d'oxygène sont à leur tour limités, le fœtus devient hypoxémique puis en acidose.

L'anoxie peut avoir des conséquences cérébrales irréversibles et à l'extrême une mort fœtale in utero [10].

- Autres organes atteints :

Cœur : L'atteinte est exceptionnelle.

Toutefois les infarctus du myocarde ont été décrits [10].



**Figure 2 : Schéma résumant les origines et conséquences de la PE**

## **2) DIAGNOSTIC DE LA PRE ECLAMPSIE :**

### **A) Diagnostic clinique et biologique maternel :**

Comme le définit la PE, les principaux signes cliniques et biologiques de la pathologie sont l'HTA et la protéinurie. L'HTA est définie par une PAS  $\geq$  140 mmHg et une PAD  $\geq$  90 mmHg.

La protéinurie est diagnostiquée quand le taux de protéines dans les urines est  $\geq$  0,3g/24h.

#### **a) Diagnostic clinique :**

Il consiste à mettre en évidence les principaux signes cliniques de la maladie.

Certains symptômes peuvent être le signe d'une HTA comme des céphalées, des acouphènes, des phosphènes...et être présents chez les patientes. Cependant, ce n'est pas toujours le cas. La mesure de la pression artérielle est donc essentielle. Cette prise de mesure doit respecter certaines directives [39,40] :

La patiente doit être assise au repos depuis au moins cinq minutes.

La tension doit être prise en milieu médical.

L'appareil utilisé peut être électronique homologué mais huméral.

Plusieurs mesures espacées dans le temps sont nécessaires.

La taille du brassard doit être adaptée aux dimensions (poids et tour de bras) de la patiente.

La pression artérielle est diminuée au début de la grossesse (modifications physiologiques de la grossesse), cette modification est à prendre en compte.

La découverte de cette pathologie peut donc être fortuite. C'est pourquoi, il est important à chaque consultation mensuelle de contrôler la pression artérielle de la patiente.

Si une HTA légère à modérée est dépistée lors de la consultation, une confirmation par des mesures hors du cabinet médical a lieu (règles des trois ou

mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24H (MAPA)) pour éliminer l'effet « blouse blanche ». Si une surveillance par automesure est nécessaire, une télétransmission des résultats est nécessaire pour éviter toutes consultations ou hospitalisations inutiles et pour réagir au plus vite en cas d'aggravation.

Le diagnostic d'HTA est posé lorsque la PAS  $\geq$  140 mmHg et la PAD  $\geq$  90 mmHg.

L'équipe soignante recherche la présence d'antécédents de PE et de symptômes évocateurs notamment :

- Prise de poids brutale (plusieurs kilos en quelques jours).
- Œdèmes importants des membres inférieurs (OMI), des membres supérieurs et dans la région cervico-faciale.
- Céphalées violentes.
- Douleurs épigastriques et abdominales.
- Troubles visuels (hypersensibilité à la lumière, scotomes...).
- Acouphènes.
- Vomissements.
- Hyperréflexivité.
- Diminution ou arrêt des urines (oligo-anurie) témoignant d'une hypovolémie.
- Crise convulsive tonico-clonique. [41,39]

Toute manifestation digestive douloureuse survenant chez une femme enceinte (principalement au troisième trimestre), doit conduire à rechercher une HTA et une protéinurie. Ces symptômes digestifs sont jusqu'à preuve du contraire dus à une PE compliquée de HELLP syndrome.

**b) Diagnostic biologique :**

L'autre élément clé définissant la PE est la protéinurie. Elle est avant tout recherchée à l'aide d'une bandelette urinaire. Si une croix (+) est retrouvée à la bandelette urinaire à l'occasion de deux prélèvements à quatre heures d'intervalle ou si deux croix (++) sont constatées sur un seul échantillon, en l'absence d'infection urinaire, la protéinurie est positive. La présence de trois croix (+++) à la bandelette urinaire est témoin d'une protéinurie sévère. Cette technique n'étant pas la plus fiable, un dosage des protéines

sur un échantillon d'urine de 24h est alors réalisé. La protéinurie est significative lorsqu'elle est  $\geq 0,30$  g/24h [39,40].

Cependant, cet élément diagnostique est long à obtenir et l'obtention du recueil complet des urines sur 24h est remise en cause. Actuellement, le rapport protéinurie/créatininurie est développé. Il est à la fois plus rapide et plus facile à réaliser. En cas de suspicion de PE, le seuil du ratio protéinurie/créatininurie de 30 milligrammes par millimole (mg/mmol) serait optimal. S'il est inférieur, la protéinurie est négative. S'il est supérieur, l'analyse des urines sur 24h est alors réalisée. Comme pour la pression artérielle, une recherche de protéines dans les urines est à faire tous les mois pour les femmes enceintes.

D'autres données biologiques permettent d'apprécier le retentissement viscéral et la sévérité de la PE [42,43] :

- Une hémolyse : numération formule sanguine (NFS), lactico-déshydrogénase (LDH), haptoglobine, anémie schizocytaire, bilirubine.
- Une atteinte rénale: ionogramme sanguin, urée, créatininémie, uricémie, albuminémie, protidémie, protéinurie des 24h.
- Une cytolyse : transaminases (alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT)), LDH, bilirubine, glycémie.
- Un trouble de la coagulation : plaquettes, taux de prothrombine, fibrinogène, temps de céphaline activée.

De plus, le taux des D-Dimères est augmenté en cas de PE mais présente peu d'intérêt dans son interprétation. Il varie selon l'âge gestationnel. En cas de HELLP syndrome, ce taux est fortement augmenté. Il pourrait être prédictif de sa survenue [44].

L'apparition de ces différents symptômes cliniques et biologiques peut témoigner d'une forme compliquée de la maladie. Au niveau fœtal, un RCIU est un signe de PE et doit être considéré comme tel, jusqu'à preuve du contraire

### **B) Diagnostic « fœtal » :**

La PE, suite à l'hypoxie placentaire, a un retentissement au niveau fœtal. Dans toutes les grossesses, il est important de surveiller le développement du fœtus par une échographie obstétricale. Les mouvements fœtaux actifs et le rythme cardiaque sont alors contrôlés. Des dopplers fœtaux et utérins sont systématiquement réalisés. La hauteur utérine est également un marqueur d'une atteinte fœtale [40]. Ces examens permettent de diagnostiquer une hypotrophie fœtale, un RCIU et d'évaluer la quantité du liquide amniotique. En l'absence de signes cliniques maternels, une anomalie fœtale de ce type peut faire évoquer au praticien une éventuelle PE. De plus, dans leur étude, C. Geyl et al ont démontré que la survenue d'un RCIU lors d'une PE était associé à une sévérité de la maladie d'un point de vue fœtal et maternel [45].

Le Tableau 4 regroupe tous les éléments à contrôler en cas de PE. [46]

Tableau 4 : Bilan fœto-maternel en cas de pré-éclampsie

| Bilan maternel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Bilan fœtal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Surveillance PA pluriquotidienne<br>Diurèse des 24 heures<br>Bilan biologique<br>Protéinurie des 24 heures ( $N < 0,3 \text{ g/24h}$ )<br>Uricémie ( $N < 360 \text{ mmol/l}$ ) Créatininémie ( $N = 40 - 60 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ) Transaminases, LDH<br>NFS – Plaquettes<br>Bilan de coagulation : TP, TCA, fibrinogène<br>Ionogramme sanguin et urinaire<br>Bilan préopératoire (Gr-Rh, RAI) | Mouvements fœtaux perçus par la mère<br>Echographie<br>Biométrie (BIP, PC, périmètre abdominal, fémur)<br>Doppler ombilical + + +, cérébral, utérin.<br>Score de Manning (RCF, mouvements respiratoires, mouvements fœtaux, tonus, quantité de liquide amniotique)<br>Enregistrements cardiotocographiques<br>Analyse du RCF |

### 3) EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUES :

Les données permettant de préciser l'incidence et les facteurs de risque de la PE sont relativement difficiles à analyser, en raison de l'inhomogénéité des données de la littérature.

En France, l'incidence de la PE est estimée entre 1 et 3 % pour les nullipares et entre 0,5 et 1,5 % pour les multipares. [47]

En Europe, 10% des grossesses se compliquent de pré-éclampsie [48].

En Afrique la fréquence varie de 10 à 13% [49]

L'incidence de la PE varie chez les nullipares et les multipares. La PE survient dans 70 à 75% des cas lors d'une première grossesse.

Un certain nombre de facteurs de risque prédisposent à la PE: Ils sont repartis comme suit :

**A) Facteurs de risque familial :**

Il semblerait que la PE soit d'origine multigénique, et en premier lieu des facteurs génétiques viennent les antécédents personnels et familiaux de PE (c'est-à-dire les antécédents maternels à savoir chez les sœurs et chez la mère de la femme enceinte mais aussi les antécédents familiaux du côté paternel) : le risque de prééclampsie est alors augmenté. [50, 51, 52,53]

Duckitt et al. mettent en évidence un risque sept fois plus important de développer une PE pour une deuxième grossesse lors d'un antécédent de PE pour la première grossesse [47].

Goffinet et al. retrouvent dans une revue de la littérature un risque de PE multiplié par 2 à 5 chez les filles, petites-filles, sœurs et mères de patientes ayant fait une PE comparé au groupe témoin [47].

L'origine ethnique serait également liée à la survenue d'une PE: quelques études montrent un risque accru de cette pathologie chez les femmes des populations antillaises ou afro-américaines notamment. [54]

Khalil, dans une étude de cohorte publiée en 2013, retrouve un risque de PE de 2,6 pour les femmes afro-caribéennes par rapport aux femmes caucasiennes [55].

**B) Facteurs immunologiques :**

En ce qui concerne les facteurs immunologiques, on retrouve la nulliparité, qui est un facteur de risque indéniable , pour Goffinet et al. le risque de PE par rapport à une multipare est multiplié par un facteur de 4 à 5 , pour Duckitt et al., le risque relatif ajusté retrouvé dans sa revue de la littérature est de 3.10.

Le changement de partenaire et donc la primipaternité augmentent également le risque de PE, Goffinet citant une étude de 1997, montre que l'incidence de PE serait comparable chez les nullipares et chez les multipares ayant changé de partenaire.

Le recours à une procréation médicalement assistée avec sperme de donneur une période courte d'exposition de l'organisme maternel au sperme du père de l'enfant avant la grossesse [56,57,58], et l'intervalle long entre deux grossesses sont également fréquemment retrouvés comme étant des facteurs de risque de PE. Pour l'intervalle long entre deux grossesses par exemple, après ajustement pour l'âge maternel, le changement ou non de partenaire, et l'année de l'accouchement, la probabilité d'une PE serait augmentée de 1,12 pour chaque année supplémentaire entre les deux grossesses.

### **C) Pathologies maternelles :**

Les pathologies maternelles telles que l'hypertension artérielle chronique, l'obésité ou un IMC élevé, la prise de poids excessive, le diabète, l'insulinorésistance, les pathologies auto-immunes, rénales, augmentent toutes le risque de PE [59].

### **D) Facteurs liés à la grossesse :**

Les grossesses multiples.

Les anomalies congénitales et chromosomiques.

Les mûles hydatiformes.

Les infections du tractus urinaire semblent tous être des facteurs qui augmentent le risque de développer une PE [60].

### **E) Facteurs physiologiques :**

L'âge maternel élevé augmente le risque prééclamptique, il est de 2 à 4 fois plus élevé, selon les études, pour les femmes de plus de 35 ans .

Pour Duckitt, le risque ajusté de développer une PE pour les femmes de plus de 40 ans est de 2,5 [35].

**F) Facteurs environnementaux et nutritionnels :**

L'altitude, les facteurs nutritionnels, les conditions de vie ou de travail stressantes, pénibles ou difficiles ou avec de grandes responsabilités jouent aussi un rôle favorisant dans la survenue d'une PE [61].

**4) RETENTISSEMENT FŒTAL ET NEONATAL DE LA PE :**

La PE occupe une partie importante dans l'étiologie de la mortalité et la morbidité périnatales malgré les progrès réalisés dans la prise en charge de cette pathologie.

Les complications fœtales sont dominées par le RCIU, la prématurité, la MFIU et la mortalité néonatale précoce.

Elles peuvent survenir malgré le traitement et parfois sont aggravées par des traitements inadéquats.

**1) Le retard de croissance intra utérin (RCIU):** [48, 56]

Il constitue un facteur de risque élevé de morbidité et de mortalité périnatale.

La placentation anormale entraîne un retard de développement placentaire, un défaut d'oxygénation et de nutrition du fœtus responsable du RCIU.

L'hypotrophie est la plus fréquente et la plus évidente de ces pathologies, la PE est actuellement l'une des principales étiologies du RCIU elle est responsable dans environ 30% des cas d'hypotrophie néonatale et à long terme d'un probable retard staturo-pondéral et surtout d'un retard psychomoteur en cas d'atteinte du périmètre crânien.

En effet, le RCIU complique 7 à 20% des grossesses avec HTA.

Elle est à l'origine d'hypotrophie néonatale qui apparaît tardivement au 3<sup>ème</sup> trimestre n'intéressant que le périmètre abdominal et déterminant ainsi un RCIU dysharmonieux. Elle est caractérisée par une croissance fœtale insuffisante par rapport au terme de la grossesse.

L'hypotrophie est dépistée cliniquement par une stagnation de la hauteur utérine mais elle doit être suspectée précocement par une stagnation de la biométrie fœtale à l'échographie, cette stagnation intéressant le périmètre abdominal s'étend au BIP dans les formes sévères (RCIU dysharmonieux). Un intervalle minimum de 15 jours est nécessaire entre deux mesures pour parler de stagnation de la croissance.

Le diagnostic d'hypotrophie impose l'évaluation du bien être fœtal qui repose sur le score de Manning, le doppler obstétrical et le RCF.

En l'absence d'extraction, le RCIU aboutit souvent à la MFIU après une longue phase de SFC.

A noter qu'il n'y a pas de parallélisme strict entre les chiffres tensionnels et la sévérité du RCIU. Une HTAG en apparence modérée peut être associée à un RCIU sévère.

## **2) L'avortement tardif :**

C'est l'expulsion de tout ou une partie du produit de conception avant la 28<sup>e</sup> SA. Il est dû surtout à des poussées tensionnelles (avec ou sans complications maternelles) qui entraînent le plus souvent la MFIU. [57]

## **3) Mort fœtale in utéro :** [48, 50, 57, 58, 62, 63, 64]

Classiquement il s'agit de tout décès survenant entre la 28<sup>e</sup> SA et le début du travail. Complique 2 à 5% des TG et 30% des MFIU sont dues à l'HTAG.

Elle survient soit après une longue phase d'évolution d'une SFC, soit brusquement compliquant un HRP ou au décours d'une crise d'éclampsie.

La baisse des mouvements actifs fœtaux, la stagnation de la croissance, les altérations du RCF (rythme plat ou bradycardie...) et certaines anomalies au doppler sont des signes de gravité extrême nécessitant une extraction fœtale.

En l'absence d'une prise en charge correcte survient la MFIU qui se caractérise par la disparition des mouvements actifs fœtaux.

En général après la mort fœtale l'état général maternel devient normal avec même la normalisation de la TA. Elle expose au risque de coagulopathie par libération de thromboplastine dans la circulation maternelle. Il convient donc de faire un bilan de la crase sanguine après toute mort fœtale (72h).

La surveillance intensive lors d'hypotrophie permet d'éviter la MIU terminale d'une souffrance fœtale chronique.

#### **4) La prématurité :** [58, 62, 65, 66]

Elle concerne 1 nouveau né sur 10 issus de grossesses compliquées d'HTA. C'est généralement une prématurité provoquée iatrogène par extraction fœtale pour sauvetage maternel (HELLP syndrome, HTA sévère incontrôlable ou éclampsie), et/ou sauvetage fœtale (hypotrophie sévère plus ou moins associée à des anomalies du rythme cardiaque fœtal), il s'agit de tout accouchement survenant entre la 24<sup>ème</sup> SA et la 37<sup>ème</sup> SA révolue.

Dans notre contexte il est responsable d'une mortalité périnatale et des séquelles neurologiques élevées.

#### **5) Mortalité périnatale et néonatale précoce :**

Elle touche généralement des prématurés et hypotrophes, extraits dans des conditions de SFA.

Sa fréquence est très élevée dans les pays en développement en raison de l'absence de plateau technique pour assurer la prise en charge des grands prématurés.

#### **6) Souffrance fœtale aiguë :** [67]

La souffrance fœtale aiguë (SFA) est définie comme une hypoxie capable d'entraîner la mort du fœtus ou des lésions neurologiques définitives.

Selon l'International Cerebral Palsy Task Force les critères nécessaires pour affirmer une hypoxie intra-partum aiguë sont les suivants :

Critères majeurs :

- Acidose métabolique grave : au scalp ou au sang du cordon : pH < 7,00 et Base déficit  $\geq$  12 mmol/l ;
- Encéphalopathie néonatale modérée ou sévère, chez des enfants de 34 SA ou plus ;
- Infirmité motrice cérébrale (quadriplégie spastique ou dyskinésie).

Critères évocateurs non spécifiques :

- Événement hypoxique survenant juste avant ou pendant le travail ;
- Modification soudaine, rapide et prolongée du RCF après l'hypoxie avec un tracé antérieur normal ;
- Apgar < 7 au-delà de la 5<sup>e</sup> minute ;
- Défaillance multi-viscérale précoce ;
- Anomalie cérébrale précoce sur l'imagerie cérébrale.

#### 4) Les troubles métaboliques :

a) L'hypoglycémie:

Menace particulièrement le nouveau né hypotrophe et ce d'autant plus qu'il est prématuré.

Elle survient en général au cours des premières 24 heures.

b) L'hypocalcémie :

Egalement fréquente chez les hypotrophes ; elle est la conséquence d'une carence d'apport anténatal en calcium et probablement en vitamine D.

c) L'acidose : [68]

Le fœtus survit dans l'utérus en recevant des nutriments et de l'oxygène à travers le placenta. La PE compromet ce processus et le corps du fœtus commence à

limiter le flux sanguin vers les membres, les reins et l'estomac afin de préserver l'approvisionnement vital du cerveau et du cœur. Si la réserve en oxygène du fœtus s'épuise (au fur et à mesure que le placenta se décolle ou meurt), il est possible que le corps du fœtus produise trop d'acide lactique. Si trop d'acide lactique s'accumule, le bébé développera une «acidose», deviendra inconscient et cessera de bouger. L'accouchement est essentiel à ce stade, même si le nouveau-né est prématuré.

### **5) L'altération des défenses immunitaires :**

Les défenses immunitaires des nouveaux nés hypotrophes sont fréquemment altérés. En effet le taux d'IgG circulants est diminué en raison d'un mauvais transfert transplacentaire des IgG d'origine maternelle.

### **6) Autres :** [69]

Conséquences de l'hypoxie chronique :

#### **a) L'atteinte hématologique:**

L'hypoxie chronique intra utérine stimule la production fœtale d'érythropoïétine et entraîne ainsi une polyglobulie néonatale avec érythroblastose et réticulocytose.

La neutropénie est définie comme un nombre absolu de neutrophiles au-dessous du cinquantième percentile pour l'âge post-natal, étant grave s'il est inférieur à 500/ $\mu$ L. La neutropénie est présente chez 50% des nouveau-nés de mères atteintes de PE. Cette réduction varie et dure des jours ou des semaines. On pense que l'insuffisance utéro-placentaire développée dans la PE peut inhiber la synthèse de la lignée myéloïde fœtal au cours du deuxième trimestre. Cela voudrait dire qu'on a une production moindre de neutrophiles et une myélopoïèse aberrante par rapport au fœtus de mères non pré éclamptiques. La neutropénie est également corrélée à une réduction des progéniteurs des macrophages granulocytaires, et la

diminution du réservoir de neutrophiles est attribué à l'existence d'un inhibiteur dérivé du placenta. Des études ultérieures ont également montré que les protéines liées à la voie d'apoptose du ligand Fas-Fas étaient augmentées dans le sérum des nouveau-nés ou celui de leurs mères dans des grossesses compliquées de PE, ce qui conduit à une destruction accrue des neutrophiles. [70]

Une autre conséquence hématologique néonatale commune est la thrombocytopénie, qui est définie par un nombre de plaquettes inférieur à la plage de référence du cinquième percentile (un nombre de plaquettes de 104 000/ $\mu$ L pour les prématurés de 32 semaines de gestation et un nombre de plaquettes de 123 000  $\mu$ L pour les nouveau-nés à terme).

La thrombocytopénie survient généralement au cours des 2 ou 3 premiers jours de la vie et, dans la plupart des cas, elle disparaît spontanément en 10 jours. Le mécanisme qui génère cet effet est inconnu et il est présent chez 30% des nouveau-nés de MPE. Une cause possible de thrombocytopénie est la PE et son hypoxie fœtale qui en résulte ont un effet dépresseur sur la mégacaryocytopoïèse et la production de plaquettes. [70]

**b) L'atteinte hépatique :**

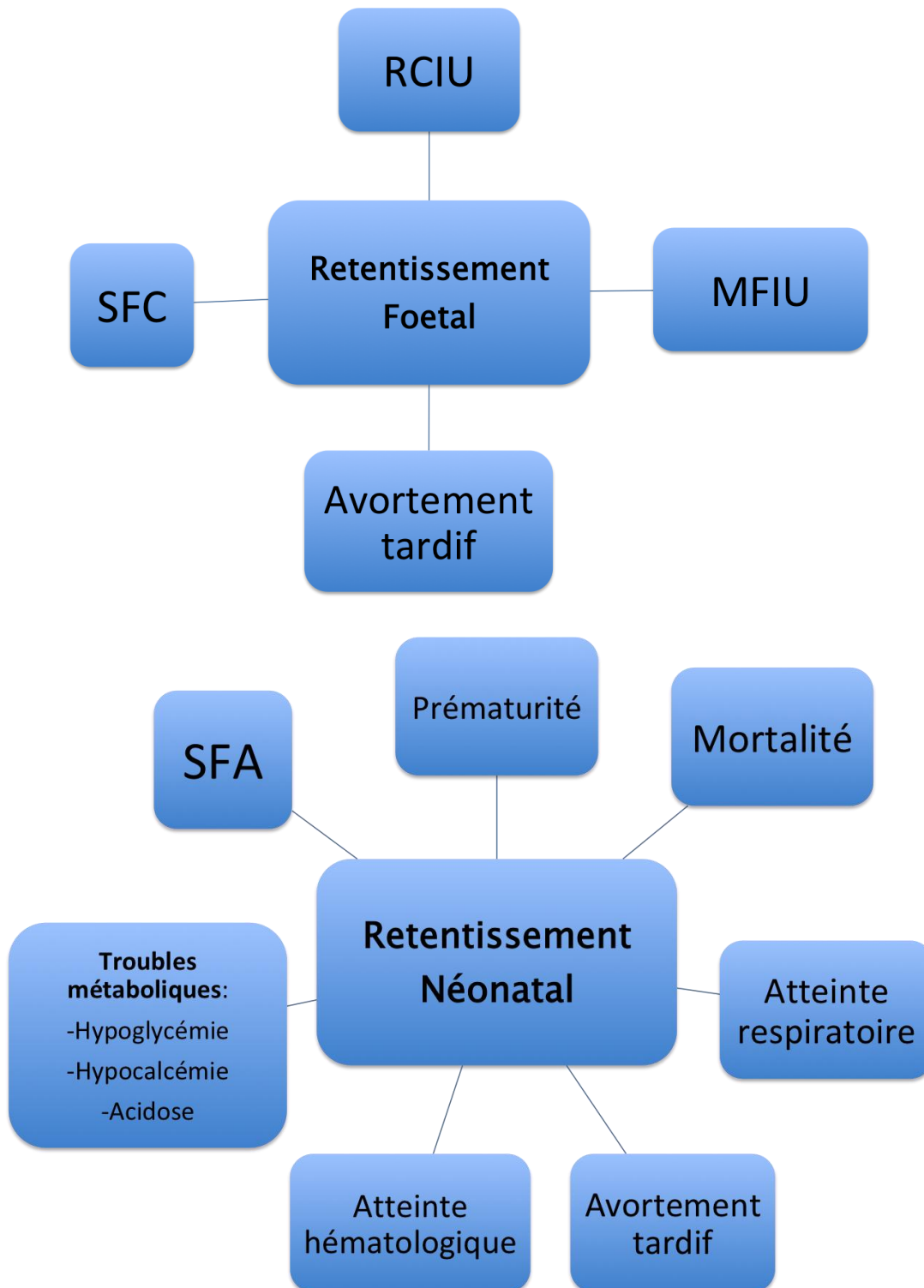
Se manifestant par un trouble d'hémostase prolongé avec diminution des facteurs II, VII et X non liée à une carence en vitamine K et l'apparition entre J1 et J8 d'un ictère choléstatique spontanément résolutif en 3 à 5 semaines.

**c) L'atteinte cérébrale :**

C'est la complication la plus redoutable qui menace un nouveau né de MPE, étant donné son incidence sur le pronostic neurologique ultérieur. Elle est due à l'anoxie cérébrale qui peut être responsable de lésions cérébrales irréversibles dans le cadre d'une souffrance fœtale chronique.

**d) L'atteinte respiratoire :**

Du essentiellement à la prématurité, l'immaturation pulmonaire est responsable souvent d'une détresse respiratoire à la naissance dont l'étiologie la plus fréquente est une maladie des membranes hyalines (MMH).



**Figure 3 : Schéma résumant le retentissement fœtal et néonatal**

## **6) RETENTISSEMENT DANS L'ENFANCE :**

Les conséquences du RCIU d'origine vasculaire résultant de la PE ne se limitent pas à une augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatales, mais il impacte également le devenir à moyen et long terme des nouveau-nés.

Des études expérimentales ont examiné l'effet de l'hypoxie chronique qui est présente dans le cas de la PE sur la croissance néonatale et la capacité de survie neuronale dans le cerveau immature. [71]

Cet état a entraîné une réduction significative de la taille du corps et du cerveau des rats, indiquant un retard de développement.

Conformément aux conclusions actuelles, des études antérieures de Bae et Zhang sur le même modèle animal ont démontré que l'hypoxie maternelle entraînait une augmentation de l'apoptose au cœur des rats fœtaux et néonataux.

Dans une autre étude cas-témoins réalisée l'association entre la PE et l'encéphalopathie néonatale a été établie, la moitié des nouveau-nés ont développés une invalidité cérébrale sévère, de même qu'une proportion importante de paralysie cérébrale. [72]

Ainsi les nouveaux nés de MPE sont plus susceptibles de développer des troubles neurocognitifs, qui affectent la mémoire et l'apprentissage, comme le démontre aussi l'étude cohorte réalisée par Strauss et al concernant des hypotrophes. Cette dernière a mis en évidence qu'à l'âge de 5, 10 et 16 ans les enfants nés avec un RCIU ont présenté des déficits faibles mais significatifs en matière de réussite scolaire. [73]

Cependant, avoir un antécédent de RCIU n'avait aucune conséquence sociale ou émotionnelle à long terme: ces adultes étaient tout aussi susceptibles d'être employés, mariés et satisfaits de leur vie.

On retient finalement que les nouveau-nés hypotrophes de MPE sont plus sujets aux complications neurocognitives dans l'enfance.

## **7) RETENTISSEMENT DANS LA VIE ADULTE :**

Dans les études ayant permis un suivi jusqu'à l'âge adulte nous retenons que les nouveau-nés hypotrophes ont eu des difficultés en tant que jeunes adultes pour assurer une réussite professionnelle et économique comparativement à des sujets de leur âge mais sans antécédents de RCIU. C'est ce que montre l'étude de Strauss et al ; les adultes de 26 ans nés hypotrophes ont des emplois moins qualifiés comparativement à des adultes de 26 ans témoins. [74]

Parmi d'autres études réalisées dans ce sens on cite celle de Barbker publiée en 1989.

L'étude était centrée sur la relation entre le faible poids de naissance et le risque de développer des maladies cardiovasculaires dans la vie adulte. La relation entre les deux est forte, en effet les hommes dont le poids était le plus faible à la naissance et à un an de vie avaient les taux de mortalité les plus élevés dus à une cardiopathie ischémique [75].

Des recherches suggèrent que plusieurs des principales maladies de la fin de la vie, y compris les maladies coronariennes, l'hypertension et le diabète de type 2, ont pour origine une altération de la croissance et du développement intra-utérin c'est l'hypothèse des « origines fœtales ».

Cette hypothèse suggère que les modifications de la nutrition fœtale comme le cas dans la PE entraîne des adaptations du développement qui modifient en permanence la structure, la physiologie et le métabolisme, prédisposant ainsi les individus aux maladies cardiovasculaires, métaboliques et endocriniennes à l'âge adulte.

Ainsi les taux de cardiopathie coronarienne, d'hypertension artérielle, de cholestérol élevés et d'un métabolisme anormal du glucose et d'insuline étaient élevés chez les personnes de petite taille ou disproportionnées à la naissance comme le montre différentes études portés sur des hommes et des femmes en Angleterre. [76]

Au total, les conséquences dans la vie adulte d'une hypotrophie néonatale d'origine vasculaire comme est le cas dans la PE, sont une moins bonne intégration socioprofessionnelle ainsi que la survenue de facteurs de risques de maladie cardiovasculaire.

# **POPULATION**

# **ET METHODES**

## **1 / OBJECTIFS DE L'ETUDE :**

- Préciser le profil épidémiologique des nouveau-nés de MPE.
- Analyser les caractéristiques cliniques, thérapeutiques et évolutives des nouveau-nés de MPE.
- Déterminer les facteurs liés à la mortalité des nouveau-nés de MPE dans notre série.

## **2 / NATURE ET PERIODE D'ETUDE :**

La présente étude rétrospective descriptive a été menée par l'exploitation des dossiers médicaux des nouveau-nés hospitalisés au service de Réanimation Néonatale du CHU Hassan II entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2018 et le 31 Juillet 2019, et dont les mères étaient pré-éclamptiques.

## **3 / COLLECTE ET ANALYSE DES DONNEES :**

Les données ont été recueillies à partir des registres d'hospitalisation et des dossiers médicaux des nouveau-nés de MPE.

Pour réaliser ce travail, nous avons utilisé une fiche d'exploitation que nous avons élaborée comme support. Celle-ci nous a permis de recueillir les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, thérapeutiques et liées au pronostic materno-fœtal.

La saisie des données, ainsi que l'analyse ont été réalisées au sein du laboratoire d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès à l'aide du logiciel SPSS 10.0 pour Windows.

Nous avons fait appel à deux types d'analyse :

- Univariée: calcul de pourcentages, moyennes...
- Bivariée: Utilisation des tests statistiques (khi- deux, Fisher)

#### **4/ POPULATION D'ETUDE :**

Ce travail a concerné tous les nouveau-nés de MPE hospitalisés au service de Réanimation Néonatale du CHU Hassan II de Fès.

##### **a) Critère d'inclusion :**

Les nouveau-nés de MPE qui ont été hospitalisés au CHU Hassan II ont été inclus.

##### **b) Critère d'exclusion :**

Ont été exclus de cette étude :

- Les nouveau-nés des MPE n'ayant pas été hospitalisés durant la période d'étude.

#### **5) DIFFICULTES DE L'ETUDE**

Compte tenu de la complexité du travail, les difficultés auxquelles nous nous sommes confrontés sont:

- La difficulté à retrouver certains dossiers.
- Le manque d'informations contenues dans les dossiers, en particulier celles des parturientes et l'évolution de leurs nouveau-nés au long terme.
- L'absence de quelques examens complémentaires demandés.

#### **6) PARAMETRES RECEUILLIS :**

Voir fiche d'exploitation annexée.

# RESULTATS

## **ETUDE DESCRIPTIVE :**

Dans cette étude, on a retrouvé 60 dossiers répondants à nos critères d'inclusion.

### **I) Caractéristiques maternelles :**

#### **1) Répartition selon les données démographiques :**

##### **A) Age :**

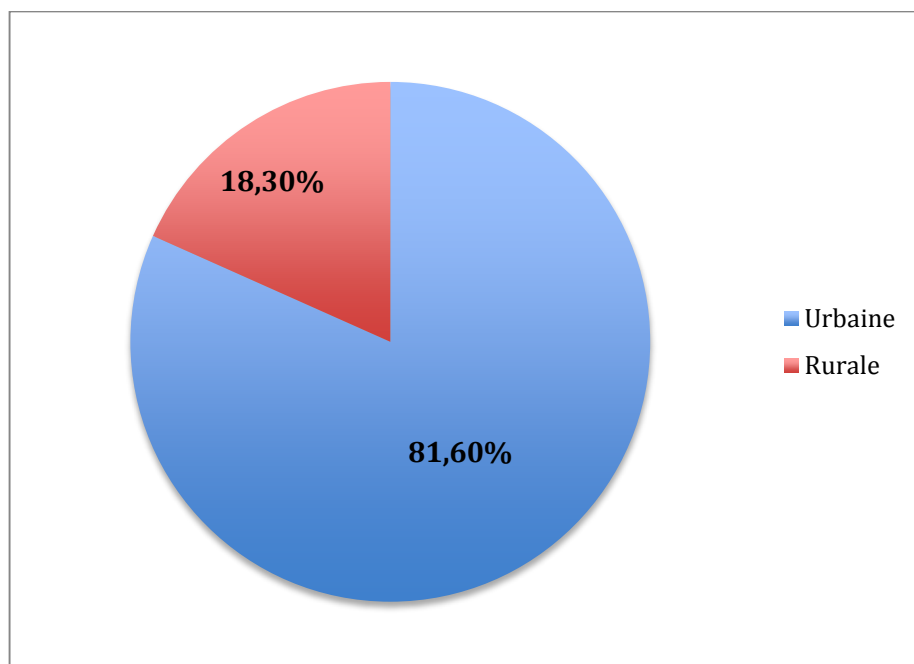
La moyenne d'âge des femmes dans notre étude était de 30,08 ans, l'écart-type était de 6,17. L'âge a varié entre 18ans et 43ans.

##### **B) Etat civil :**

Les parturientes mariées étaient au nombre de 58 (96,6%), celles divorcées étaient au nombre de 2 (3,3%).

##### **C) Origine géographique :**

Dans cette population 11 femmes (18,3%) étaient d'origine rurale et 49 (81,6%) d'origine urbaine.



**Figure 1 : Répartition des parturientes selon l'origine géographique**

**D) Profession :**

La plupart des patientes étaient des femmes au foyer soit 56 femmes (91,7%), une femme était technicienne de laboratoire (1,7%), une femme était conseillère en communication (1,7%), 2 femmes étaient infirmières (3,3%).

**Tableau 1 : Répartition des parturientes selon leur profession**

|                   | Nombre | Pourcentage |
|-------------------|--------|-------------|
| Conseillère       | 1      | 1,7%        |
| FAF               | 56     | 91,7%       |
| Infirmière        | 2      | 3,3%        |
| Technicienne labo | 1      | 1,7%        |

**2) Répartition selon les antécédents :****A) Selon les antécédents gynéco-obstétricaux :**

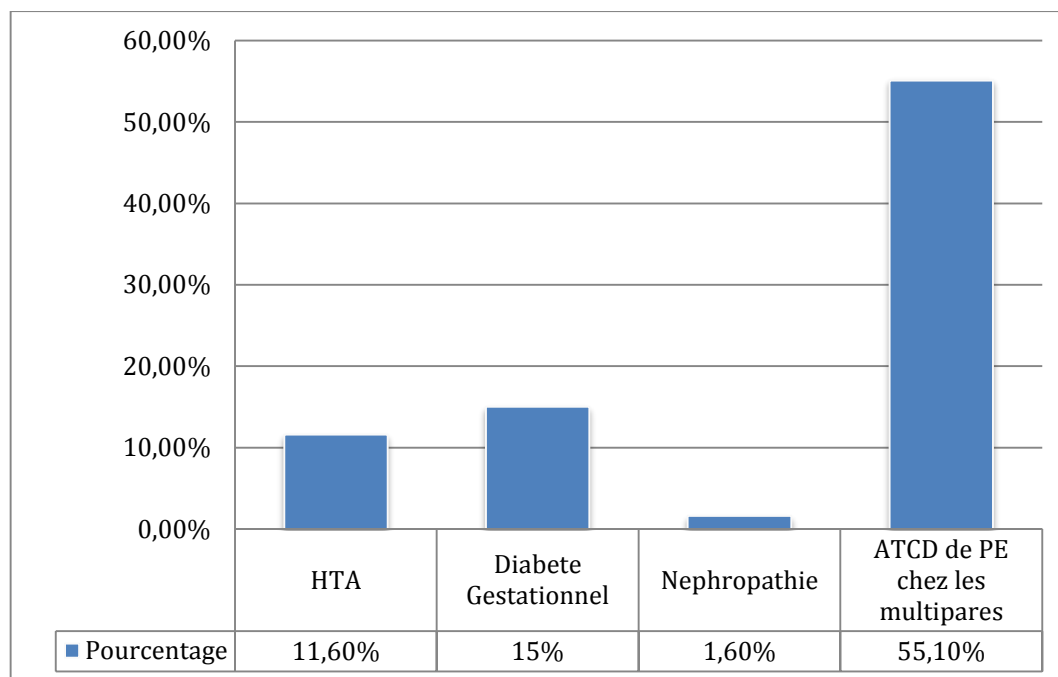
Dans notre étude, 29 femmes étaient des multipares (48,3%) et 31 étaient nullipares (51,7%).

**Tableau 2 : Répartition des parturientes selon la parité**

|            | Nombre | Pourcentage |
|------------|--------|-------------|
| Nullipares | 31     | 51,7%       |
| Multipares | 29     | 48,3%       |

**B) Selon les antécédents médicaux :**

7 femmes étaient hypertendues (11,6%), 9 ont présentés un diabète gestationnel (15%), une seule femme avait une néphropathie (1,6%), 16 femmes avaient un antécédent de pré-éclampsie chez les multipares (55,1%).



**Figure 2 : Répartition des femmes selon leurs antécédents**

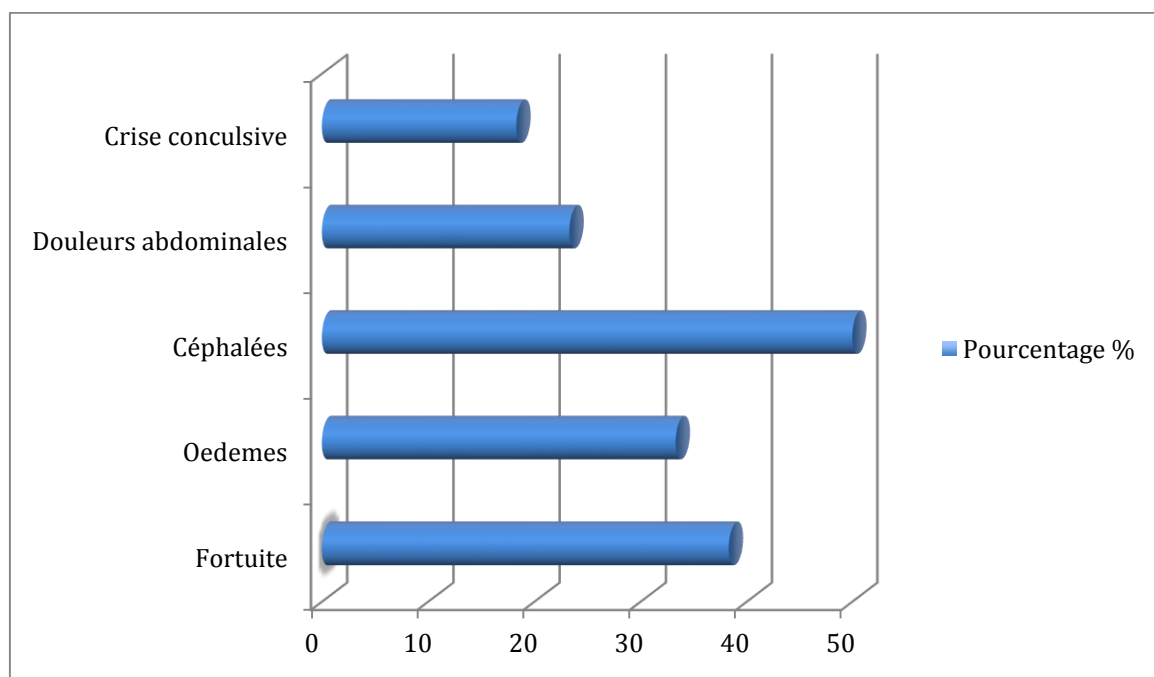
### **3) Répartition selon l'examen clinique de la parturiente:**

#### **A) Terme de survenue :**

Le terme de survenue était connu chez 39 patientes (n= 39), avec une moyenne de 31,4 SA, un écart-type de 3,6, un minimum de 23 SA et un maximum de 36 SA.

#### **B) Circonstances de découverte :**

La découverte de la pré-éclampsie chez les parturientes dans notre étude était fortuite chez 23 femmes (mesure systématique de la TA) (38,3%), par des oedèmes chez 20 femmes (33,3%), par des céphalées chez 30 femmes (50%), par des douleurs abdominales chez 14 femmes (23,3%), et par des crises convulsives chez 13 femmes (21,6%).



**Figure 3 : Répartition des femmes selon les circonstances de découverte de la pré-éclampsie**

**C) Tension artérielle :**

- La tension artérielle systolique était de moyenne de 160,5mmHg et un écart-type de 10,3.
- La PAS minimale était de 140mmHg.
- La PAS maximale était de 200mmHg.
- La tension artérielle diastolique était de moyenne de 90,2mmHg et un écart-type de 10,6.
- La PAD minimale était de 70mmHg.
- La PAD maximale était de 130mmHg
- L'hypertension artérielle était sévère ( $TAS \geq 160$  et/ ou  $TAD \geq 110$ ) chez 47 parturientes (78,3%).

**D) La protéinurie :**

La protéinurie a été quantifiée d'une manière semi-quantitative durant l'étude par la bandelette urinaire dans un premier temps.

- 2 croix (0,3g/L) ont été retrouvées chez 40 parturientes (66,6%).
- 3 croix (1g/L) ont été retrouvées chez 10 parturientes (16,6%).
- Chez 10 patientes la bandelette urinaire n'a pas été réalisée.

#### 4) Répartition selon les complications :

Dans notre études, 26 parturientes pré-éclamptiques ont eu des complications (43,3%) : des crises d'éclampsie chez 13 femmes (21,6%), un HELLP syndrome chez 7 femmes (11,7%), une insuffisance rénale chez 8 femmes (13,3%), un HRP chez 3 femmes (5%), ainsi que la mort intra-utérine du deuxième jumeaux lors d'une grossesse gémellaire chez 2 femmes (3,3%).

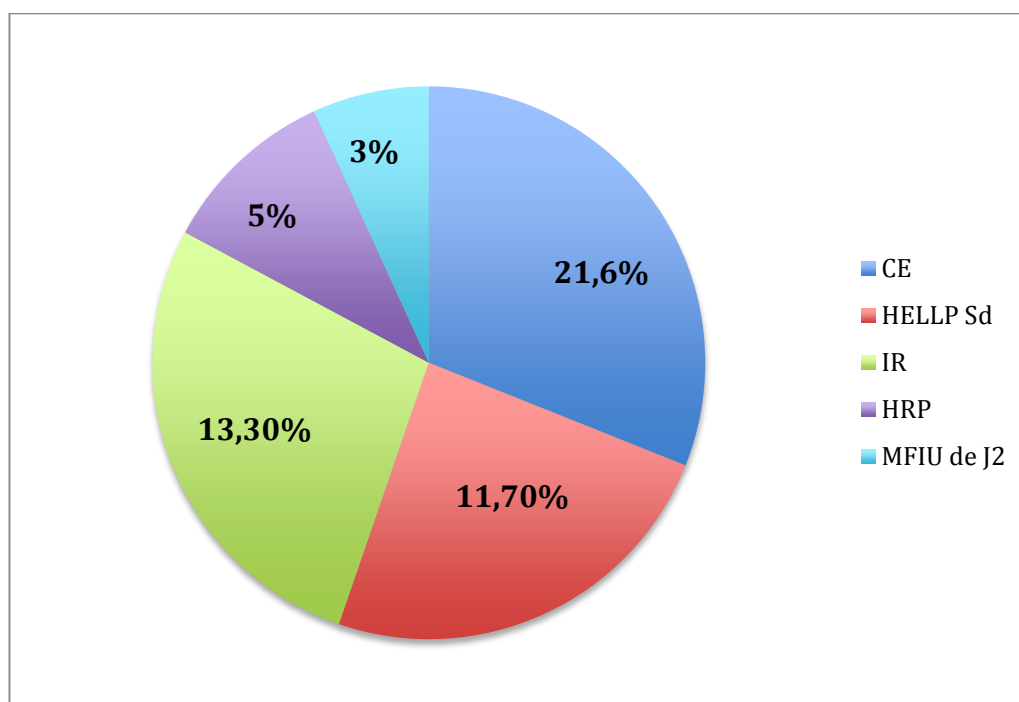


Figure 4 : Répartition des femmes selon les complications de la PE

**5) Répartition selon les données des examens complémentaires :****A) Selon les données de l'échographie :**

- L'oligo-amnios a été objectivé chez 11 parturientes (18,3%).
- L'hydramnios a été retrouvé chez une seule parturiente.
- Un HRP a été retrouvée chez 3 patientes (5%).
- RCIU chez 5 parturientes (8,3%).
- Une MFIU a été retenue chez 2 autres patientes, toutes les deux présentant une grossesse gémellaire (3,3%).

**B) Selon les données du RCF :**

Chez 16 parturientes (26,6%), on a remarqué un tracé pathologique du RCF.

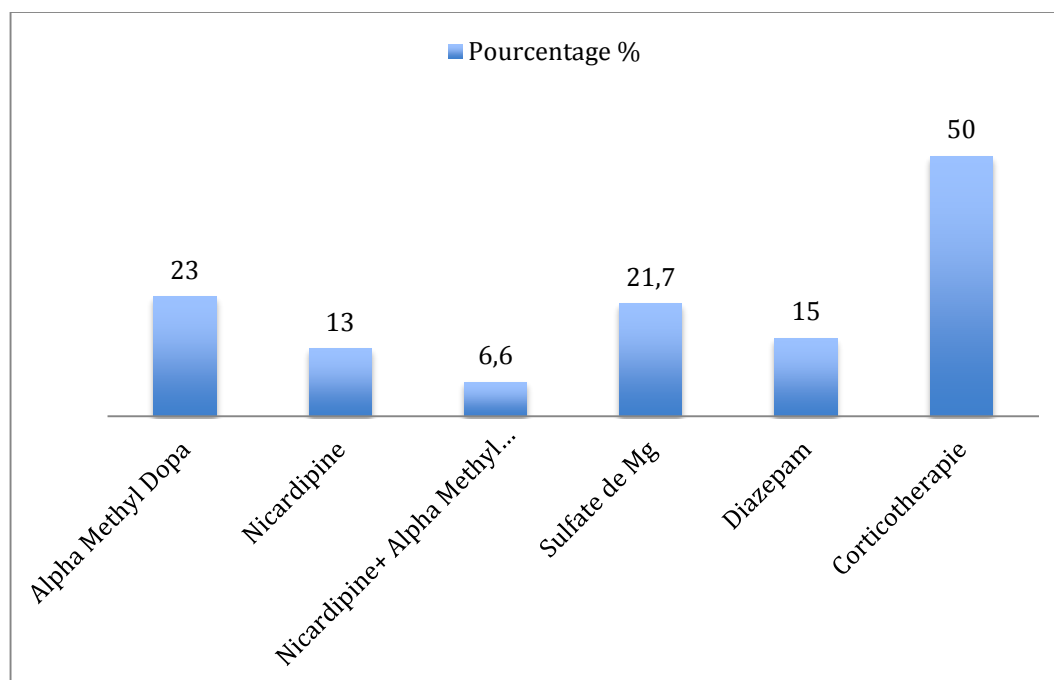
## **6) Répartition selon la thérapeutique :**

Dans cette étude 53 parturientes ont reçu un traitement antihypertenseur :

- 13 parturientes (21,7%) ont pris un inhibiteur calcique (Nicardipine).
- 23 parturientes (38,3%) ont pris un anti hypertenseur central (Alpha-méthyl Dopa)
- La Nicardipine et l'Alpha-méthyl Dopa ont été pris en association chez 4 parturientes (6,6%).

Les autres moyens de traitement ont variés comme suit :

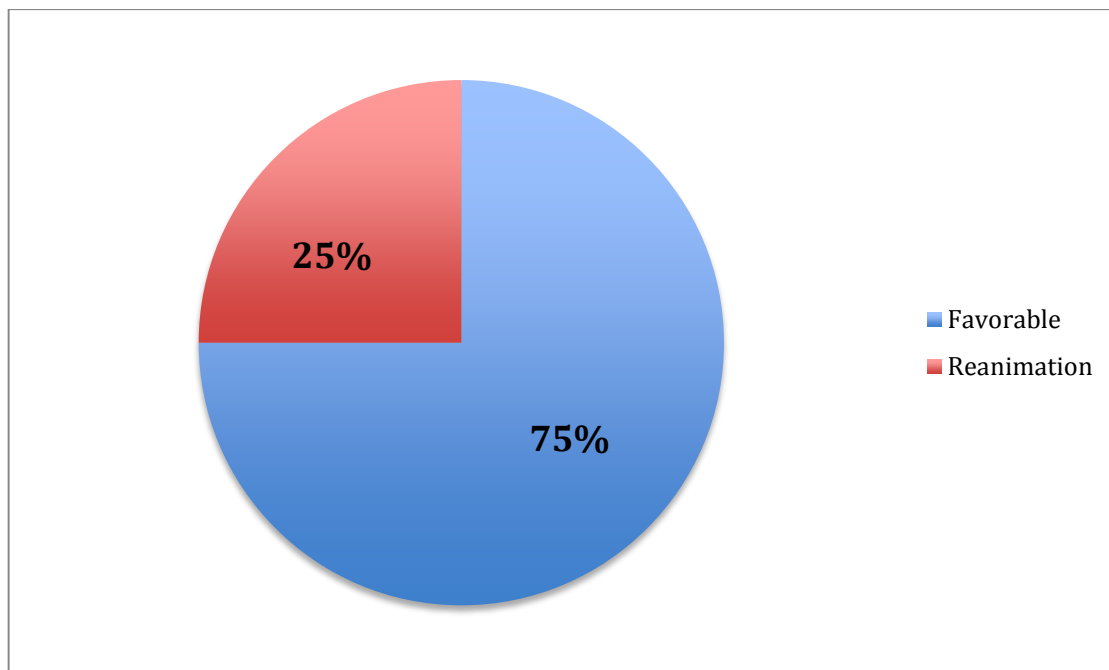
- 13 parturientes (21,7%) ont bénéficiés de Sulfate de magnésium.
- 9 parturientes (15%) ont pris un anticonvulsivant (Diazepam) pour traitement en urgence leur crise d'éclampsie.
- 30 parturientes (50%) ont reçus la corticothérapie prénatale.



**Figure 5 : Répartition des parturientes selon les moyens thérapeutiques utilisés**

### **7) Répartition selon l'évolution :**

Les parturientes dont l'évolution a été favorable étaient au nombre de 45 (75%), 15 femmes ont été hospitalisées au service Réanimation Mère-Enfant (25%).



**Figure 6 : Répartition des parturientes selon l'évolution**

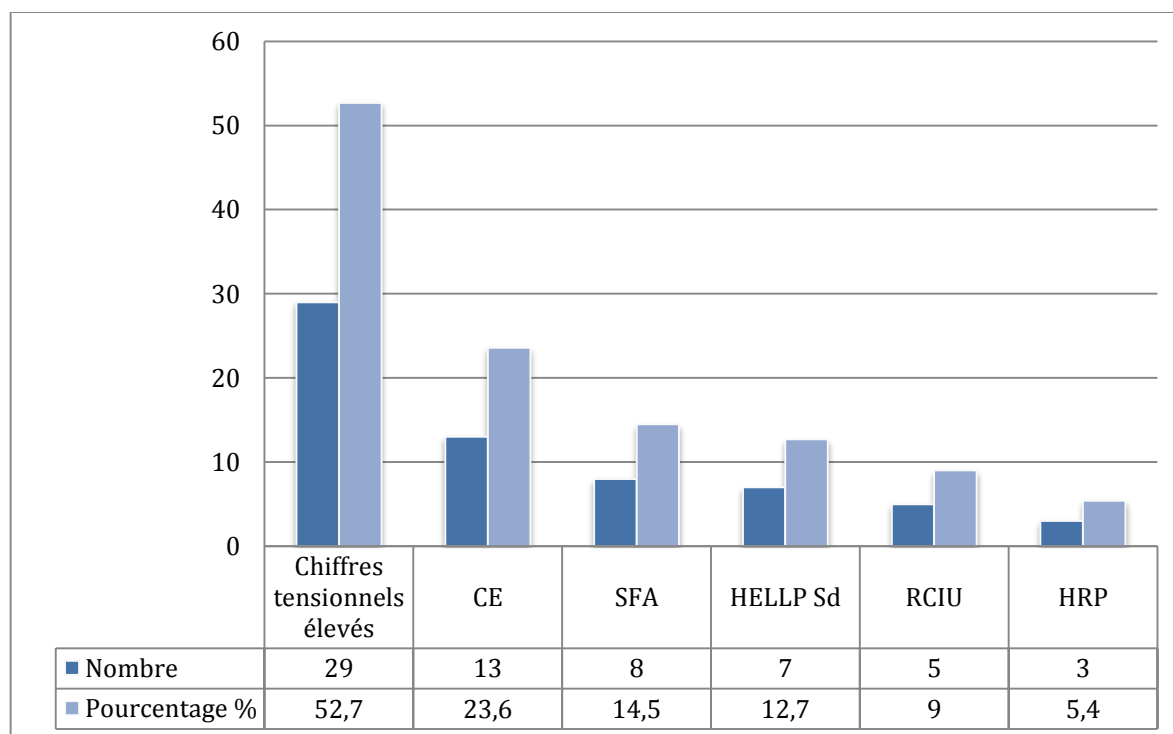
## **8) Répartition selon le mode d'accouchement :**

Dans notre étude 55 des parturientes ont accouché par voie haute (91,7%), tandis que 5 ont accouché par voie basse (8,3%).

### **Indication de la voie haute :**

Les indication de l'accouchement par voie haute a varié comme suit :

- Chiffres tensionnels élevés chez 29 parturientes (52,7%)
- SFA chez 8 parturientes (14,5%).
- CE chez 13 parturientes (23,6%).
- HELLP Syndrome chez 7 parturientes (12,7%).
- RCIU chez 5 parturientes (9%).
- HRP chez 3 parturientes (5,4%).



**Figure 7 : Répartition selon l'indication de la voie haute**

## **II) Caractéristiques des nouveau-nés hospitalisés de mères pré-éclamptiques :**

### **1) Nombre de patients :**

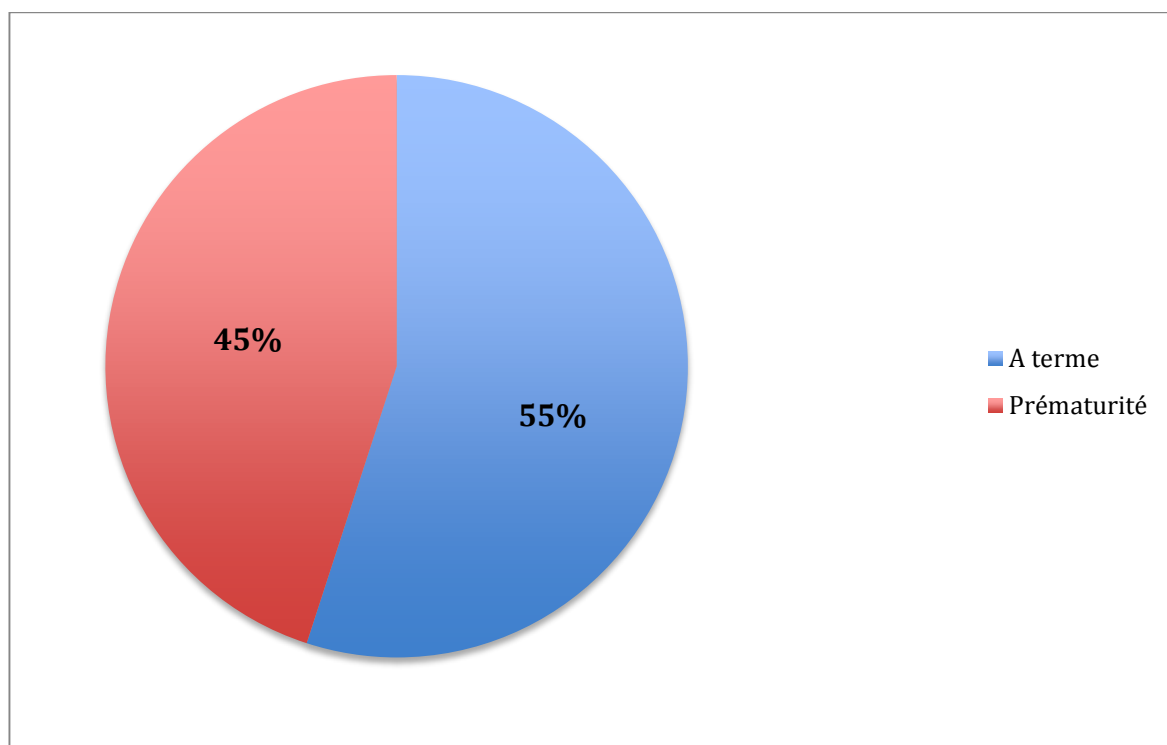
Nous avons retrouvés 60 nouveau-nés hospitalisés au service durant cette période et dont les mères avaient une PE.

### **2) Sexe :**

Dans notre série, 35 nouveau-nés étaient de sexe masculin (58,3%), comparativement au nombre de sexe féminin qui était de 25 (41,7%).

### **3) Age gestationnel :**

- Les nouveau-nés à terme étaient au nombre de 33 (55%).
- Les prématurés étaient au nombre de 27 (45%).
- Une prématurité moyenne (entre 32-36SA) a été retenue chez 17 nouveau-nés (28,3%).
- Une grande prématurité (entre 28-32SA) a été retenue chez 10 nouveau-nés (16,6%).

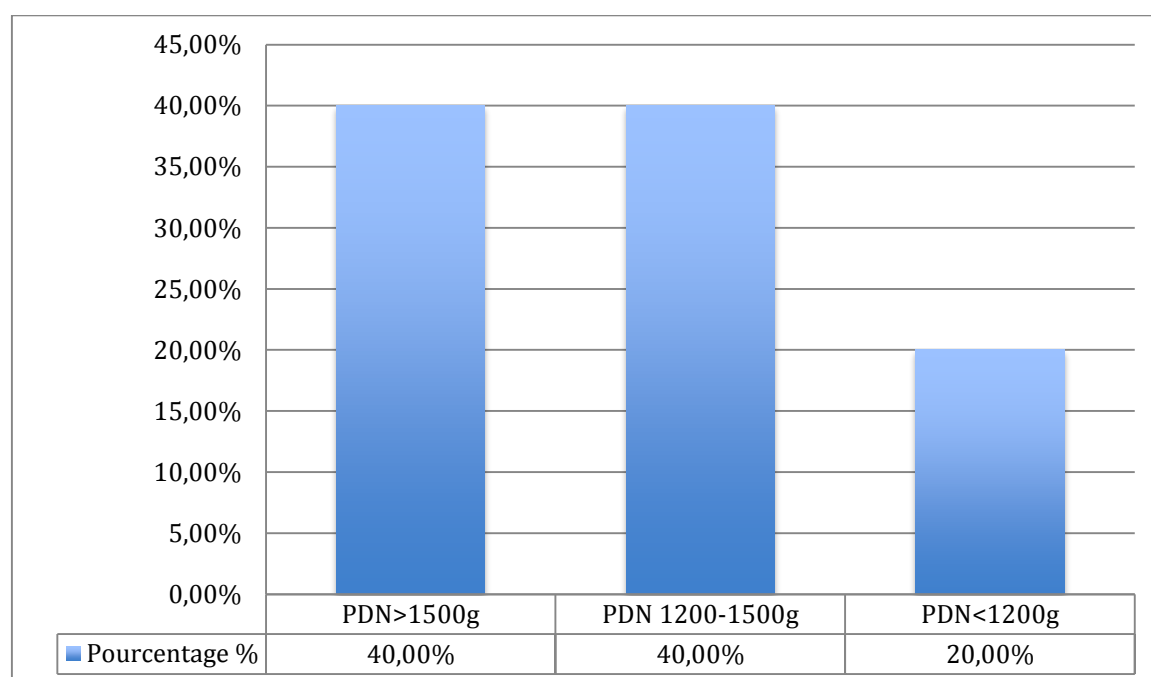


**Figure 8 : Répartition selon l'âge gestationnel**

#### 4) Répartition selon les paramètres de croissance :

Dans notre série, le poids de naissance a varié comme suit :

- 36 nouveau-nés avaient un poids de naissance inférieur à 1500g (60%).
- 24 nouveau-nés avaient un poids de naissance entre 1200-1500g (40%).
- 12 nouveau-nés avaient un poids de naissance inférieur à 1200g (20%).
- 24 nouveau-nés avaient un poids de naissance supérieur à 1500g (40%).



**Figure 9 : Répartition selon les paramètres de croissance**

## **5) Répartition selon le score d'APGAR :**

### **A) Score d'APGAR à 1 min :**

Dans notre série, les nouveau-nés ont été tous admis de la maternité du CHU Hassan II de Fès.

Le score d'APGAR à la première minute de vie était normal chez 43 nouveau-nés (71,7%), moyen chez 8 nouveau-nés (13,3%), tandis qu'il était bas chez 9 nouveau-nés (15%).

**Tableau 3 : Répartition selon le score d'APGAR à la 1<sup>ère</sup> minute**

|                     | Nombre de nouveau-nés | Pourcentage % |
|---------------------|-----------------------|---------------|
| Score bas (0-3)     | 9                     | 15            |
| Score moyen (4-6)   | 8                     | 13,3          |
| Score normal (7-10) | 43                    | 71,7          |

### **B) Score d'APGAR à 5min :**

Seuls 3 nouveau-nés ont eu un score d'APGAR bas (Score entre 0 et 3) à la 5<sup>ème</sup> minute (5%).

## **6) Répartition selon l'âge d'admission :**

Dans notre étude, l'âge d'admission des nouveau-nés au service a varié entre 1 jour et 11 jours de vie.

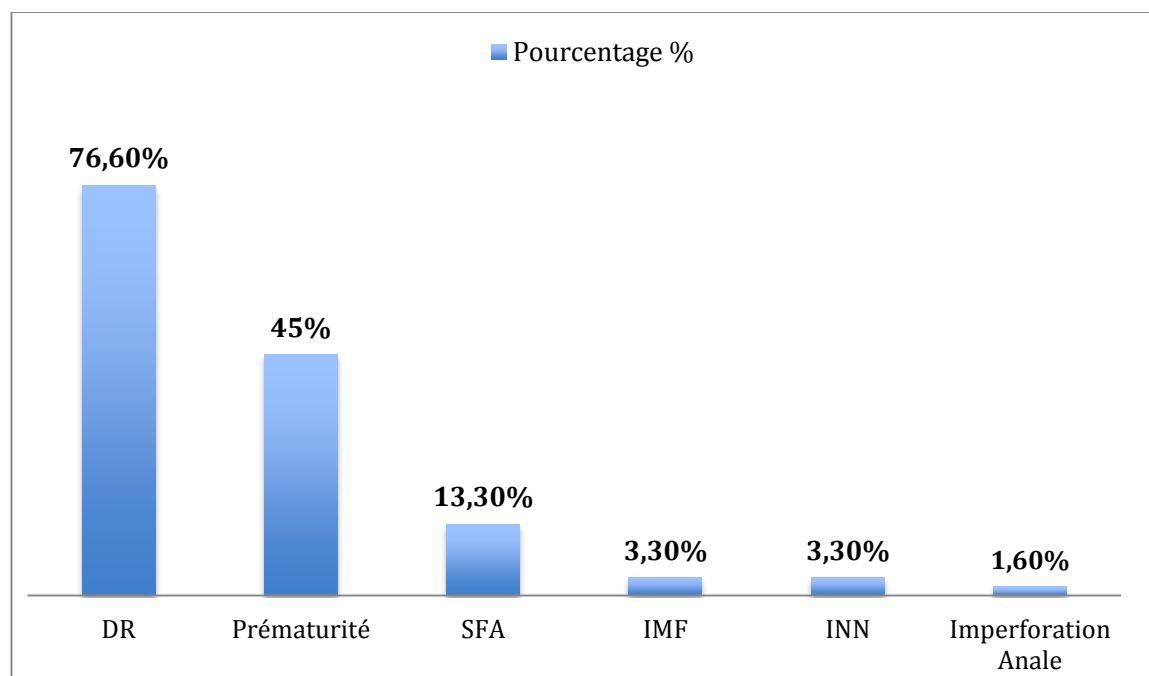
- 47 nouveau-nés ont été admis à un âge  $\leq$  à 24h de vie (78,3%).
- 4 nouveau-nés ont été admis entre 24h-48h de vie (6,6%).
- 9 nouveau-nés ont été admis à plus de 48h de vie (15%).

## 7) Répartition selon l'examen clinique des nouveau-nés :

### A) Répartition selon le motif d'hospitalisation :

Les nouveau-nés de MPE ont été hospitalisés au service de réanimation néonatale pour les motifs suivants :

- 46 nouveau-nés ont été hospitalisés pour détresse respiratoire (DR) (76,6%).
- 27 nouveau-nés ont été hospitalisés pour prématurité (45%).
- 8 nouveau-nés ont été hospitalisés pour SFA (13,3%).
- 2 nouveau-nés ont été hospitalisés pour infection materno-foetale (IMF) (3,3%), et 2 autres pour Ictère néonatal (INN) (3,3%).
- Un nouveau-né a été hospitalisé pour une imperforation anale (1,6%).
- Notons que plusieurs nouveau-nés ont été admis pour l'association de deux ou plusieurs de ces motifs.



**Figure 10 : Répartition selon le motif d'hospitalisation**

**B) Répartition selon l'état général du nouveau-né :**

L'examen clinique initial des nouveau-nés a objectivé :

- 5 bébés pales (8,3%).
- 4 bébés ictériques (6,6%)
- 3 bébés peu réactifs (5%)
- 2 bébés cyanosés et bradycardes (3,3%)
- 2 bébé hypothermes (3,3%).

**Tableau 4 : Répartition selon l'état général**

|                          | Nombre | Pourcentage % |
|--------------------------|--------|---------------|
| Bébé pale                | 5      | 8,3           |
| Bébé peu réactif         | 3      | 5             |
| Bébé cyanosé, bradycarde | 2      | 3,3           |
| Bébé ictérique           | 4      | 6,6           |
| Bébé hypotherme          | 2      | 3,3           |

**C) Répartition selon le bilan malformatif :**

- Le bilan malformatif des nouveau-nés était négatif chez 51 (85%).
- Une malformation ano-rectale a été objectivée chez 2 nouveau-nés (3,3%).
- Des oreilles bas implantés chez 2 nouveau-nés (3,3%).
- Un facies trisomique chez 2 nouveau-nés (3,3%).
- Une cryptorchidie bilatérale chez un nouveau-né (1,6%).
- Une suspicion d'un syndrome de Turner chez un nouveau-né (1,6%).
- Une déformation des pieds chez un nouveau-né (1,6%).

**Tableau 5 : Répartition selon le bilan malformatif**

|                          | Nombre | Pourcentage % |
|--------------------------|--------|---------------|
| Négatif                  | 51     | 85            |
| Malformation ano-rectal  | 2      | 3,3           |
| Cryptorchidie bilatérale | 1      | 1,6           |
| Suspicion Sd de TURNER   | 1      | 1,6           |
| Déformation des pieds    | 1      | 1,6           |
| Oreilles bas implantés   | 2      | 3,3           |
| Facies trisomique        | 2      | 3,3           |

**D) Répartition selon l'examen pleuro-pulmonaire :**

- 46 nouveau-nés ont présenté une détresse respiratoire à la naissance (76,7%).
- Une intubation a été indiquée chez 26 nouveau-nés (43,3%).
- Tous ces patients ont bénéficié d'une radio thoracique; celle ci a objectivé une maladie des membranes hyalines chez 17 nouveau-nés (28,3%).
- Le surfactant a été administré chez 15 patients (25%).

**E) Répartition selon l'examen cardio-vasculaire :**

Dans notre étude 49 des nouveau-nés n'avaient aucune anomalie à l'examen cardio-vasculaire (81,6%).

- Une échographie cardiaque a été réalisée chez 31 nouveau-nés (51,6%).
- Une HTAP a été diagnostiquée chez 6 nouveau-nés (10%).
- Une persistance du canal artériel a été diagnostiquée chez 7 nouveau-nés (11,6%).
- Une cardiopathie hypertrophique a été retrouvée chez 3 nouveau-nés (5%).
- Une transposition des gros vaisseaux a été objectivée chez 2 nouveau-nés (3,3%).

**F) Répartition selon l'examen neurologique :**

- Les reflexes archaïques étaient présents chez 32 des nouveau-nés (53,3%), ils étaient absents chez 28 d'entre eux (46,3%).
- Le tonus était normal chez 34 patients (56,7%).
- Des convulsions ont été diagnostiquées chez 3 nouveau-nés (5%).
- Des apnées d'origine neurologique ont été remarquées chez un seul nouveau-né.
- Une échographie trans-fontanellaire a été réalisée chez 27 nouveau-nés (45%). Elle a objectivé chez 4 d'entre eux une hémorragie cérébrale (6,6%).

**8) Répartition selon les données de l'hémogramme:**

- Une anémie a été diagnostiquée chez 13 nouveau-nés (21,6%).
- Une hyperleucocytose a été retrouvée chez 36 nouveau-nés (60%).
- Une thrombopénie a été objectivée chez 28 nouveau-nés (46,6%), la valeur de la thrombopénie a varié entre 7000/mm<sup>3</sup> et 142000/ mm<sup>3</sup>.

**9) Répartition selon l'état métabolique :**

- 31 nouveau-nés ont présentés une hypocalcémie (51,6%).
- 15 nouveau-nés ont présentés une hypoglycémie (25%).

**10) Répartition selon la durée d'hospitalisation :**

La durée d'hospitalisation a varié entre 1 jour et 14 jours avec une moyenne de 3,98 jours et un écart-type de 3,407.

**11) Répartition selon les complications néonatales :**

Les complications présentés lors de l'hospitalisation des nouveau-nés de mère pré-éclamptiques dans notre étude ont variés comme suit :

**Tableau 6 : Répartition selon les complications**

|                               | Nombre | Pourcentage % |
|-------------------------------|--------|---------------|
| Persistance du canal artériel | 7      | 11,6          |
| Asphyxie périnatale           | 4      | 6,6           |
| Ictère néonatal               | 5      | 8,3           |
| Entérocolite                  | 4      | 6,6           |
| Hémorragie cérébrale          | 4      | 6,6           |
| Crises convulsives            | 3      | 5             |

**12) Répartition selon le traitement reçu par les nouveau-nés:****A) Antibiothérapie :**

Dans notre série 39 nouveau-nés (65%) ont reçu une antibiothérapie.

Les antibiotiques administrés ont été comme suit :

**Tableau 7 : Répartition selon le traitement antibiotique reçu**

|                                     | Nombre | Pourcentage % |
|-------------------------------------|--------|---------------|
| Triaxon + Gentamycine               | 24     | 40            |
| Triaxon + Gentamycine+ Flagyl       | 1      | 1,7           |
| Amoxicilline + Gentamycine          | 2      | 3,3           |
| Ciprofloxacin + Amiklin             | 6      | 10            |
| Ciprofloxacin + Invanz              | 1      | 1,7           |
| Amiklin + Invanz                    | 2      | 3,3           |
| Triaxon + Gentamycine+ Amoxicilline | 3      | 5             |

**B) Autres traitements admis :**

- Les 5 patients ayant présentés un ictère néonatal, ont été admis pour photothérapie.
- La persistance du canal artériel traitée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez 3 nouveau-nés et par le paracétamol chez 2 autres patients. Les 2 autres nouveau-nés n'ont pas nécessité de traitement médicamenteux.
- La transfusion par le sang a été réalisée chez 4 nouveau-nés anémiques.
- La transfusion des plaquettes a été réalisée chez 5 patients.
- La transfusion d'albumine a été réalisée chez 3 patients.
- L'administration de caféine pour le traitement des apnées a été réalisée chez 5 nouveau-nés.
- L'administration du Gardenal pour le traitement des crises convulsives a été réalisée chez 3 nouveau-nés.

**13) Répartition selon la mortalité :**

Dans notre série, 27 des nouveau-nés hospitalisés (45%) sont décédés, 12 d'entre eux étaient des prématurés (44,4%)

## ETUDE ANALYTIQUE :

### 1) Analyse bi-variée des facteurs de mortalité :

| Facteur de mortalité              | Evolution non favorable | Evolution favorable | Signification (p) |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|
| Poids inférieur à 1,5Kg           | 21 (58,3%)              | 15 (41,6%)          | 0,011             |
| Détresse respiratoire             | 23 (50%)                | 23 (50%)            | 0,158             |
| Crise d'éclampsie                 | 4 (44,4%)               | 5 (66,6%)           | 1,0001            |
| Souffrance fœtale aigue           | 1 (25%)                 | 3 (75%)             | 0,610             |
| Persistance du canal artériel     | 4 (57%)                 | 3 (75%)             | 0,047             |
| Hémorragie cérébrale              | 0 (0%)                  | 4 (100%)            | 1,0001            |
| Non prise de la cortico prénatale | 4 (13%)                 | 26 (86%)            | 0,003             |
| Prise du Sulfate de Mg            | 5 (38,4%)               | 8 (61,6%)           | 0,655             |

Dans notre série, les tests statistiques utilisés comme le test de Khi-2 ou de Fisher ont permis de démontrer que les facteurs suivant étaient des facteurs de mortalité :

- Le poids de naissance inférieur à 1,5 Kg (p= 0,011)
- La persistance du canal artériel (p= 0,047)
- La non prise de la corticothérapie prénatale (p= 0,003)

## **2) Analyse multi-variée des facteurs de mortalité :**

| <b>Facteurs de mortalité</b>      | <b>Signification (p)</b> |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Poids inférieur à 1,5Kg           | 0,051                    |
| Souffrance fœtale aigue           | 0,001                    |
| Persistance du canal artériel     | 0,740                    |
| Non prise de la cortico prénatale | 0,999                    |

Nous retenons dans notre analyse multi-variée par la méthode de régression logistique binaire que l'association suivante est un facteur de mortalité :

- Le poids de naissance inférieur à 1,5Kg ( $p=0,051$ )
- La souffrance fœtale aigue ( $p<0,001$ )
- La persistance du canal artériel ( $p=0,740$ )
- Non prise de la corticothérapie prénatale ( $p=0,999$ )

# DISCUSSION

## **I) Caractéristiques maternelles**

### **1. Caractéristiques générales :**

#### **1-1 Données démographiques :**

##### **a- L'âge maternel :**

Dans cette série, la PE est plus fréquente chez les mères jeunes avec une moyenne de 30,08 ans.

Ces résultats sont très proches de ceux avancés par certains auteurs qui ont trouvé que les désordres hypertensifs au cours de la grossesse concernent surtout la femme jeune.

En effet, Toure.I.A [77] a noté que la tranche d'âge la plus concernée par la maladie est celle de 17 à 34 ans dans plus de 75% des cas.

L'âge moyen des patientes a été de 29,84 ans dans l'étude Sénégalaise de Thiam. [78]

Pour Duckitt par contre, le risque ajusté de développer une PE pour les femmes de plus de 40 ans est de 2,5 [79].

L'étude de Seidman ne révèle aucune corrélation entre l'âge maternel et la PE [80].

Sur le plan national, des résultats concordants ont été observés chez Moukaddime [81] qui a retrouvé que la PE était fréquemment rencontrée dans la tranche d'âge de 25 à 35 ans avec un taux de 43,94%. Dans le même sens, Mansouri [82] a noté 52,11% des patientes âgées entre 25 et 35 ans.

##### **b- Origine géographique :**

Les régions rurales dans notre contexte sont connues par un niveau d'instruction plus bas et des conditions socio-économiques défavorables. Pourtant, il n'y avait que 18,3% des parturientes qui étaient d'origine rurale. Certains auteurs

accordent un rôle important des facteurs sociodémographiques tandis que pour d'autres, les différences entre les catégories socio-économiques sont minimales et les catégories dites défavorisées ne sont pas forcément plus exposées [83].

### **c-La profession :**

Seulement 6,7% des parturientes avaient un travail, le reste était des femmes au foyer. Cela rejoint les données de la littérature qui objectivent que le risque est plus élevé chez les mères chômeuses ou ayant un faible niveau d'éducation [68,84]. Une étude Allemande publiée en 2011 a retrouvé une association avec le statut socioéconomique: les femmes occupant des emplois à faible revenu ont été diagnostiquées avec une PE plus fréquemment que les femmes enceintes occupant des emplois à revenu élevé (c'est-à-dire des postes de direction ou des postes nécessitant un diplôme universitaire). Les femmes enceintes signalant une difficulté financière particulièrement élevée ont également montré un risque plus élevé de PE. [69]

### **1-2 Antécédents obstétricaux :**

Bien que la PE soit une pathologie de la femme primipare, la littérature affirme que les patientes multipares avec des antécédents de PE, de MFIU ou autres complications de PE représentent une population à haut risque de développer un deuxième épisode de la maladie, surtout dans ses formes graves qui peuvent être identifiées dès le début de la grossesse.

C'est ainsi que l'antécédent de PE ressort comme un facteur de risque significatif dans de nombreuses études avec un taux de récurrence qui varie entre 20 à 55% selon les publications [74 ,85 ,86].

Dans notre étude, un antécédent de PE a été retrouvé dans 55% des cas chez les multipares.

Duckitt [79], quant à elle, retrouve un risque multiplié par sept de développer une PE chez les femmes qui ont eu un antécédent de cette affection.

Les facteurs de risque de PE sont représentés par : une PE dans une gestation précédente, étant nullipares, et étant à un âge extrême (moins de 20 ans ou plus de 40 ans) et ayant une descendance afro-américaine. [87, 88,47]

Une étude prospective appliquant le concept proposé par l'institut NICE pour utiliser les facteurs de risque comme prédicteurs de test pour la PE a obtenu un taux de détection de 37% et 28,9% des cas dans la PE précoce et tardive, respectivement. Dans cette même étude, il a été démontré que le facteur clinique doté d'une plus grande capacité prédictive était l'antécédent de PE. Evidemment, ce scénario ne favorise pas l'identification des femmes nullipares à risque de PE, ce qui constitue une limitation majeure, car l'incidence de cette complication est plus élevée dans ce groupe. Spécifiquement pour les femmes nullipares, une étude multicentrique menée auprès de plus de 8 000 femmes ayant une grossesse à faible risque a démontré un taux de détection de 37% pour la PE en utilisant un modèle prédictif composé exclusivement de facteurs cliniques; l'obésité et la primiparité sont apparues comme les principaux éléments prédictifs démographiques de la PE précoce de femmes enceintes. [88]

Dans notre série 31 parturientes étaient des nullipares soit 51,6%.

### **1-3 Antécédents médicaux :**

Des études faites sur les antécédents des patientes pré-éclamptiques ont relevé que les facteurs de risque réno-vasculaires sont les plus fréquents chez les femmes pré éclamptiques comparativement à la population normale.

Pour Edouard D [89], l'HTA multiplie le risque de PE par six, Beaufils M. et Savard Patrice ont observé la même chose [90, 91].

Comme l'hypertension artérielle chronique (11,7% de nos patientes), le diabète gestationnel (15%) augmentent également le risque de PE. Le diabète multiplie ce risque par trois [89], voir par quatre [65]. La littérature mentionne également que d'autres antécédents cardiovasculaires (cardiopathie, obésité) sont des facteurs de risques de PE sévère [92].

En se basant sur une étude Américaine récente, il a été rapporté également que les pathologies préexistantes telles que l'hypertension chronique, le diabète sucré, la néphropathie et le syndrome des anticorps anti-phospholipides sont également des facteurs de risques de la PE, ainsi que l'utilisation de techniques de reproduction assistée [93]. Cette dernière est associée à une incidence plus élevée de grossesses multiples et à une augmentation de l'âge moyen des femmes lors de leur première grossesse, qui agissent ensemble pour augmenter la survenue de PE.

L'Institut national pour la santé et l'excellence clinique (NICE) a proposé, dans un document publié en 2010, une classification des facteurs de risque de PE comme «risque modéré» et «risque élevé», afin d'en faire des outils capables de définir le groupe pour lequel l'application immédiate de mesures prophylactiques serait indiquée. Les facteurs suivants ont été classés comme à haut risque [87]:

- Antécédents de tout trouble hypertenseur lors de grossesses précédentes.
- Maladie rénale chronique.
- Maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé ou le syndrome des anticorps anti-phospholipides.
- Diabète de type 1 ou 2.
- Hypertension artérielle chronique.

**1-4 Données de la consultation prénatale :****a) Terme de survenue :**

En ce qui concerne le moment de la manifestation, la PE est appelée précoce lorsqu'elle survient avant 34 semaines de gestation et tardive après cet âge gestationnel.

La nécessité de classer la PE comme précoce (avant 34SA) [94] ou tardive est utile car l'analyse histologique placentaire des femmes pré-éclamptiques à début précoce a démontré que les lésions vasculaires étaient prédominantes et que le volume placentaire était diminué, tandis que des volumes placentaires plus importants étaient plus fréquents en cas de manifestation après 37SA. De ce fait, les cas de PE à début précoce seraient davantage associés à une insuffisance placentaire et donc à une restriction de la croissance fœtale. D'un autre côté, les cas d'apparition tardive présenteraient des conditions cliniques moins dangereuses. En résumé, les dommages placentaires et leurs manifestations cliniques varient en fonction du moment de l'apparition de la PE. [87]

En se basant sur notre série, le terme de survenue de la PE était connu chez 39 patientes (n= 39), avec une moyenne de 31,4 SA, similaire à l'étude de Poonyane [95].

**b) Circonstances de découverte :**

Selon la littérature, les signes cliniques les plus évocateurs à l'admission sont les œdèmes les céphalées, et les douleurs épigastriques. La présence d'œdèmes est fréquente mais peu spécifique puisqu'ils peuvent être absents, dans notre série les parturientes étaient asymptomatiques dans 38,3% des cas.

C'est d'ailleurs plutôt l'apparition brutale des œdèmes qui est évocatrice de la PE [96]. Nous remarquons donc que les patientes peu ou pas symptomatiques, avec un suivi prénatal classique, ne sont pas à moindre risque de développer une PE

sévère, d'où la nécessité d'un examen clinique complet et adapté, pour diagnostiquer les signes de gravité [97]. Aussi, il paraît important de bien renseigner les femmes des signes cliniques de PE, pour qu'elles puissent consulter rapidement après l'apparition des premiers symptômes.

D.Piguel a étudié la présence de signes neurosensoriels chez un groupe de patientes pré-éclamptiques et un autre groupe de femmes enceintes dites « physiologiques »; il en a conclu que les céphalées, la barre épigastrique, la douleur hépatique et la gêne respiratoire ont une forte valeur prédictive de survenue de la pré éclampsie (ces signes étant très fréquents chez le premier groupe) [98].

Ben Salem a noté, dans son étude, que la presque totalité de ces patientes éclamptiques (93%) rapportaient cependant au moins un symptôme prodromique représenté essentiellement par des céphalées [99].

Dans notre série, 33,3% ont présentés des oedèmes, 50% des céphalées, 23,3% des douleurs épigastriques.

### **c) La tension artérielle :**

Il est communément admis qu'une TAS  $\geq 160$ mm-Hg ou une TAD  $\geq 110$ mm-Hg constituent des éléments de gravité de la maladie et incitent une thérapeutique en urgence pour équilibrer la pression artérielle [73].

L'hypertension artérielle était sévère (TAS  $\geq 160$  et/ ou TAD  $\geq 110$ ) chez 47 parturientes dans notre série (78,3%).

Cependant, Edouard D [89] souligne le fait qu'une PE peut être d'emblée grave même pour des chiffres tensionnels entre 140 et 160mm-Hg, d'où l'intérêt de prendre en considération les autres facteurs de gravité pour mieux évaluer la sévérité de la maladie.

La surveillance de la pression artérielle fait partie d'une routine prénatale et peut être le premier indicateur d'occurrence clinique de toute condition hypertensive. Étant donné que les niveaux moyens de pression artérielle sont élevés

chez les femmes enceintes qui développeront une PE au cours du premier ou du deuxième trimestre, ou même qui l'ont déjà élevée avant la grossesse. [100]

Dans une revue systématique publiée en 2008, la mesure de la pression artérielle moyenne (PAM) dans la prédiction de la PE chez les femmes enceintes a démontré une précision plus élevée par rapport à la mesure isolée de la pression artérielle. Chez les femmes à haut risque de PE, c'est la tension artérielle diastolique supérieure à 75mmHg qui présente la plus grande capacité prédictive de la maladie en question [87]. Il est nécessaire de souligner que l'appareil utilisé dans les mesures doit être spécialisé et validé pour obtenir les valeurs de la pression artérielle, et il doit être géré par un professionnel qualifié [100].

#### **d) La protéinurie :**

L'utilisation des bandelettes urinaires ou « Labstix » permet d'apprécier l'albuminurie : une réaction supérieure ou égale à 2 croix est significative et une réaction supérieure ou égale à 3 croix signe une protéinurie massive.

Sur les 60 parturientes, 66,6% ont présenté une albuminurie supérieure ou égale à 2 croix et 16,6% une albuminurie supérieure ou égale à 3 croix.

Dans 16% des cas, l'examen n'a pu être effectué faute de bandelettes ou vu l'état de la patiente (patiente venue au stade de complications).

Cet examen n'est pas spécifique au diagnostic de la PE mais nous permet d'apprécier la protéinurie de manière subjective car il existe parfois de faux positifs selon Brown et Bell [101, 102].

Par ailleurs, L'étude de Newman n'a démontré aucune différence de morbidité maternelle selon le taux de protéinurie [103].

L'ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) confirme en 2013 qu'il n'y a pas de relation entre le taux de protéine dans les urines et la sévérité de la PE et que, de ce fait, une PE peut exister sans protéinurie [104, 105].

Selon le concept proposé par l'International Society for Studies in Gestational Hypertension (ISSGH), publié en 2014 et renforcé en 2018, toutes les femmes enceintes hypertendues devraient être examinées pour une implication dans plusieurs organes, même si elles présentent une protéinurie négative, afin de rejeter l'hypothèse de la PE. Cette approche est innovante et tend à couvrir plus largement les cas négligés par absence de protéinurie [87].

## **2. Caractéristiques des parturientes lors de l'accouchement :**

### **2-1. Les données des examens complémentaires :**

L'échographie est un examen indispensable dans la surveillance de toute grossesse, et encore plus lorsqu'il s'agit d'hypertension artérielle gravidique.

Elle permet l'étude de la vitalité, la morphologie, et le bien être foetal grâce au score biophysique de Manning, elle détermine aussi la biométrie foetale. En fait; l'absence d'évolution de la biométrie lors de deux échographies successives à 15 jours d'intervalle est un signe de souffrance foetale chronique et d'éventuel retard de croissance intra-utérin (RCIU) fréquemment associé aux désordres hypertensifs de la grossesse.

L'échographie peut encore détecter un hématome rétro-placentaire (HRP) dans les formes discrètes; quoique la normalité de cet examen n'élimine pas le diagnostic qui reste toujours clinique. L'hématome rétro placentaire représente l'une des urgences obstétricales les plus dramatiques pour la mère et le fœtus et reste encore trop souvent un accident imprévisible souvent particulier de l'hypertension artérielle gravidique, en dehors de l'origine traumatique ou d'autres causes plus rares.

En effet durant l'étude réalisée par Thiam au Sénégal 180 cas d'HRP ont été colligés sur un total de 2974 accouchements effectués dans le service, soit une fréquence de 6,05% [78].

Sur le plan national, la fréquence de l'HRP est de 5,3 % dans la série de El Mhamdi [106].

L'échographie permet également de suspecter ou de confirmer le diagnostic d'un hématome sous capsulaire du foie rompu ou non. La multiplicité et la localisation du placenta sont aussi des éléments à préciser; dans la mesure où elles peuvent interférer dans la décision obstétricale.

Dans notre série, l'échographie a permis de détecter l'HRP dans 5% des cas.

L'étude de vélocimétrie Doppler des artères utérines fournit une évaluation non invasive de la circulation utéro-placentaire [64]. Comme indiqué par les études, cette mesure serait très utile pour prédire les cas de PE précoce et, lorsqu'elle est appliquée chez des femmes enceintes considérées à haut risque, pour évaluer le développement de la maladie [65]. Lorsqu'une augmentation de la résistance à la circulation sanguine dans les artères utérines à 23 semaines de gestation est détectée, dans une population aléatoire et hétérogène de femmes enceintes, la sensibilité obtenue était de 77,8% et la spécificité de 95% pour la prédiction précoce de la PE [66].

Malheureusement les données de l'Echo Doppler des artères utérines des parturientes de notre série n'ont pas pu être rapporté, car elles manquaient aux dossiers exploités au cours de l'étude.

## **2.2. Les complications :**

La PE peut exposer aux complications lorsque les niveaux de pression artérielle systolique sont supérieurs à 160 mmHg et / ou les niveaux de pression artérielle diastolique sont supérieurs à 110 mm Hg, ou lorsqu'il y a concomitance d'éclampsie ou de syndrome HELLP. La protéinurie massive (supérieure à 5 grammes en 24 heures) n'était plus considérée comme un critère de gravité selon les modifications conceptuelles proposées par l'International Society for Studies on

Gestational Hypertension, en 2014 et devrait désormais être évaluée en accord avec les autres études cliniques, données et tests de laboratoire présentés par la femme enceinte en question, principalement pour décider du moment idéal d'interruption gestationnelle [87].

Grande urgence médico-obstétricale, l'éclampsie est un accident gravidopuerpéral qui peut mettre en jeu le pronostic vital de la mère et de l'enfant.

La fréquence de l'éclampsie varie de 0,05% à 1% des accouchements en fonction du niveau socio-économique du pays étudié [99].

Le diagnostic de PE ou d'éclampsie chez une femme enceinte est suivi d'efforts impliquant les éventuelles implications aiguës de ces troubles (thrombocytopénie sévère, coagulation intravasculaire disséminée, décollement placentaire, entre autres). Cependant, il est également très important d'examiner leurs implications à long terme, qui sont innombrables et, parfois, irréparables. Après une grossesse compliquée de PE, environ 20% des femmes développeront une hypertension ou une micro-albuminurie dans les sept ans, et il en va de même avec seulement 2% des femmes qui ont eu des grossesses sans complications [109]. De même, le risque d'infarctus aigu du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de thromboembolie veineuse est considérablement plus élevé chez les femmes ayant des antécédents personnels de PE, comme le démontre une méta-analyse publiée en 2007 [110].

Dans notre série on a enregistré un HELLP syndrome dans 11,7% des cas. Sur le plan national El Mhamdi a noté 2,67% de HELLP syndrome chez les parturientes [106].

Dans notre étude la fréquence de l'éclampsie était de 21,6%. Ce taux a été de 2% dans l'étude de MAGPIE TRIAL [111]; 4.3% ont été trouvés par SIBAI [112].

### **2.3. La prise en charge de la parturiente:**

Il est important de faire la distinction entre une pré-éclampsie modérée et sévère et de tenir compte de l'âge gestationnel afin de décider de l'attitude obstétricale. En effet, s'il s'agit d'une pré-éclampsie modérée se présentant avant 34 semaines de grossesse (âge gestationnel auquel le fœtus est présumé avoir acquis une maturité pulmonaire), il sera plus judicieux d'effectuer d'abord une maturation pulmonaire fœtale avec une cure de corticoïdes pendant 48 heures puis de déclencher le travail afin de terminer la grossesse. [05]

La corticothérapie à visée de maturation pulmonaire fœtal, est systématiquement administrée à la mère en cas de risque de prématurité. Elle a un bénéfice non négligeable sur le pronostic respiratoire précoce des nouveau-nés [113].

Dans cette étude, 50% des femmes ont reçu la corticothérapie anténatale sans précision de délai avant l'accouchement.

La revue de la Cochrane (2017), soutient l'utilisation continue d'une seule cure de corticostéroïdes prénatale pour accélérer la maturation pulmonaire fœtale chez les femmes à risque d'accouchement prématuré. Une seule cure prénatale pourrait être considérée comme une mesure de routine pour l'accouchement prématuré. Il est important de noter que la plupart des preuves proviennent de pays à revenu élevé et de milieux hospitaliers ; par conséquent, les résultats peuvent ne pas être applicables aux milieux à faibles ressources avec des taux élevés d'infections. Cependant, les données sont rares dans les pays à faible revenu. Il existe également peu de données concernant les risques et les avantages des corticostéroïdes prénatals dans les grossesses multiples et d'autres groupes obstétricaux à haut risque. Des informations supplémentaires sont également nécessaires concernant l'intervalle optimale entre la dose et l'accouchement [114].

L'introduction d'un traitement antihypertenseur dans la PE doit être prudente, car la perfusion utéro-placentaire doit être préservée, et une réduction trop rapide de la pression artérielle maternelle peut être délétère [115].

En effet en France, on utilise la Nicardipine et le Labetalol comme traitement antihypertenseur de référence [115]; parallèlement, au Maroc la Nicardipine et l'Alpha-méthyl Dopa sont les traitements anti-hypertenseur les plus utilisés.

Les inhibiteurs calciques sont la classe thérapeutique qui est de plus en plus souvent utilisée en première intention avec un délai d'action rapide quel qu'en soit la voie d'administration. Les habitudes françaises donnent souvent la préférence aux traitements intraveineux, mais le traitement oral est très souvent, et avantageusement, utilisé par de nombreuses équipes avec la Nifédipine (Adalate®) en évitant toutefois la capsule sublinguale capable d'induire des hypotensions délétères pour le fœtus. La Nicardipine (Loxen®) est utilisée aussi bien par voie veineuse à la dose de 0,5 à 1mg par heure que par voie orale avec une efficacité comparable [116].

Une méta-analyse récente de la Cochrane Database regroupant 24 essais et près de 3000 patientes ne permet pas de trancher sur le traitement présentant la meilleure efficacité au moindre risque. Les auteurs conseillent donc de choisir le traitement dont l'équipe a le plus d'expérience dans son utilisation.

Pendant la grossesse, il est suggéré d'utiliser en première intention, au choix, l'un des traitements anti-hypertenseurs suivants (classés par ordre alphabétique) : l'Alpha-méthyl Dopa, le Labetalol, la Nicardipine, la Nifédipine [116].

Dans notre série, 13 parturientes (21,7%) ont pris un inhibiteur calcique (Nicardipine) et 23 autres (38,3%) ont pris un anti hypertenseur central (Alpha-méthyl Dopa).

Par ailleurs dans la série de El Mhamdi 60,5% des parturientes ont reçu la Nicardipine comme Inhibiteur calcique (IC).

Le sulfate de magnésium est le médicament de choix afin de prévenir une éclampsie. Les sels de Magnésium restent très largement utilisés en obstétrique dans l'HTA, la PE et l'éclampsie [120].

Il s'agit d'une molécule largement répandue dans les pays anglo-saxons. Sa place initialement revendiquée dans la tocolyse est en fait, très contestée dans cette indication car il n'a pas vraiment fait la preuve de sa supériorité. Son indication reste essentiellement la PE sévère en prévention de l'éclampsie et surtout en prévention de la récurrence de la crise d'éclampsie [120].

Les sels de magnésium sont des agents tocolytiques et vasodilatateurs .Ils diminuent la pression artérielle sans modifier le débit sanguin utérin .Ils ont par ailleurs un effet préventif et curatif sur le spasme vasculaire cérébral responsable des convulsions observées dans ces états. Leur action inhibitrice sur l'hémostase et la coagulation présente un intérêt supplémentaire. Sans être à proprement parler des anticonvulsivants, ils gardent toute leur place dans ce contexte [118].

Leur caractère protecteur neurologique semble alors dans cette indication particulièrement intéressant. Cette molécule réduit significativement le risque de récurrences d'éclampsie ainsi que la mortalité maternelle par rapport aux autres anticonvulsivants.

Le schéma de prescription recommandé aujourd'hui ne retrouve pas de consensus quant au moment optimal pour débiter le sulfate de magnésium, la dose de charge et d'entretien, la voie d'administration (IM ou IV) ou la durée de traitement [117,118].

Cependant dans les essais ayant utilisé la voie I.V, la dose d'attaque a varié de 4 à 6 g sur 20 à 30 minutes. Et la dose d'entretien a varié d'une à deux heures. Il y a

eu significativement plus d'effets secondaires avec la voie intra musculaire : 28 % versus 5 % [118].

En cas de césarienne, la perfusion était débutée au moins une heure avant l'intervention et poursuivie pendant la césarienne [118].

Dans les dernières recommandations d'experts françaises, la prévention primaire de l'éclampsie est recommandée en cas de PE sévère avec apparition de signes neurologiques persistants (céphalées rebelles, troubles visuels, réflexes ostéotendineux polycinétiques) chez la femme enceinte mais aussi dans le post-partum.

Ce traitement a été proposé par voie intrathécale depuis 1906, puis par voie veineuse à partir de 1925 [119].

En effet c'est aux États-Unis qu'il a été utilisé dès 1906 pour traiter la crise d'éclampsie. Dans les années soixante, son usage s'est étendu au traitement préventif de l'éclampsie. Pourtant son utilisation reste restreinte en France et en Europe malgré la publication d'études récentes de grande envergure démontrant son efficacité à réduire significativement le risque d'éclampsie dans certaines pré-éclampsies sévères.

Plusieurs essais randomisés ont démontré la supériorité du  $MgSO_4$  sur le placebo ou sur d'autres médicaments pour réduire le risque de survenue ou de récurrence de la crise éclamptique. L'usage de ce médicament a permis de diminuer la mortalité maternelle [120].

Coetzee et al. ont comparé le sulfate de magnésium au placebo au sein d'une population de pré-éclampsies sévères et ont retrouvé une réduction significative du risque d'éclampsie dans cette population (0,3 % versus 3,2 %) [RR 0,09 (IC 95 % ; 0,01-0,69)] [121].

En effet des bénéfices néonataux sont également démontrés : Amélioration du score d'Apgar, réduction de l'incidence d'hospitalisation en unité de réanimation néonatale [122]. En effet prescrit en IV juste avant un accouchement prématuré imminent, il réduirait nettement le risque de paralysie cérébrale chez les grands prématurés [120].

L'utilisation du sulfate de magnésium en pratique courante est simple et les complications imputables au traitement semblent exceptionnelles sous réserve d'une utilisation rationnelle et parfaitement codifiée. [123]

Dans notre série, 13 parturientes ont bénéficiés de Sulfate de magnésium, et 9 parturientes ont pris un anticonvulsivant (Diazepam) pour traitement en urgence leur crise d'éclampsie.

#### **2.4. Le mode d'accouchement :**

Le mode d'accouchement dépendra des conditions obstétricales et du pronostic fœto-maternel.

La PE sévère représente une urgence obstétricale donc la voie haute sera privilégiée surtout s'il existe des signes de gravité ou des complications associées.

Dans notre étude 55 des parturientes ont accouché par voie haute (91,7%), tandis que 5 ont accouché par voie basse (8,3%).

Des séries africaines [57, 65,124] montrent que la voie haute a été indiquée dans 40 à 56% des cas, Guillemot aussi a constaté un taux de césarienne de 95%. Dans l'étude de Schneider le taux de césariennes primaires était trois fois plus élevé que ceux sans PE [69].

Dans une étude réalisée au Soudan presque tous les cas de cette étude 68 (98,5%) ont été délivrés par césarienne [125].

Cela montre que la voie haute est la voie de prédilection.

Il est nécessaire d'envisager l'arrêt de la grossesse dès la fin de la crise convulsive dans le cas de l'éclampsie (13 parturientes dans notre série), et après

contrôle des constantes hémodynamiques maternelles et l'assurance de la liberté des voies aériennes supérieures. L'accouchement par les voies naturelles n'est pas contre-indiqué si la patiente est en travail, cependant la sévérité de l'éclampsie ou de la PE (HELLP syndrome associé, hématome rétro placentaire...), le RCIU, le terme de la grossesse, le rythme cardiaque fœtal, la variété de la présentation, le caractère cicatriciel ou non de l'utérus doivent être pris en compte. En absence d'entrée spontanée en travail, un déclenchement peut être envisagé, s'il n'y a pas de contre-indications classiques au déclenchement, un score de bishop favorable et un terme > 34SA [74].

Les anomalies du rythme cardiaque fœtal et le HELLP syndrome sont les deux autres causes majeures de césarienne. Elles participent à l'augmentation du nombre de césariennes dans notre groupe de patientes de par l'urgence de leur prise en charge, ce qui rejoint les données de notre série où 7 parturientes ont été césarisées pour HELLP syndrome, et 8 autres pour des anomalies du rythme cardiaque fœtal ce qui témoignait de la souffrance fœtale.

## **II) Caractéristiques des nouveau-nés hospitalisés de mères pré-éclamptiques :**

### **1) L'âge gestationnel:**

Dans notre série 45% nouveau-nés sont nés prématurés.

Au Etats-Unis, on estime à 15% la proportion des naissances prématurées du fait de la PE (82000 naissances par an) [116].

La prématurité est l'une des principales complications de la PE. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une prématurité induite (iatrogène) le plus souvent par extraction fœtale pour sauvetage maternel et/ou fœtal [126].

Selon les données de la littérature une étude Congolaise rapporte un taux élevé de naissance avant le terme chez les nouveau-nés des hypertendues comparativement à ceux des mères non hypertendues ( $p < 0,05$ ) avec un risque de près de 4 fois [126].

Notons que la morbidité néonatale des nouveau-nés de MPE est essentiellement liée à la prématurité [127].

En France, dans la population Epipage (1997), les pathologies hypertensives gravidiques représentaient la 3e cause de grande prématurité (22 %) après les ruptures prématurées des membranes et les menaces d'accouchement prématuré [128].

Cela rejoint l'étude menée par Boiro où les complications néonatales de la PE étaient dominées par la prématurité ( $n = 93$ ) [129].

Une grande analyse univariée en Australie a révélé que les femmes souffrant d'hypertension, par rapport à celles normotendues avaient des risques accrus de naissance prématurée, de faible poids à la naissance et de petite taille pour l'âge gestationnel ainsi que pour les faibles scores APGAR [125].

## **2) Le score d'APGAR :**

Le score d'APGAR à la première minute de vie était normal dans 71,7% des cas, tandis qu'il était bas dans 15% (APGAR inférieur ou égal à 3).

La gravité de l'état à la naissance est expliquée par :

- La gravité de l'HTA (78,3% de PE sévère dans notre étude).
- La décision de sauvetage maternel en catastrophe (HRP, éclampsie ou HELLP Syndrome).

Dans la série d'El Mhamdi, 94% des nouveau-nés avaient un score d'Apgar supérieur ou égal à 7 contre 6% des nouveau-nés qui avaient un score d'Apgar inférieur à 7 [106].

Dans l'étude de Mabaga il a été rapporté que la plupart des nouveau-nés de MPE avaient un score d'Apgar bas à la fin de la première minute notamment dans 37,9% des cas.

Ces affirmations rejoignent les données démontrées par l'étude de Schneider : les faibles scores d'Apgar étaient une complication importante pendant l'accouchement des nouveau-nés de MPE [69].

**Tableau 8 : Fréquence du score d'Apgar  $\leq 3$  à la fin de la 1<sup>ere</sup> minute selon quelques études**

| <b>Auteurs</b>  | <b>Fréquence %</b> |
|-----------------|--------------------|
| Notre série     | 15%                |
| El Mhamdi [106] | 6%                 |
| Mabaga [133]    | 37,9%              |

### **3) Les paramètres de croissance :**

La naissance d'un enfant d'un poids inférieur à la normale pour le terme gestationnel considéré définit l'hypotrophie fœtale, qui correspond à un RCIU le plus souvent disharmonieux du fait de la pathologie vasculaire liée à la PE.

Les gestantes pré-éclamptiques connaissent un déficit dans la circulation utéro-placentaire. Il s'agit d'un défaut de la seconde invasion trophoblastique des artères spiralées du myomètre. La vascularisation utero-placentaire étant défectueuse, les échanges fœto-placentaires sont perturbés, il s'en suit une réduction du flux sanguin placentaire affectant ainsi l'apport de nutriments et d'oxygène de la mère au fœtus [60, 131].

La bonne croissance intra-utérine dépendant essentiellement d'une bonne perfusion utero-placentaire et l'ischémie conduit à un retard de croissance intra-utérin [60, 131].

Witlin et al ont constaté que l'hypotrophie avec PE est associée à un résultat périnatal plus grave que l'hypotrophie sans PE [132].

Dans une étude allemande, le risque du faible poids de naissance était de 15,1% en cas PE contre 4,1% dans les témoins [69].

Sur le plan national El Mhamdi a objectivé un RCIU chez 52,9% des nouveau-nés. [106]

Dans notre étude, 36 nouveau-nés avaient un poids de naissance inférieur à 1500g (60%).

### **4) Le motif d'hospitalisation :**

En ce qui concerne les nouveau-nés, la complexité réside dans la décision du moment où les risques dans l'environnement intra-utérin l'emportent sur les risques de celui extra-utérin. En ce sens, la prématurité et ses innombrables conséquences,

telles que le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), l'hémorragie intra-ventriculaire, la dysplasie broncho-pulmonaire et les déficits du développement neuro-psychomoteur, sont quelques-uns des scénarios que le nouveau-né d'une mère atteinte de PE (généralement prématurée) va rencontrer et, très fréquemment, contre lesquels il va lutter [133].

On ne sait toujours pas si les nouveau-nés prématurés nés de femmes atteintes de PE ont de moins bons résultats que ceux qui ont accouché prématurément pour d'autres causes. Il est également difficile de savoir si l'augmentation des résultats périnataux indésirables chez ces nourrissons est due à une gestation plus courte ou s'il existe un effet direct de la maladie maternelle ou du traitement sur le fœtus et le nouveau-né. Il s'agit d'une piste d'investigation très importante, compte tenu des multiples médiateurs impliqués dans la pathogenèse de PE [134].

Dans notre série, le motif d'hospitalisation des nouveau-nés de MPE a été la détresse respiratoire dans 76,6% des cas, dont la moitié étaient des prématurés.

Dans ce sens, une étude rétrospective en Turquie, a affirmé que la majorité de la détresse respiratoire néonatale s'est produite chez des nouveau-nés de patientes pré-éclamptiques [69].

Des analyses dans l'étude de Schneider ont montré que les taux de SDRA (0,37% contre 0,11%) et le risque d'hypoglycémie néonatale post-partum (0,66% contre 0,26%) étaient également significativement plus élevés parmi les cas de PE [69].

La souffrance néonatale n'est pas rare en cas de grossesse compliquée d'HTA. En effet, de nombreux facteurs prédisposent cette population à l'asphyxie notamment la souffrance fœtale chronique, l'hypotrophie, la prématurité [135].

Cette souffrance peut se manifester un peu tardivement quand les capacités du nouveau-né à compenser son hypoxie sont dépassées; d'où l'intérêt d'une surveillance rigoureuse de ces bébés encore quelques jours après l'accouchement.

Dans notre étude 13,6% nouveau-nés ont été hospitalisés pour SFA comparativement à la série de El Mhamdi où la souffrance néonatale était de l'ordre de 6% [106].

### **5) L'état respiratoire:**

76,7% des nouveau-nés hospitalisés ont présenté une DRNN dont 43,3% ont nécessité une ventilation invasive.

Comme cité précédemment l'étiologie de ces DR était différente selon que le nouveau-né est né à terme ou non.

En effet des études montrent que les nouveau-nés de MPE sont plus susceptibles de développer une détresse respiratoire sévère et une dysplasie broncho-pulmonaire [136]. D'autres études montrent que la PE augmenterait le risque de maladie des membranes hyalines chez le prématuré [137].

28,3% des prématurés hospitalisés ont présenté une MMH. Le surfactant a été administré chez 88,2% de ces patients.

L'étude de Chang Y. confirme aussi que les enfants nés de MPE développent une maladie des membranes hyalines plus que les enfants nés de mères sans pré éclampsie [138].

Comme nous avons vu auparavant les femmes pré éclamptiques présentent une augmentation du taux de récepteurs solubles sFlt1, qui fixe et neutralise VEGF, empêchant ainsi son action physiologique. Ainsi, les alvéoles pulmonaires ne peuvent être fonctionnels en l'absence d'action de VEGF, ce qui serait susceptible d'entraîner plus de MMH.

Les prématurés nés à moins de 34 à 36 semaines de grossesse font par ailleurs fréquemment des pauses respiratoires (apnées) dues à l'immaturité de la commande neuro-respiratoire.

Ces pauses peuvent entraîner une diminution de la quantité d'oxygène dans le sang nécessitant la mise en place d'une assistance respiratoire. Un traitement par un dérivé de caféine stimule les centres neuro-respiratoires. Il est systématiquement délivré aux grands prématurés.

Dans notre série, la caféine a été administrée chez 5 nouveau-nés.

## **6) L'état cardio vasculaire :**

La persistance du canal artériel (PCA) est une anomalie cardiaque correspondant à une ouverture persistante de ce canal après la naissance. Elle est source de mortalité et de morbidité chez les nouveau-nés prématurés. Les répercussions sont hémodynamiques, cardiaques, respiratoires, neurologiques, et digestives.

Chez le prématuré, une recherche systématique du canal artériel est indiquée surtout s'il est en détresse respiratoire (DR) [139].

Affirmativement, certaines études ont démontré que la DR accroît l'incidence de la PCA : celle-ci est retrouvée dans 31% en présence d'une DR contre 16% chez les nouveau-nés ne présentant pas de détresse respiratoire [140].

La persistance du canal artériel PCA risque ensuite de favoriser certaines complications comme une dysplasie broncho-pulmonaire, une entéocolite ulcéro-nécrosante ou encore une hémorragie intra ventriculaire [140].

Dans notre série 11,6% des nouveau-nés ont présenté une PCA diagnostiquée au moyen d'une échographie cardiaque; l'ibuprofène injectable a été administrée chez 3 nouveau-nés et le paracétamol chez 2 autres patients.

Une transposition des gros vaisseaux a été objectivée chez 2 nouveau-nés.

Le cœur est un organe clé de la réponse adaptative fœtale au RCIU.

Afin de s'adapter à cet environnement défavorable, le cœur fœtal se remodèle; passe à une forme plus globulaire et devient ainsi moins efficace. Les progrès récents en échocardiographie fœtale ont facilité l'analyse supplémentaire des fœtus RCIU [141].

Récemment, il a été démontré que les changements cardiovasculaires chez les fœtus présentant un RCIU (fréquent chez les nouveau-nés de MPE) persistent après la naissance, suggérant une implication dans le futur pour la maladie adulte [141].

Parallèlement, une cardiopathie hypertrophique a été retrouvée chez 3 nouveau-nés dans notre série (5%).

## **7) L'état neurologique :**

L'état neurologique des nouveau-nés de MPE a varié dans notre étude. Les reflexes archaïques étaient absents chez 28 d'entre eux dont 19 étaient des prématurés.

Des convulsions ont été diagnostiquées chez 3 nouveau-nés, pour lesquels on a administré du Gardenal ; tandis que 4 autres ont présentés une hémorragie cérébrale à l'échographie trans-fontanellaire.

Les données de la littérature sont hétérogènes en ce qui concerné la morbidité neurologique. Chez les grands prématurés, le risque de lésions cérébrales sévères apparaît diminué pour les nouveau-nés de MPE [142,143].

Les hémorragies intracrâniennes sévères des prématurés ont diminué ces dernières décennies, surtout pour les prématurés de MPE [144].

Toutefois, dans la population Epipage, le risque d'hémorragie intra parenchymateuse était augmenté chez les grands prématurés avec RCIU [142].

Chez les fœtus avec RCIU comme c'est le cas dans la PE, on observe parfois une baisse du développement du cervelet qui est associé, pour certains, à un plus

grand risque de mort périnatal [145]. Pour d'autres, cet élément n'a pas de valeur pronostique [146]. Après la naissance, la mise en évidence chez le prématuré d'une baisse du développement du cervelet n'est pas clairement corrélée au pronostic neurologique [147].

La PE est un facteur de risque d'encéphalopathie chez le nouveau-né à terme [148] c'est aussi un facteur de risque pour les thromboses du sinus veineux [149] et les accidents vasculaires cérébraux artériels [150].

Pour élucider ces facteurs au cas par cas, il est nécessaire de rassembler les éléments anamnestiques, cliniques, biologiques et de faire une imagerie cérébrale précoce chez le nouveau-né [151], notons que l'échographie trans-fontanelle a été réalisée chez 27 nouveau-nés dans notre série.

Par ailleurs des entités physiopathologiques importantes de la PE ont été analysés dans des études portons sur des rats comme modèle animal; on a examiné l'effet de l'hypoxie maternelle chronique sur la croissance néonatale et la capacité de survie neuronale dans le cerveau immature de rats. L'hypoxie chronique en fin de grossesse a provoqué une réduction significative de la taille corporelle et cérébrale des rats, indiquant un retard de développement [152, 153].

## **8) L'état digestif et hépatique :**

L'imaturité digestive peut se compliquer d'une maladie rare, mais mortelle et mal connue : l'entérocolite ulcéro-nécrosante. Elle se caractérise par une destruction de l'épithélium gastro-intestinal avec invasion bactérienne transmurale, et c'est une cause importante de mortalité et de morbidité néonatales [70].

Si cette maladie ne concerne que 2% des grands prématurés, elle ne survient parfois que trois à quatre semaines après la naissance, alors que les soignants pensent que le plus difficile est déjà maîtrisé [70].

L'entéropathie précoce, se manifeste par un ballonnement abdominal et un transit ralenti, elle se résout en quelques jours. Les syndromes occlusifs par bouchon méconial sont parfois associés aux hypertensions maternelles mais ce sont des accidents rares [154].

Bashiri et al. confirme que les troubles hypertensifs maternels signalés sont un facteur de risque indépendant de développement de cette maladie chez les prématurés, ces résultats pourraient s'expliquer par la diminution du débit sanguin utéro-placentaire dans la PE, qui conduit à une ischémie intestinale prénatale, qui est secondaire à la redistribution du sang vers les organes vitaux. En plus de cette hypothèse d'hypoxie conduisant à l'entérocolite, Perger et al. a proposé qu'une mauvaise perfusion précipiterait un état inflammatoire par le placenta, provoquant une réponse systémique fœtale, ce qui favorise les lésions intestinales et les infections, deux éléments essentiels à la pathogenèse de l'ECN [70].

En raison d'une immaturité hépatique, les prématurés ont le plus souvent un ictère (jaunisse) qui débute vers le 2ème ou 3ème jour de vie et dure quelques jours. Il résulte de la dégradation naturelle des globules rouges. L'ictère est traité par photothérapie [134].

Les données de notre étude rejoint celle de la littérature, en effet l'entérocolite ulcéro-nécrosante a été diagnostiqué dans 6,6% des cas, et 8,3% des nouveau-nés ont présentés un ictère néonatal, traité par des séances de photothérapie. Notons que tous sont des prématurés.

## **9) L'examen malformatif :**

Une étude s'intéressant au lien entre les malformations néonatales et les MPE a démontré une prévalence accrue de malformations congénitales des organes génitaux, en particulier chez les garçons.

Les chercheurs sont restés septiques sur le fait que la PE soit causalement associée à des malformations congénitales parce que cette dernière n'est généralement pas manifeste au moment de l'organisation, mais il est possible que la PE et certaines malformations congénitales partagent des facteurs génétiques ou environnementaux communs [155].

Une autre étude cas-témoins réalisée dans le même sens a objectivé que la PE était associée à une augmentation du taux de malformations par rapport aux femmes normo-tendues. Une analyse plus approfondie des malformations chez les femmes atteintes de PE a montré que la microcéphalie isolée ainsi que l'hypospadias étaient associées à la PE. De plus, la microcéphalie isolée et les hypospadias étaient liés à une restriction de la croissance fœtale chez les femmes pré éclamptiques [156].

Dans l'étude de Schneider, le taux de malformation fœtale ne différait pas significativement dans les grossesses de MPE comparativement aux mères non pré-éclamptiques [69].

Conformément aux données de la littérature, le bilan malformatif a affirmé une malformation ano-rectale chez 2 nouveau-nés (3,3%), des oreilles bas implantés chez 2 nouveau-nés (3,3%), un facies trisomique chez 2 nouveau-nés (3,3%), une cryptorchidie bilatérale chez un nouveau-né (1,6%), une suspicion de syndrome de Turner chez un nouveau-né (1,6%), une déformation des pieds chez un nouveau-né (1,6%).

## **10) L'état hématologique :**

Des anomalies hématologiques sont fréquemment enregistrées chez les fœtus à croissance limitée, et la gravité de la dysfonction hématopoïétique semble être proportionnelle au degré d'insuffisance placentaire et de restriction de la croissance fœtale [157].

Alors que la dysfonction placentaire légère et l'hypoxie tissulaire qui en résultent sont associées à une augmentation des niveaux d'érythropoïétine et à une polyglobulie, une anomalie vasculaire placentaire plus sévère entraîne souvent une résistance à l'érythropoïétine et donc une anémie [158,159].

Les mécanismes de l'anémie fœtale dans les RCIU sévères peuvent inclure une diminution de l'érythropoïèse due à une fonction érythroblastique anormale ainsi qu'une destruction des globules rouges due à des lésions microangiopathiques dans le placenta [157].

Dans notre étude, une anémie a été diagnostiquée chez 13 nouveau-nés, 4 d'entre eux ont été transfusés par du sang.

Dans l'étude de Sivakumar, [160] la thrombopénie était présente dans 22% des cas et il n'y avait pas de corrélation significative entre la numération plaquettaire du nourrisson et la gravité de l'hypertension gravidique.

La thrombopénie semble être plus probable chez les nouveau-nés prématurés, mais a également été signalée chez les nourrissons nés à terme. Le mécanisme est lié à une diminution de la production de plaquettes [161].

Le nombre de plaquettes peut augmenter de manière transitoire après la naissance chez de nombreux nouveau-nés atteints de thrombopénie liée à la PE, indiquant une contribution physiopathologique de la séquestration microangiopathique et de la destruction des plaquettes dans le placenta [157].

Dans notre série une thrombopénie a été objectivée chez 46,6% des nouveau-nés, la transfusion par les plaquettes a été réalisée chez 5 patients. Comparativement à l'étude d'El Mhamdi la thrombopénie a été enregistré dans 17,8% des cas [106].

Parmi d'autres troubles hématologiques enregistrés chez les nouveau-nés dans notre série, nous retrouvons une hyperleucocytose également chez 36

nouveau-nés, un traitement antibiotique a été administrés chez tout ces patients en se basant sur ces raisons biologiques et d'autres cliniques. L'association antibiotique de la C3G et Gentamicyne a été la plus utilisé (40%).

### **11) L'état métabolique :**

Les désordres métaboliques retrouvées dans notre études se résument à l'hypocalcémie et l'hypoglycémie ; 15 nouveau-nés ont présentés une hypoglycémie et 31 une hypocalcémie. Ces données convergent avec les données de la littérature, en effet l'immaturité du métabolisme calcique et glucidique semble être en rapport avec l'ischémie placentaire et est d'autant plus grande qu'elle soit associée à une prématurité [162, 163].

### **12) La mortalité :**

Les décès néonataux représentent désormais environ 50% du total mondial des décès d'enfants de moins de cinq ans et plus de la moitié de la mortalité infantile selon l'OMS. La mortalité néonatale, bon indicateur de l'état de santé de l'enfant, constitue un véritable drame dans les populations les plus pauvres dans chaque pays [164].

Le taux de la mortalité néonatale (MNN) des nouveau-nés de MPE au niveau du service de néonatalogie du CHU Hassan II durant la période d'étude 2018–2019 était de 45%.

Par ailleurs, la mortalité néonatale est reconnue comme un fléau mondial. Les causes sont nombreuses et il peut y avoir une intrication de plusieurs facteurs. Les trois principales causes directes de mortalité néonatale en Afrique sont par ordre de grandeur, la prématurité, l'infection néonatale et l'asphyxie néonatale [164].

Dans notre série, les tests statistiques utilisés comme le test de Khi-2 ou de Fisher ont permis de démontrer que les facteurs suivant étaient des facteurs de mortalité :

- Poids de naissance inférieur à 1,5 Kg ( $p= 0,011$ )
- La persistance du canal artériel ( $p= 0,047$ )
- La non prise de la corticothérapie prénatale ( $p= 0,003$ )

Plusieurs facteurs liés à la mortalité ont été rapportés dans la littérature, notamment : l'hypotrophie, la prématurité, l'accouchement par voie basse, la PE précoce [168, 169, 170, 171].

Tableau 9 : Fréquence de la mortalité néonatale liée à la PE selon des études internationales

| Auteurs        | Fréquence (%) |
|----------------|---------------|
| Notre série    | 45 %          |
| Diouf [172]    | 13 %          |
| Beye [173]     | 42,8 %        |
| Neelima [174]  | 35,6 %        |
| Van Esch [175] | 13 %          |

La revue la plus récente de COCHRANE concernant l'utilisation de la corticothérapie prénatale a indiqué que chez les patientes à risque d'accouchement prématuré, cette utilisation était associée à une diminution de la morbi-mortalité néonatale [113]. On notait une réduction de 30 % du risque de mortalité [165].

Le risque de mortalité périnatale est globalement augmenté en cas de PE, avec un risque relatif de 3 à 4 pour les PE sévères. Ce risque concerne en fait tous les fœtus hypotrophes, quelle que soit la nature de l'hypertension gravidique (PE et autres hypertensions induites par la grossesse) [166].

La persistance d'un canal artériel thermodynamiquement significatif (CAHS) chez le nouveau-né prématuré est un dilemme de la médecine néonatale, facteur de morbidité et de mortalité dans la population des prématurés extrêmes [167].

En conclusion, un renforcement des surveillances avant et pendant la grossesse, durant l'accouchement et même pendant la période du post-partum; ainsi que une prise en charge efficace du nouveau-né dans sa première semaine de vie, devraient améliorer le pronostic néonatal en général.

# **CONCLUSION ET** **RECOMMANDATIONS**

Ainsi, les nouveau-nés de MPE ont des spécificités épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives que tout praticien (Obstétricien, Néonatalogue et Réanimateur) devrait prendre en considération quand il est face à la pré éclampsie afin d'améliorer le pronostic néonatal à court et à long terme. Ceci serait possible en améliorant le niveau de communication entre Obstétricien-Réanimateur et le Néonatalogue qui devrait être suffisamment informé sur les données du dossier obstétrical de la mère.

À la lumière de ce travail, on peut formuler quelques recommandations :

- Le suivi adéquat de toutes les grossesses est le seul moyen permettant la détermination du terme exact de la grossesse, le diagnostic précoce d'une pré-éclampsie et la prévention de ses complications graves.
- Les conditions de transport des parturientes jouent un rôle déterminant dans le pronostic materno-fœtal d'où l'intérêt d'assurer un transport médicalisé avec une prise en charge pré-hospitalière adéquate de ces parturientes.
- Le sulfate de magnésium a un intérêt majeur non seulement en cas de crise d'éclampsie mais également dans les formes sévères de la pré-éclampsie, il donne une baisse importante de l'incidence de l'éclampsie et de la morbidité maternelle et néonatale. Donc il est primordial de se concentrer sur la formation de tout le personnel exerçant en obstétrique (obstétriciens, sages-femmes et médecins généralistes) sur ses bénéfices et les protocoles de son administration et de répondre à toutes leurs interrogations sur ce produit.
- Vu l'importance de la corticothérapie anténatale dans la prévention des atteintes respiratoires et hématologiques, il est impératif de veiller à ce que chaque parturiente admise avant 35 SA bénéficie de cette corticothérapie d'autant plus que son coût est faible et d'assurer un accouchement dans les 10 jours qui suivent ou sinon de discuter une 2ème cure.

- Un examen clinique minutieux avec prise des mensurations de tous les nouveau-nés à la salle d'accouchement, qui doivent être soigneusement notés sur le dossier obstétrical, est le seul garant du dépistage précoce de toute anomalie et de la surveillance optimale du développement staturo-pondéral de ces nouveau-nés.
  
- Le Néonatalogue qui prend en charge un nouveau-né de mère prééclamptique devrait être suffisamment éclairé sur les données du dossier obstétrical (sévérité de la prééclampsie, médicaments reçus par la mère, terme exact, mode d'accouchement...etc.), ceci n'est possible qu'en améliorant la collaboration entre tous les professionnels de santé (Gynécologue-Obtétricien et sages-femmes, Anesthésiste-Réanimateurs et Néonatalogue.)

# ANNEXES

CHU Hassan II de Fès

Date :

...../...../.....

Service de Néonatalogie et de Réanimation Néonatale

## Nouveau-nés de mères pré-éclamptiques

**I. Identité du nouveau-né**

Code d'Identité :

Date de naissance : ...../...../.....

Sexe : ☐M ☐F

Date d'hospitalisation : ...../...../.....

Provenance : ☐Maternité CHU ☐CHP ☐Clinique privé ☐Domicile

Date de sortie ou date de décès : ...../...../.....

**II. Données maternelles**

Age : .....

Etat civil : ☐Mariée ☐Célibataire ☐Divorcée ☐Veuve

Profession : .....

Résidence : ☐Urbaine ☐Rural**Antécédents :**

●GO : -Gestité : ... -Parité : ... -FC : ...

●Médicaux : ☐Diabète ☐HTA ☐Néphropathie ☐Cardiopathie ☐Hépatopathie

●Chirurgicaux : ..... Toxiques : .....

●Familiaux : ATCD de PE dans la famille ☐Oui ☐Non**Grossesse antérieure :** -Suivie ☐Oui ☐Non- ☐Déroulement Normal ☐Complications : ☐PE☐Autres : .....**Grossesse actuelle :** -Suivie : ☐Oui ☐Non- Incidents : ☐RPM ☐MAP ☐Leucorrhées Autres : .....

-DDR : .....

**Examen à l'admission :** -Poids:..... -Taille :..... -HU :.....-CU : ☐Oui ☐Non -Bishop favorable : ☐Oui☐Non**Pré-éclampsie :** -Terme de survenue :..... -Traitement reçu :..... -Bonne observance :☐Oui ☐Non

-Circonstances de découverte :

☐Fortuite ou ☐Symptômes : ☐Oedeme ☐Céphalées ☐Dlrs abdo ☐Crises convulsives

-TAS : ....

-TAD : .....

-Labstix : .....

-SNS : ☐Oui

☐Non

●Complications : ☐CE

☐HELLP Sd

☐IR

Autres : .....

●Traitement : -Anti HTA : ☐Nicardipine ☐α-méthyl dopa Autres : .....

-Anti convulsivant : ☐Sulfate de Magnésium ☐Diazepam

-

Corticothérapie ☐

●Evolution : ☐Favorable

☐Réanimation

☐Décès

### **Biométrie et bien-être fœtal :**

●Echographie obstétricale : - Quantité du LA : ☐Normale ☐Hydramnios ☐Oligoamnios

●RCF : ☐Normal

☐Pathologique

**Accouchement** : -Terme : .... SA -VB ☐ -Instruments : ☐Oui ☐Non

- VH ☐

Indications : ☐SFA ☐HELLP sd ☐HRP

☐CE ☐RCIU

### **III. Nouveau-né :**

●Sexe : ☐M ☐F

●Poids :

●Taille :

●PC :

●Apgar à 1min

à 5min

●DRNN : ☐Oui ☐Non

●Réanimation à la salle de naissance : ☐Oui ☐Non Si oui, type :....

●Motif d'hospitalisation : ☐APN ☐DRNN ☐RCIU ☐Prématurité Autres :

●Examen clinique :

◆Bilan malformatif :

◆Neurologique : -Reflexes Archaiques ☐Oui ☐Non -Tonus normal ☐Oui  
☐Non

- Convulsions ☐Oui ☐Non

◆Pleuro-pulmonaire : -Score de Silverman : .../10

◆Cardiovasculaire : ☐Persistance du Canal artériel ☐HTAP Autres :.....

●Examens paracliniques : -Hb :..... -GB :..... -Plq :.....

-Bicar :... -Calcémie : ... - Phosphorémie : ... -Urée :...  
-Créat :...

-Radio thorax :.....

-ETF :.....

-Echocardiographie :.....

●Modalités de PEC :.....

●Durée d'hospitalisation :.....

●Evolution : ☐Favorable ☐Décès, si oui a J+...

☐Complications : ☐ Persistance du canal artériel ☐ Hgie cérébrale ☐ Entérocolite

☐Mauvaise tolérance dig

# **RESUME**

## **Résumé :**

### **Introduction :**

La pré-éclampsie est une pathologie exclusivement gravidique, c'est une maladie endothéliale liée au placenta.

Elle est définie comme étant un tableau d'HTA caractérisée par une pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg et/ou une pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg apparaissant au delà de 20 SA associée à une protéinurie.

Cette pathologie est responsable d'une mortalité et d'une morbidité importante pour la mère mais aussi un retentissement fœtal comme le retard de croissance intra-utérin (RCIU), la mort fœtal intra utero (MFIU); et néonatal comme la souffrance fœtale aigue (SFA), la prématurité, les troubles métaboliques, hématologiques et respiratoires.

### **Matériels et méthodes :**

Nous avons mené une étude rétrospective incluant tous les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques ayant été hospitalisés au sein du service de Néonatalogie et Réanimation

Néonatale du CHU Hassan II de Fès, durant la période étalée du 01/01/2018 au 31/08/2019.

Les données sont collectées à partir des dossiers médicaux des malades incluant : les antécédents de la mère, les circonstances de découverte de la pré-éclampsie, les complications fœtales et l'état du nouveau-né à la naissance avec les complications retrouvées, la prise en charge et l'évolution.

### **Résultats :**

Nous avons retenu 60 dossiers de nouveau-nés de mères pré-éclamptiques hospitalisées au service de Réanimation Néonatale au cours de cette période.

La moyenne d'âge des mères était de 30,08 ans, 7 femmes avaient un antécédent d'HTA (11,7%), 9 ont présentés un diabète gestationnel (15%), une seule femme avait une néphropathie (1,7%), 16 femmes sur 29 multipares avaient un antécédent de pré-éclampsie (55%). Dans notre étude, 26 parturientes pré-éclamptiques ont eu des complications: une éclampsie chez 13 femmes (21,6%), un HELLP syndrome chez 7 femmes (11,7%), une insuffisance rénale chez 8 femmes (13,3%), un HRP chez 3 femmes (5%), ainsi que la mort intra-utérine du deuxième jumeau lors d'une grossesse gémellaire chez 2 femmes (3,3%).

Le mode d'accouchement était pour 55 parturientes la voie haute (91,7% des cas), dont l'indication la plus fréquente était des chiffres tensionnels élevés soit dans 52,7% des cas.

Concernant les nouveaux-nés, 35 étaient de sexe masculin (58,3%), les prématurés étaient au nombre de 27 et le poids de naissance était inférieur à 1500g dans 60% des cas. Les motifs d'hospitalisation les plus fréquents étaient la DR dans 76,6% des cas et la prématurité dans 45% des cas. La durée d'hospitalisation était en moyenne de 3,98 jours. Les complications retrouvées par ordre de fréquence étaient la persistance du canal artériel, l'asphyxie périnatale, l'ictère néonatal, l'entérocolite, l'hémorragie cérébrale et les crises convulsives.

La mortalité des nouveau-nés de mères pré-éclamptiques était de 45%. Les facteurs liés à la mortalité étaient : Le poids de naissance inférieur à 1500g, la persistance du canal artériel et la non prise de la corticothérapie.

### **Conclusion :**

Ainsi, les nouveau-nés de mères pré éclamptiques ont des spécificités épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives que tout praticien (Obstétricien, Néonatalogue et Réanimateur) devrait prendre en considération quand il est face à la pré éclampsie afin d'améliorer le pronostic maternel et néonatal à court et à long terme.

## **Abstract :**

### **Introduction :**

Pre-eclampsia is an gravidary pathology, it is an endothelial disease linked to the placenta.

It is defined as an hypertension characterized by a systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg and / or a diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg appearing above 20 weeks of gestation associated with proteinuria.

This pathology is responsible for significant mortality and morbidity for the mother, but also there is a foetal repercussions such as intra uterine growth retardation, intra uterine fetal death ; and neonatal consequences such as fetal distress, prematurity, metabolic, hematological and respiratory disorders.

### **Materiels and methods :**

We conducted a retrospective study including all newborns of pre-eclamptic mothers who were hospitalized in the Neonatology department of The University Hospital Hassan II of Fez, during the period from 01/01/2018 to 31/08/2019.

The data are collected from the medical records of the patients including: the history of the mother, the circumstances of discovery of pre-eclampsia, fetal complications and the conditions of the newborns at birth with the complications found, treatment and evolution.

### **Results :**

We retained 60 files of newborns of pre-eclamptic mothers hospitalized in the Neonatal department during this period.

The average age of the mothers was 30.08 years, 7 women had a history of hypertension (11.7%), 9 had gestational diabetes (15%), one woman had nephropathy (1.7 %), 16 out of 29 multiparous women had a history of pre-eclampsia (55%). In our study, 26 pre-eclamptic parturients had complications:

eclampsia in 13 women (21.6%), HELLP syndrome in 7 women (11.7%), renal failure in 8 women (13.3%) ), HRP in 3 women (5%), as well as the intrauterine death of the second twin during a twin pregnancy in 2 women (3.3%). 55 parturient had a C-section (91.7% of the cases).

Regarding newborns, 35 were male (58.3%), prematurely born babies were 27 and the birth weight was less than 1500g in 60% of the cases. The most frequent reasons for hospitalization were acute respiratory distress syndrome in 76.6% of cases and prematurity in 45% of cases. The length of hospital stay averaged 3.98 days. Complications found in order of frequency were patent ductus arteriosus, perinatal asphyxia, neonatal jaundice, enterocolitis, cerebral hemorrhage and seizures.

The mortality of newborns of pre-eclamptic mothers was 45%. The factors linked to mortality were: Birth weight below 1500g, Patent ductus arteriosus and failure to take corticosteroid therapy.

### **Conclusion :**

Thus, newborns of pre-eclamptic mothers have epidemiological, clinical, biological and evolutionary specificities that any practitioner (Obstetrician, Neonatologist) should take into consideration when faced with pre-eclampsia in order to improve the maternal and neonatal prognosis.

## ملخص :

### مقدمة :

مقدمات الارتعاج هي مرض بطاني مرتبط بالمشيمة.

يتم تعريفه على أنه ارتفاع ضغط الدم الذي يتميز بضغط الدم الانقباضي  $\geq 140$  و / أو ضغط الدم

الانبساطي  $\geq 90$  مم زئبق يظهر فوق 20 أسابيع انقطاع الطمث و المرتبطة بوجود بيلة بروتينية .

هذا المرض مسؤول عن الوفيات و الأمراض للأم ، ولكن هناك أيضا تداعيات عند الجنين مثل تأخر النمو داخل الرحم

، وفاة الجنين داخل الرحم. وهناك عواقب عند المواليد مثل ضيق النمو ، الخداج ، و أمراض الدم والجهاز التنفسي.

### طرق و أساليب:

جاء استعراض بأثر رجعي جمع الأطفال حديثي الولادة من الأمهات المصابات بمقدمات الارتعاج الذين أدخلوا

المستشفى في قسم حديثي الولادة في مستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس ، خلال الفترة من 2018/01/01 إلى

2019/08/31.

تم جمع البيانات من السجلات الطبية للمرضى بما في ذلك: تاريخ الأم ، وظروف اكتشاف مقدمات الارتعاج ، مضاعفات

الجنين ظروف المواليد مع المضاعفات الموجودة ، العلاج والتطور.

### نتائج:

احتفظنا بـ 60 ملفًا لحديثي الولادة من الأمهات قبل الإصابة بالمرض في قسم حديثي الولادة خلال هذه الفترة.

كان متوسط عمر الأمهات 30.08 سنة ، 7 نساء كان لديهن مرض ارتفاع ضغط الدم سابقا (11.7 ٪) ، 9 لديهن

سكري الحمل (15 ٪) ، امرأة واحدة لديها اعتلال الكلية (1.7 ٪) ، 16 من 29 امرأة لديهم تاريخ مقدمات الارتعاج من حمل

سابق (55٪). في دراستنا ، كان لدينا 26 مضاعفات: الشنج التنفسي عند 13 امرأة (21.6 ٪) ، متلازمة هيلب عند 7

نساء (11.7 ٪) ، الفشل الكلوي عند 8 نساء (13.3 ٪) ، انفصال المشيمة المبكر عند 3 نساء (5 ٪) ، وكذلك الوفاة داخل

الرحم للتوأم الثاني خلال فترة الحمل عند 2 نساء (3.3 ٪).

فيما يتعلق بحديثي الولادة ، كان 35 منهم من الذكور (58.3 ٪) ، وهم مواليد قبل الأوان

كان الوزن عند الولادة أقل من 1500 ج في 60 ٪ من الحالات. كانت أكثر أسباب الاستشفاء هي متلازمة الضائقة

التنفسية الحادة في 76.6 ٪ من الحالات والخداج في 45 ٪ من الحالات. بلغ متوسط مدة الإقامة في المستشفى 3.98 يومًا.

كانت المضاعفات التي وجدت بالترتيب هي القناة الشريانية السالكة والاختناق في الفترة المحيطة بالولادة واليرقان الوليدي و

الالتهاب المعوي القولوني والنزيف الدماغي.

وكان معدل وفيات الأطفال حديثي الولادة من الأمهات المصابات بمقدمات الارتعاج هو 45 ٪.

العوامل المرتبطة بالوفيات كانت: الوزن عند الولادة أقل من 1500 غرام ، القناة الشريانية السالكة و عدم العلاج

بالكورتيكوستيرويد قبل الولادة.

استنتاج :

وهكذا ، فإن حديثي الولادة من الأمهات المصابات بمقدمات الارتعاج لديهم خصوصيات سريرية وببيولوجية وتطورية ينبغي لأي ممارس أن يأخذها في الاعتبار عند مواجهته لمقدمات الارتعاج من أجل تحسين تشخيص الأم والوليد.

# REFERENCES

- (1) NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN PREGNANCY, Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183 (1):S1–S22.
- (2) REGITZ-ZAGROSEK V, BLOMSTROM LUNDQVIST C, BORGHİ C, CIFKOVA R, FERREIRA R, FOİDART JM, ET AL. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:3147–97.
- (3) STEEGERS EAP, VON DADELSZEN P, DUVEKOT JJ, PIJNENBORG R. Pre-eclampsia. Lancet 2010; 376:631–44
- (4) POTTECHER T, Societe française d'anesthésie et de reanimation, Societe française de medecine perinatale, Société française de pediatrie, College national des gynecologues obstetriciens français. Reanimation des formes graves de pre éclampsie. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001;30:121–32 [texte court].
- (5) B.M.SİBAL. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count, Obstet. Gynecol. 103 (2004) 981–991.
- (6) LECARPENTIER E, FOURNIER T, GUIBOURDENCHE J, GIL S, TSATSARIS V. Placenta humain. EMC – Obstétrique/Gynécologie 2015;0(0):1–18 [Article 5–005–A–10].
- (7) BROSENS I, PIJNENBORG R, VERCROYSSSE L, ROMERO R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placental implantation. Am J Obstet Gynecol 2011;204(3): 193–201.
- (8) MEEKINS J.W., PIJNENBORG R., HANSSENS M., MCFADYEN I.R., VAN ASSHE A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies Br J Obstet Gynaecol 1994 ; 101 : 669–674 [\[cross-ref\]](#)

- (9) REDMAN C.W. Current topic: preeclampsia and the placenta Placenta 1991 ; 12 : 301–308 [\[cross-ref\]](#)
- (10) TSATSARIS V, FOURNIER T, WINER N. Physiopathology of preeclampsia.J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008 Feb; 37 (1): 16–23
- (11) VALENZUELA JF, PEREZ-SEP A. TORRES MJ, CORREA P, REPETTO GM, AND ILLANES S. Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component. Journal of Pregnancy 2012; Article ID 63273: pp 40–47.
- (12) GRAVES JA. Genomic imprinting, development and disease– is preeclampsia caused by a maternally imprinted gene?Reprod Fertil Dev 1998; 10 (1):23 –9.
- (13) ESPLIN MS, BARDETT FAUSSETT M, FRASE A, KERBER R, MINEAU G et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. NEJM 2001; 344(12):867–72.
- (14) SKJAERVEN R, VATTEN LJ, WILCOX AJ, RONNING T, IRGENS LM, LIE RT. Recurrence of preeclampsia across generations exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort.BMJ 2005; 331 (7521): 877–82.
- (15) ARNGRIMSSON R, HAYWARD C, NADAUT S, BALDURSDOTTIR A, WALKER JJ, LISTON W A, et al. Evidence for a familial pregnancy–induced hypertension locus in the eNOS–gene region. Am J Hum Genet 1997;61(2):354–62
- (16) MORGAN L, BAKER P, BROUGHTON PIPKIN F, KALSHEKER N. Preeclampsia and the angiotensinogen gene. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102(6):489–90.
- (17) WARD K, HATA A, JEUNEMAITRE X, HELIN C, NELSON L, NAMIKAWA C, FARRINGTON PF, OGASAWARA M, SUZUMORI K, TOMODA S, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. Nat Genet. 1993 May; 4(1):59–61.

- (18) THE GOPEC CONSORTIUM. Disentangling fetal and maternal susceptibility for preeclampsia: a british multicenter candidate- gene study. *Am J Human Genet* 2005; 77 (1): 127-31.
- (19) ARNGRIMSSON R, SIGUROARDOTTIR S, FRIGGE MI, BJANADOTTIR RI, JONSSON T, STEFANSSON H, et al. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for preeclampsia on chromosome n2p13. *Hum Mol Genet* 1999; 8(9):1799-805.
- (20) LAIVUORI H, LAHERMO P, OLLIKAINEN V, WIDEN E, HAIVAN-MALLINEN L, SUNDSTROM H. Susceptibility Loci for Preeclampsia on Chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish Families. *Am J Hum Genet* 2003; 72(1):168-77.
- (21) MOSES EK, LADE JA, GUO G, WILTON AN ,GREHAN M ,FREED K et al. A Genome Scan in Families from Australia and New Zealand Confirms the Presence of a Maternal Susceptibility Locus for Preeclampsia, on Chromosome 2. *Am J Human Genet* 2000; 67(6):1581-85.
- (22) DEKKER G. The partner's role in the etiology of preeclampsia. *J Reprod Immun* 2002; 57 (1-2):203 -15.
- (23) MOFFET-KING A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(12):656-63.
- (24) DEKKER GA, SIBAI BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia : current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(5):1359-75.
- (25) EINARSSON JI, SANGI-HAGHPEYKAR H, GARDNER NO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May; 188(5):1241-3.
- (26) LE BOUTELLER P, TABIASCO J. Immunologie de la grossesse : faits nouveaux. *Med Sci* 2006, 22(8-9): 745-50.

- (27) MAYNARD SE, MIN JY, MERCHAN J, LIM KH, LI J, MONDAL S, ET AL. Excess placental soluble fms- like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111(5):649-58.
- (28) LEVINE RJ, MAYNARD SE, QIAN C, LIM KH, ENGLAND LJ, YU KF, ET AL. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350(7):672-83
- (29) KENDALL RL, THOMAS KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(22):10705-09.
- (30) VERLOHREN S, HERRAIZ I, LAPAIRE O, SCHLEMBACH D, ZEISLER H, CALDA P, ET AL. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014;63(2): 346-52.
- (31) TSATSARIS V, GOFFIN F, MUNAUT C, BRICHANT JF, PIGNON MR, NOEL A, ET AL. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5555-63.
- (32) GERBER HP, CONDORELLI F, PARK J, FERRARA N. Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor receptor genes, Flt-1, but not Flk-1/KDR, is up-regulated by hypoxia. *J Biol Chem* 1997;272(38):23659-67.
- (33) MUNAUT C, LORQUET S, PEQUEUX C, BLACHER S, BERNDT S, FRANKENNE F, ET AL. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Hum Reprod* 2008;23(6):1407-15

- (34) HEYDARIAN M, MCCAFFREY T, FLOREA L, YANG Z, ROSS MM, ZHOU W, ET AL. Novel splice variants of sFlt1 are upregulated in preeclampsia. *Placenta* 2009;30(3):250-5.
- (35) VIDAL F, ARAGONES J, ALFRANCA A, DE LANDAZURI MO. Up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 after endothelial denudation: role of transcription factor Egr-1. *Blood* 2000;95(11):3387-95.
- (36) RAIKWAR NS, LIU KZ, THOMAS CP. Protein kinase C regulates FLT1 abundance and stimulates its cleavage in vascular endothelial cells with the release of a soluble PlGF/VEGF antagonist. *Exp Cell Res* 2013;319(17): 2578-87.
- (37) ZHAO S, GU Y, FAN R, GROOME LJ, COOPER D, WANG Y. Proteases and sFlt-1 release in the human placenta. *Placenta* 2010;31(6):512-8.
- (38) ZEISLER H, LLURBA E, CHANTRAINE F, VATISH M, STAFF AC, SENNSTRÖM M, ET AL. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374 (1):13-22.
- (39) BERKANE N. Définitions et conséquences des hypertensions artérielles de la grossesse. *Ann Fr Anesth Réanimation*. mars 2010;29(3):e1-6.
- (40) MOUNIER-VEHIER C, AMAR J, BOIVIN J-M, DENOLLE T, FAUVEL J-P, PLU-BUREAU G, ET AL. Hypertension artérielle et grossesse. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *Presse Médicale*. 2016;1-15.
- 41) Pré-éclampsie [Internet]. [cité 13 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr>
- (42) DUBAR G, RACKELBOOM T, TSATSARIS V, MIGNON A. Prééclampsie. Éclampsie. *EMC – Anesth-Réanimation*. juill 2012;9(2):1-18.
- (43) BEJJANI L, NEDELLEC S, TAÏEB J, THERVET E, BENACHI A. Rapport protéinurie/créatininurie : quelle place dans le diagnostic de la pré-éclampsie ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. nov 2015;44(9):795-801.

- (44) MARCQ G, BEAUGRAND DUBART L, TOURNOYS A, SUBTIL D, DERUELLE P. Intérêt du dosage des d-dimères comme marqueurs de sévérité en cas de prééclampsie. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* juin 2014;42(6):393-8.
- (45) GEYL C, CLOUQUEUR E, LAMBERT J, SUBTIL D, DEBARGE V, DERUELLE P. Liens entre prééclampsie et retard de croissance intra-utérin. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avril 2014;42(4):229-33.
- (46) N. SANANES, A. GAUDINEAU, C.-Y. AKLADIOS, L. LECOINTRE, B. LANGER. Hypertension artérielle et grossesse. *EMC – Gynécologie-Obstétrique.* janv 2016;11(1):1-14.
- (47) GOFFINET F. Epidémiologie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2010, 29, pp. 7-12.
- (48) LANSAC J, BERGER C, MAGNIN G.« Hypertension artérielle et grossesse » .Obstétrique pour le Praticien 3è édition Masson, 1997 ; 165-176 [69]
- (49) DESOUZA J, KOMONGUID.G, SODJIEDOA. Syndromes vasculo-rénaux. Définitions, classifications, physiopathologie, applications pratiques. SOGBT éditeur, Cotonou, 1993.
- (50) BEAUFILS M. Hypertensions gravidiques. *Revue de Médecine Interne.* 2009, 23.
- (51) DUMONT A., MERVIEL PH., BERKANE N., ET AL. Facteurs de risque de la pré-éclampsie. *La Presse Médicale.* Décembre 1999, 39.
- (52) ZHANG J., ZEISLER J., HATCH M., ET AL. Epidemiology of Pregnancy-induced Hypertension. *Epidemiologic Reviews.* 1997, Vol. 19, 2.
- (53) CARR D., EPPLEIN M., JOHNSON C., ET AL. A sister's risk: Family history as a predictor of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005, 193.

- (54) BOUTHORN S., GAILLARD R., STEEGERS E., ET AL. Ethnic Differences in Blood Pressure and Hypertensive Complications During Pregnancy: The Generation R Study. *Hypertension. Journal of the American Heart Association*. 2012, 60, pp. 198–205.
- (55) KHALIL A., REZENDE J., AKOLEKAR R., ET AL. Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013, 41, pp. 278–285.
- (56) PIERRE F, FORTEVEILLE F. Hypertension artérielle de la grossesse : Diagnostic, Complications, Traitement. Impact Internat Gynécologie Obstétrique, Mars 1997 ; 18 : 135–145
- (57) SEYDOU Z. DAO. Hypertension artérielle et grossesse dans le service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Gabriel toute à propos de 120 cas. Thèse N° ( Kenya 2004–2005) page 7
- (58) HTA et grossesse (item N° 17 et N° 218) Module De la Conception à la Naissance Faculté de Médecine ULP F67000 Strasbourg Année 2004–2005
- (59) MeRVIEL P., TOUZART L., DESLANDES V., ET AL. Facteurs de risque de la prééclampsie en cas de grossesse unique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008, 37.
- (60) VILLAR J., CARROLI G., WOJDYLA D., ET AL. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006, 194, pp. 921–931.
- (61) HAELTERMAN E., MARCOUX S., CROTEAU A., ET AL. Population-based studies on occupational risk factors for preeclampsia and gestational hypertension. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2007, Vol. 3, 4, pp. 304–307.

- (62) Mr. BENTALEB JAMAL. Toxémie gravidique à l'hôpital HASSAN II de la Wilaya d'Agadir à propos de 222 cas. Thèse médicale, n° 17 – 1997– Rabat.
- (63) LEWIN F, DUMONT A, LEPERCQ J. Mort foetale in utero In Papiernik E, Cabrol D, Pons J.C Obstétrique. Médecine sciences Flammarion, 1995 ; 575–584
- (64) BAUDET J. H « Obstétrique pratique Maloine 1990 ». HTA gravidiques et leurs complications – pp: 155–163.
- (65) Mlle ASSOGBA SCHOLA CARMELLE. La pré éclampsie à l'hôpital de la mère et de l'enfant –Lagune ( Homel) de Cotonou université de Bamako Faculté de médecine et d'odontostomatologie 2004–2005.
- (66) JAY SOFIA. La pré éclampsie sévère à propos de 59 cas, Rabat année 2005 Thèse N° 50.
- (67) Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Vol 30, N° 5 – septembre 2001. p. 393. Doi : JGYN-09-2001-30-05-0368-2315-101019-ART3
- (68) ENGEL, S. M. ET AL. Maternal active and passive smoking and hypertensive disorders of pregnancy: risk with trimester-specific exposures. Epidemiol. Camb. Mass 24, 379–386 (2013).
- (69) SCHNEIDER, S., FREERKSEN, N., MAUL, H., ROEHRIG, S., FISCHER, B., & HOEFT, B. (2011) Risk groups and maternal–neonatal complications of preeclampsia – Current results from the national German Perinatal Quality Registry. Journal of Perinatal Medicine, 39(3). doi:10.1515/jpm.2011.010
- (70) MARINS, L. R., ANIZELLI, L. B., ROMANOWSKI, M. D., & SARQUIS, A. L. (2017). How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity. The Journal of Maternal–Fetal & Neonatal Medicine, 1–8. doi:10.1080/14767058.2017.1401996
- (71) Li G, Xiao Y, Estrella JL, Ducsay CA, Gilbert RD, Zhang L. Effect of fetal hypoxia on heart susceptibility to ischemia and reperfusion injury in the adult rat.

- (72) L Impey, C Greenwood, O Sheil, K MacQuillan, M Reynolds, C Redman. The relation between pre-eclampsia at term and neonatal encephalopathy
- (73) STRAUSS RS. Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six year follow- up of the 1970 British Birth Cohort.JAMA 2000; 283 (5): 625-32.
- (74) MA BROWN, C. MACKENZIE, W. DUNSMUIR, L. ROBERTS, K. IKIN ET COL Can we predict recurrence of pre-eclampsia or gestational hypertension? BJOG ;114:984-93.
- (75) BARKER D, OSMOND C, WINTER P, MARGETTS B, SIMMONDS S. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. Lancet 1989; é(8663):577-80
- (76) Keith M Godfrey and David JP Barker. Fetal nutrition and adult disease.
- (77) I.A. TOURE, F. BRAH, A. PRUAL. Hypertension artérielle (HTA) et grossesse au Niger: étude cas/témoins. À propos de 70 cas.Médecine d'Afrique Noire, 44 (4) :205-8
- (78) OUSMANE THIAM, MAGATTE MBAYE, ABDOU AZIZ DIOUF, FODE BABA TOURE, MAMOUR GUEYE, ET AL. Aspects épidémiologiques, pronostiques et thérapeutiques de l'hématome retro placentaire (HRP) dans une maternité de référence en zone rurale. Pan Afr Med J. 2014; 17: 11. French. Publication en ligne 2014 janv.
- (79) DUCKITT K., HARRINGTON D. Risk factors for pre-eclampsie at antenatal booking: systematic review of controlled studies. British Medical Journal. 2005.
- (80) SEIDMAN D.S., SAMUELOFF A., MOR - YOSEFS., SCHENDER JOB., The effect of maternal age and socio economical background on neonatal outcom. Int J.Gynecol .Obstet ; 1990, 33 (1): 7-12

- (81) A. MOUKKADIME. Pronostic foetal et maternel au cours de la toxémie gravidique à la maternité Lalla Meryem du CHU Ibn Rochd de Casablanca à propos de 330 cas.
- (82) IBTISSAM BOUKHACHKHACH. Hypertension artérielle gravidique expérience du service de maternité Souissi II a propos de 355 cas. Année 2005 Rabat N° :M1672005
- (83) ZUSSE CT,THIAM M,MOREAU JC,DIAGNE PM. Prééclampsie en milieu africain La lettre du gynecologue,avril 2005,131
- (84) K, R., GANDHI, S. & RAO, V. Socio-demographic and other risk factors of pre eclampsia at a tertiary care hospital, karnataka: case control study. J. Clin. Diagn. Res. JCDR 8, JC01-04 (2014).
- (85) GA. DILDY, MA. BELFORT ET JC. SMULIAN. Preeclampsia Recurrence and Prevention Seminars in Perinatology, 2007;31:135-41
- (86) J. ZHANG, JF. TROENDLE, RJ. LEVINE. Risks of hypertensive disorders in the second pregnancy Paediatric and Perinatal Epidemiology ;15:226-31
- (87) J. Mayrink, M. L. Costa, and J. G. Cecatti. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction ScientificWorldJournal. 2018; 2018: 6268276.
- (88) POON L. C. Y., KAMETAS N. A., CHELEMEN T., LEAL A., NICOLAIDES K. H. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: A multivariate approach. Journal of Human Hypertension. 2010;24(2):104-110. doi: 10.1038/jhh.2009.45.
- (89) EDOUARD D. Prééclampsie, éclampsie.EMC. Anesthésie-réanimation ; 36-980-A-10, Obstétrique ; 5-071- 30,2003
- (90) SAVARD PATRICE. Prédisposition génétique à l'hypertension de grossesse: polymorphisme de gènes de la détoxication.Thèse de médecine expérimentale, Faculté des études supérieures Université Laval Québec

- (91) BEAUFILS M. Hypertension gravidique. EMC Néphrologie-Urologie, 18-058-D-10, gy- nécologie-obstétrique, 5-036-A-10, Cardiologie, 11-302-K-10, 2001 ;15
- (92) MASSIGNON D. Fausses couches spontanées et morts fœtales in utero liées à des anomalies de l'hémostase. RFL. 2010; 421:51-57.
- (93) MARCHI J., BERG M., DENCKER A., OLANDER E. K., BEGLEY C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. Obesity Reviews. 2015;16(8):621-638. doi: 10.1111/obr.12288. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- (94) Soins interventionnistes comparés aux soins non interventionniste de la pré-éclampsie sévère entre la 24e et la 34e semaine de gestation  
Cochrane Systematic Review – Intervention Version published: 05 October 2018
- (95) POONYANE T. Impact of severe preeclampsia on maternal and fetal outcomes in preterm deliveries. Johannesburg; 2015: 106p.
- (96) OMS | Prévention et traitement de la prééclampsie et de l'éclampsie. 2011: 4p.
- (97) USAID. Pre-Eclampsia/ Eclampsia:Prevention, Detection and Management Toolkit. 2011.
- (98) D. PIGUEL, F. PIERRE, O. POURRAT, G. D'HALLUIN, G. MAGNINQuelle est la valeur prédictive des signes cliniques de la pré éclampsie ? La Revue de médecine interne 2001;22(4):575
- (99) F. BEN SALEM, K. BEN SALEM, L. GRATI, C. ARFAOUI, R. FALEH, A. JMEL ET COL Facteurs de risque d'éclampsie : étude cas-témoinsAnnales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2003;22(10):865-9
- (100) POON L. C., NICOLAIDES K. H. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. Prenatal Diagnosis. 2014;34(7):618-627. doi: 10.1002/pd.4397.[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- (101) BROWN M. A, WHITWORTH J.A. Management of hypertension in pregnancy. *Clinical & experimental hypertension* (New York) 1999; 21 (5-6): 907- 916
- (102) S .C. BELL, A.W. F HALLIGAN, A. MARTIN et al. The role of observer error in antenatal dipstick proteinuria analysis. *BJOG* 1999; 106 (11):1177-1180
- (103) NEWMAN MG, ROBICHAUX AG, STEDMAN CM, JAEKLE RK, FONTENOT MT, DOTSON T, ET AL. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J ObstetGynecol.* 2003;188(1):264-8.
- (104) ACOG. Hypertension in Pregnancy. 2013, 100p.
- (105) DITISHEIM A. BOULVAIN M. IRION O. PECHERE A. Les présentations cliniques atypiques de la pré-éclampsie. 2015;11:1655-8.
- (106) Mme Latifa El Mhamdi. Thèse de Médecine et de Pharmacie soutenue en 2013 : Nouveau-né de mère prééclamptique : morbidité et mortalité au CHU Med VI en 2010,
- (107) CÉLINE GUILLEMOT. Pré-éclampsie sévère avant 34 SA : diagnostic, prise en charge et pronostic materno-foetal. État des lieux au CHRU de Brest de janvier 2011 à décembre 2014
- (108) Internet : [www.preeclampsia.org](http://www.preeclampsia.org)
- (109) GHULMIYYAH L., SIBAI B. Maternal Mortality From Preeclampsia/Eclampsia. *Seminars in Perinatology.* 2012;36(1):56-59.
- (110) BELLAMY L., CASAS J.-P., HINGORANI A. D., WILLIAMS D. J. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal.* 2007;335(7627):974-986. doi: 10.1136/bmj.39335.385301.be.

- (111) ALTMAN D, CARROLI G, DULEY FARREL B, MOODLEY J, NEILSON J et al. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The MagpieTrial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359 (9321): 1877–90.
- (112) SIBAI BM, KUPFERMINE M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365 (9461): 785–99.
- (113) Asztalos EI, Willan A, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Saigal S, et al. Association between gestational age at birth, antenatal corticosteroids, and outcomes at 5 years: multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study at 5 years of age (MACS-5).
- (114) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth  
Cochrane Systematic Review – Intervention Version published: 21 March 2017
- (115) COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur F. Puech EXTRAIT des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique Publié le 10 décembre 2010
- (116) N. WINER , V. TSASARIS. État des connaissances : prise en charge thérapeutique de la prééclampsie *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* Volume 37, n° 1 pages 5–15 (février 2008)
- (117) CLAIRE MOUNIER-VEHIER JACQUES AMAR, JEAN-MARC BOIVIN, THIERRY DENOLLE, ET AL. Hypertension artérielle et grossesse. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie  
*La Presse Médicale* Volume 45, n° 7–8P1 pages 682–699 (juillet 2016)
- (118) S. MEZANE , M. ACHNANI , M. ZIYADI , A. BABAHABIB , R. HAFIDI , D. MOUSSAOUI , & M. DEHAYNI. Intoxication au sulfate de magnésium dans le traitement de l'éclampsie A propos de 3 cas et revue de la littérature *G.J.B.A.H.S.*, Vol.3(1):309–313

- (119) BELFORT MA, ANTHONY J, KIRSHON B. Respiratory function in severe gestational proteinuric hypertension: the effects of rapid volume expansion and subsequent vasodilatation with verapamil. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:964—72.
- (120) DULEY L, GULMEZOGLU AM, HENDERSON-SMART DJ, CHOU D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD000025.
- (121) RAMOS J. G. L., SASS N., COSTA S. H. M. Preeclampsia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*. 2017;39(9):496–512. doi: 10.1055/s-0037-1604471. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- (122) KAYEM, G., MANDELBROT, L., & HADDAD, B. (2012). Utilisation du sulfate de magnésium en obstétrique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 40(10), 605–613.doi:10.1016/j.gyobfe.2012.08.005
- (123) DULEY L, GULMEZOGLU AM, HENDERSON-SMART DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2. CD000025.
- (124) TOURE I. A, BRAH F, PRUAL A. HTA et grossesse au Niger: Etude cas témoins à propos de 70 cas. *Médecine d'Afrique Noire* ;205–208
- (125) ABDELMONEIM E.M. KHEIR, REEM B. A. ALI AND ATIKA A. M. KONONNA. Neonatal Outcome in Hypertensive Disorders of Pregnancy in a Tertiary Neonatal Unit in Sudan . *Journal of Medicine and Medical Research* Vol. 2(5): 59–65, August, 2014ISSN: 2350–1502
- (126) JOËLLE M. MABAGA, PATRICK K. MUBINDA , CARREL Z. MAVUTA , ET AL. Pronostic périnatal de l'association hypertension artérielle et grossesse aux Cliniques Universitaires de Lubumbashi. *Revue de l'Infirmier Congolais* 2017 ; 1(1) : 27–34.

- (127) GANZEVOORT W, REP A, DE VRIES JI, BONSEL GJ, WOLF H, PETRA-investigators. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:495-503.
- (128) ZEITLIN J, ANCEL PY, LARROQUE B, KAMINSKI M, EIPAGE STUDY. Fetal sex and indicated very preterm birth : results of the EIPAGE study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1322-5.
- (129) BOIRO, D., FAYE, P. M., GUEYE, M., SOW, A., DIENG, A., NDONGO, A. (2018). La pré-éclampsie : quelles complications chez le nouveau-né ? *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*.doi:10.1016/j.jpp.2018.09.009
- (130) *The Pan African Medical Journal*. 2017;26:182
- (131) XIONG X, DEMIANCZUK NN, BUEKENS P, SAUNDERS LD. Association of preeclampsia with high birth weight for age. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul; 183(1):148-55.
- (132) WITLIN AG, SAADE G, MATTAR F, SIBAI BM. Predictors of neonatal outcome in women with severe preeclampsia or eclampsia between 24 and 33 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:607-11.
- (133) BOKSLAG A., VAN WEISSENBRUCH M., MOL B. W., DE GROOT C. J. M. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Human Development*. 2016;102:47-50. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- (134) Internet : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/prematurite>
- (135) A. BARKAT, M.KABIRI, N. LAMDOUAR BOUAZZAOUIHypertension artérielle et grossesse, morbidité et mortalité néonatales – A propos de 300 cas<http://www.santetropicale.com/SANTEMAG/maroc/htag.htm>

- (136) BAUD O, ZUPAN V, LACAZE-MASMONTEIUL T, AUDIBERT F, SHOJAEI T, Thebaud B. The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. *BJOG* 2000;107:877—84.
- (137) CISSE CT, B.A.S.A., NDIAYE MF. Hypertension artérielle de la femme enceinte en Afrique Noire. *Sem Hop* 1995;71:167—77.
- (138) CHANG EY, MENARD MK, VERMILION ST, HULSEY T, EBELING M. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia . *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191 (4): 1414–7.
- (139) ABELY.M.,MORVILLE P.Le canal artériel du prématuré. *Revue de la littérature. Ann Pediat (Paris)* 1996, 43, N°7, 501–518.
- (140) Parhmacological closure of ductus arteriosus in preterm infants using indomethacin. *Arch.Dis child*, 55 : 271–276.
- (141) SEHGAL, A., SKILTON, M. R., & CRISPI, F. (2016). Human fetal growth restriction: a cardiovascular journey through to adolescence. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 7(06), 626–635.
- (142) ANCEL.PY, LIVINEC.F, LARROQUE.B, MARRET.S, ARNAUD.C, PIERRAT.V, .Cerebralpalsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultra- sound abnormalities: the EIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006;117:828–35.
- (143) MURATA Y, ITAKURA A, MATSUZAWA K, OKUMURA A, WAKAI K, MIZUTANI S. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2005;27:17–21.
- (144) SPINILLO A, GARDELLA B, PRETI E, ZANCHI S, TZIALLA C, STRONATI M. Preeclampsia and brain damage among preterm infants: a changed panorama in a 20-year analysis. *Am J Perinatol* 2007;24:101–6.

- (145) SNIJDERS RJ, DE COURCY-WHEELER RH, NICOLAIDES KH. Intrauterine growth retardation and fetal transverse cerebellar diameter. *Prenat Diagn* 1994;14:1101-5.
- (146) VINKESTEIJN AS, MULDER PG, WLADIMIROFF JW. Fetal transverse cerebellar diameter measurements in normal and reduced fetal growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:47-51.
- (147) DYET LE, KENNEA N, COUNSELL SJ, MAALOUF EF, AJAYI-OBE M, DUGGAN PJ, ET AL. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 2006;118:536-48.
- (148) IMPEY L, GREENWOOD C, SHEIL O, MACQUILLAN K, REYNOLDS M, REDMAN C. The relation between pre-eclampsia at term and neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F170-2.
- (149) HUNT RW, BADAWI N, LAING S, LAM A. Pre-eclampsia: a predisposing factor for neonatal venous sinus thrombosis? *Pediatr Neurol* 2001;25:242-6.
- (150) BADAWI N, KURINCZUK JJ, KEOGH JM, ALESSANDRI LM, O'SULLIVAN F, BURTON PR, ET AL. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;317:1549-53.
- (151) ZUPAN-SIMUNEK V. Definition de l'asphyxie intrapartum et conséquences sur le devenir. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37S:S7-15.
- (152) TONG, W., CHEN, W., OSTROWSKI, R. P., MA, Q., SOUVENIR, R., ZHANG, L., TANG, J. (2009). Maternal hypoxia increases the activity of MMPs and decreases the expression of TIMPs in the brain of neonatal rats. *Developmental Neurobiology*, n/a-n/a.doi:10.1002/dneu.20770

- (153) LOVE, E. R., CRUM, J., & BHATTACHARYA, S. (2012). Independent effects of pregnancy induced hypertension on childhood development: a retrospective cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 165(2), 219–224. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.08.015
- (154) GARZA-COX S, KEENEY SE, ANGEL CA, THOMPSON LL, SWISCHUK LE. Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant. *Pediatrics* 2004;114:285–90.
- (155) WU CS, NOHR EA, BECH BH, ET AL. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:269.e1–10.
- (156) NELSON, D. B., CHALAK, L. F., MCINTIRE, D. D., & LEVENO, K. J. (2014). Is preeclampsia associated with fetal malformation? A review and report of original research. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(18), 2135–2140.
- (157) KUSH ML, GORTNER L, HARMAN CR, BASCHAT AA. Sustained hematological consequences in the first week of neonatal life secondary to placental dysfunction. *Early Hum Dev*. 2006;82:67–72.
- (158) SNIJDERS RJ, ABBAS A, MELBY O, IRELAND RM, NICOLAIDES KH. Fetal plasma erythropoietin concentration in severe growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:615–619.
- (159) WEINER CP, WILLIAMSON RA. Evaluation of severe growth retardation using cordocentesis-hematologic and metabolic alterations by etiology. *Obstet Gynecol*. 1989;73:225–229.
- (160) SIVAKUMAR, S., VISHNU BHAT, B., & BADHE, B. A. (2007). Effect of pregnancy induced hypertension on mothers and their babies. *The Indian Journal of Pediatrics*, 74(7), 623–625. doi:10.1007/s12098-007-0110-2

- (161) SAXONHOUSE MA, RIMSZA LM, STEVENS G, JOUEI N, CHRISTENSEN RD, SOLA MC. Effects of hypoxia on megakaryocyte progenitors obtained from the umbilical cord blood of term and preterm neonates. *Biol Neonate*. 2006;89:104–108.
- (162) RITCHIE, L. D., & KING, J. C. Dietary calcium and pregnancy-induced hypertension: is there a relation? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(5), 1371S–1374S. doi:10.1093/ajcn/71.5.1371s
- (163) MITANCHEZ, D. (2007). Glucose Regulation in Preterm Newborn Infants. *Hormone Research in Paediatrics*, 68(6), 265–271. doi:10.1159/000104174
- (164) World Health Organization. Neonatal and Perinatal Mortality Country, Regional and Global Estimates. World Health Organization. 2006.
- (165) KOUETA F, YE D, DAO L, NEBOUA D, SAWADOGO A. Neonatal morbidity and mortality in 2002–2006 at the Charles de gulle pediatric hospital (France). *Child Care Health Dev*. 2004; 30(6):699–709.
- (166) XIONG X, SAUNDERS LD, WANG FL, DAVIDGE ST, BUEKENS P. Preeclampsia and cerebral palsy in low-birth-weight and preterm infants: implications for the current “ischemic model” of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001;20:1–13.
- (167) P. MORVILLE, Persistance du canal artériel chez l'enfant prématuré – 01/09/17. [4-070-A-70] – Doi : 10.1016/S1637-5017(17)69924-1
- (168) BURSAL DURAMAZ, LEYLA BİLGİN, ÖZGÜL SALİHOĞLU, KEREM ERTAŞ, SAMİ HATİPOĞLU. Neonatal outcomes of preterm infants born to preeclamptic mothers  
Burcu . *Marmara Medical Journal* 2017; 30: 8–13
- (169) ASSEFFA, N. A., & DEMISSIE, B. W. (2019). Perinatal outcomes of hypertensive disorders in pregnancy at a referral hospital, Southern Ethiopia. *PLOS ONE*, 14(2), e0213240.

- (170) VAN ESCH, J. J. A., VAN HEIJST, A. F., DE HAAN, A. F. J., & VAN DER HEIJDEN, O. W. H. (2017). Early-onset preeclampsia is associated with perinatal mortality and severe neonatal morbidity. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30(23), 2789–2794.doi:10.1080/14767058.2016.1263295
- (171) VIJAYAN, NEERAJA ET AL. Maternal and Perinatal Outcomes in Women Undergoing Expectant Management of Early-Onset Preeclampsia: A Retrospective Cohort Study  
*South African Journal of Obstetrics and Gynaecology*, [S.l.], v. 24, n. 3, feb. 2019.
- (172) ABDOUL AZIZ DIOUF, MOUSSA DIALLO, MAGATTE MBAYE, SOKHNA DIARRA SARR, MARIE EDOUARD FAYE-DIEME, ET AL. Profil épidémiologique et prise en charge de l'éclampsie au Sénégal. *Pan Afr Med J*. 2013; 16: 83.
- (173) BEYE MD, DIOUF I, BAH M, NDOYE DIOP M, KANE O, SALL KA B. Prise en charge Hellp syndrome en réanimation à Dakar. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2006;25(3):291–295
- (174) NEELIMA B. The study of maternal and perinatal outcome in preeclampsia in tertiary care hospital *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2019
- (175) VAN ESCH, JORIS J. A, ARNO F. VAN HEIJST, ANTON F. J. DE HAAN & OLIVIER W. H. VAN DER HEIJDEN. Early-onset preeclampsia is associated with perinatal mortality and severe neonatal morbidity. Pages 2789–2794, Published online: 23 Feb 2017

أطروحة رقم 20/014

سنة 2020

# المواليد الجدد من الأمهات المصابات بمقدمة الارتعاج ( بصدد 60 حالة )

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/01/10

من طرف

الآنسة النها إيمان

المزداة في 1994/06/28 بفاس

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

مواليد جدد - مقدمات الارتعاج - وفيات - تأخر النمو داخل الرحم

اللجنة

|         |                                                                        |
|---------|------------------------------------------------------------------------|
| الرئيس  | ..... السيدة حكمة الشعرة.....<br>أستاذة في علم التوليد وأمراض النساء   |
| المشرف  | ..... السيدة احمامي فوزية.....<br>أستاذة مبرزة في علم أمراض الأطفال    |
| الأعضاء | ..... السيد سمير عثمانى.....<br>أستاذ في علم أمراض الأطفال             |
|         | ..... السيدة شهرزاد بوشيخي.....<br>أستاذة في علم التوليد وأمراض النساء |
|         | ..... السيد محمد عدنان بردعي.....<br>أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش   |