

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2014

2014 TOU3 1594

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Pascal ZEPHIR**

le 20 octobre 2014

**PREDICTION D'UNE ISSUE MATERNELLE DEFAVORABLE DANS  
LES 48 HEURES SUIVANT LE DIAGNOSTIC DE PREECLAMPSIE :**  
Construction d'un modèle prédictif et d'un nomogramme,  
Évaluation du modèle fullPIERS

Directeur de thèse : Dr Béatrice GUYARD BOILEAU

**JURY**

Président :	Professeur Christophe VAYSSIERE
1er assesseur :	Professeur Olivier PARANT
2ème assesseur :	Professeur Vincent MINVILLE
3ème assesseur :	Docteur Béatrice GUYARD BOILEAU
Suppléant :	Docteur Mickaël ALLOUCHE



**TABLEAU du PERSONNEL HU  
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> septembre 2012**

**Professeurs honoraires**

Doyen Honoraire	M. LAZORTES G.	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. CARTON
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Professeur Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. CLAUDX	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GAYRAL	Professeur Honoraire	M. SOLEILHAVOUP
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. BONEU
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GAY	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI
Professeur Honoraire	M. MIGUERES	Professeur Honoraire	M. SOUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON
Professeur Honoraire	M. FEDOU	Professeur Honoraire	M. CARATERO
Professeur Honoraire	M. LARENG	Professeur Honoraire	M. CONTÉ
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. ALBAREDE
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. ADER
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LOUVET
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. LARROUY	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. BOCCALON
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PAGES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	Mme ARLET

**Professeurs émérites**

Professeur GHISOLFI	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL
Professeur LARROUY	Professeur COSTAGLIOLA
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur JL. ADER
Professeur MURAT	Professeur Y. LAZORTES
Professeur MANELFE	Professeur H. DABERNAT
Professeur LOUVET	Professeur F. JOFFRE
Professeur SOLEILHAVOUP	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur J. CORBERAND
Professeur CARATERO	Professeur JM. FAUVEL

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie Pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DALY-SCHWEITZER N.	Cancérologie
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J.	Bactériologie-Virologie
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Biochimie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAUAUD B.	Urologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P.	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie Générale
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie
M. RAILHAC J.J. (C.E)	Radiologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D.	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. TREMOULET M.	Neurochirurgie
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie - réanimation
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
M. SELVES J.	Anatomie Pathologique
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme WEBER-VIVAT M.	Biologie cellulaire

**P.U.**

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUGET J. (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E.	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSESON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale  
Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs  
Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail  
Dr NIEZBORALA M.

**M.C.U. - P.H.**

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme COURBON C.	Pharmacologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. COULAIS Y.	Biophysique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
M. HAMDJ S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie Générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTROYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
Mlle TREMOLLIÈRES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. DEDOIT F.	Médecine Légale
M. DE GRAEVE J.S.	Biochimie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE E.	Urologie
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. PRADERE J.	Biophysique
M. RAMI J.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. VICTOR G.	Biophysique
M. BISMUTH S.	

**M.C.U.**

Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.  
Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.  
Dr BISMUTH M.  
Dr BOYER P.

***A notre Président du Jury de Thèse***

Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE

Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Gynécologie Obstétrique

Ta présence comme président du jury de thèse est un honneur mais aussi un plaisir.  
Tes enseignements sur l'échographie et le diagnostic anténatal m'auront été précieux.  
Je te remercie de l'intérêt que tu as porté à ce travail.

*A notre Directrice de Thèse*

**Madame le Docteur Béatrice GUYARD BOILEAU**

Praticien Hospitalier  
Gynécologie Obstétrique

Je te remercie de la confiance que tu m'as portée en me proposant ce travail.  
Ton soutien, tes conseils et ta bienveillance durant ces mois passés ont été pour moi un  
moteur indispensable.  
J'espère que ce travail sera à la hauteur de tes attentes

**Monsieur le Professeur Olivier PARANT**

Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Gynécologie Obstétrique

« Un maître de l'obstétrique » : que ce soit en salle de naissance, ou en service, tu n'as eu de cesse de partager ton savoir.

Sois assuré que j'appliquerai au quotidien les principes que tu nous as transmis.

Je te remercie de juger ce travail.

**Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE**

Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Anesthésie Réanimation

A Ranguel ou à Paule de Viguier, travailler avec vous aura toujours été un plaisir. Je suis très honoré de vous compter parmi nous pour juger ce travail.  
Je vous remercie de représenter les anesthésistes avec qui nous travaillons au quotidien.  
Soyez assuré de mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur Mickaël ALLOUCHE

Praticien Hospitalier  
Gynécologie Obstétrique

A mes yeux, c'était une évidence de te retrouver parmi nous pour juger ce travail.  
Comme Béatrice, ta présence et tes conseils m'ont beaucoup apporté ces derniers mois.  
Sois assuré de mon amitié et de ma gratitude

*A ceux sans qui ce travail n'aurait pas été possible*

Béatrice, merci pour ce sujet de thèse, ta disponibilité, tes bonnes idées et tes conseils.

Aux SF du DIM, Lydie, à Nathalie, Véro pour m'avoir épluché 10 années de PE !!

M. Petiot de l'Hotel Dieu pour les données manquantes

Mention spéciale à Carole pour m'avoir commandé tous ces dossiers, et m'avoir prêté son bureau pour bosser.

Mme Arnaud, d'avoir cru en ce projet, après un 1<sup>er</sup> faux départ dirons nous. Mea maxima culpa est

A Samantha HYK pour sa rapidité et son efficacité à faire des analyses statistiques !!!

*A mes maîtres de stage, mes seniors et co internes de périph*

### **A l'équipe de Rodez**

Aux docteurs Bertault, Lucas, et Gabaude : les 1ers pas dans l'obstétrique ! Vous avez su me faire confiance même en 1<sup>er</sup> semestre, merci de votre patience et de votre bonne humeur quotidienne.

A l'ensemble des SF et des auxi : les 1ers accouchements à 4 mains, ça ne s'oublie pas !

Aux secrétaires et aux AS de la consult' : pour ces bons moments passés à papoter entre 2 patientes, votre joie de vivre et votre gentillesse.

A mes co internes de Rodez

A Bertrand et Lorraine : le trio de gynéco de choc !

A Simon, David, les Julien, Xav', Samah, Arlande, Sophie, Delphine, Camille, Benjamin, Delphine, Aline, Lionel, Gathou, Tonio, et tous ceux que j'oublie ! Pour toutes ces bonnes soirées internat (et les perfs du lendemain qui vont avec !)

Aux « petits nouveaux de l'équipe » et mes futurs collègues: Monsieur Bergis et Docteur Seak San, Mme Anselmi, Tiff', JCS, Fanny ! Travailler ensemble sera sans aucun doute une très bonne expérience !

A mes nouveaux co internes de mater' : Sandrine fan de Bernard, Jojo le déglingo, Freddy sort de la nuit et Maxime le rider du Zedou

A l'aligot et aux saucisses, aux tripoux et à la fouace, au laguiole et au roquefort...

### **A l'équipe de Tarbes**

Aux Docteurs Brouquet, Srour, Elcham et Benelli

A Emilie B. : des débuts sur les chapeaux de roues ! 1ere césa, 1ere hémorragie !ça c'est fait ☺

Au Docteur Couderc : vous êtes un puits de science ! Chaque vendredi en oncologie avec vous me laissait admiratif !

A Julien Douat : mon ophtalmo préféré ! Tu m'as guéri de la myopie ! Et tu m'as aussi refilé ma 1ere conjonctivite virale !!! Je recommencerais sans hésiter. Plein de bonheur à toi, Emilie et ta petite famille.

A mes co internes de gynéco : Cindouille, la blondinette d'alsace et Maxime mon grand bouclé du chnord ! Une belle équipe qui a su se soutenir dans les moments durs ☺

Aux accrocs de la piscine de l'internat : Mickaël, Yohann, Emilie, Clémence, Sirine, Franck

Aux démons du ping pong : Xav' et Jérôme ! C'est clair, on a pas le niveau !  
Aux IBODEs, avec une spéciale dédicace à Kathy : de la patience, il en faut dans ce bloc !  
Aux gentils messieurs qui nous amenaient le repas : parmi les pires qu'on ait jamais eu !

### **A l'équipe de Ducuing**

M. Charasson, Cécile, Joël, Nathalie, Anne-Henry, Mme Labeyrie : Merci pour la liberté et la confiance que vous nous avez accordé. Mention spéciale à Nathalie avec la palme de la rigueur : avec toi, ça a filé droit, et pas autrement ! J'aurai beaucoup appris à tes côtés, même si parfois on se serait cru à l'armée!

Aux SF de salle et du service : papillon, comète, caraïbes... J'ai toujours rien compris !

A Melissa et aux consults IVG... Je crois c'était moi la curette d'or sur ce semestre, non ? ☺

Aux internes qui m'ont suivi et qui ont récupéré certaines de mes casseroles ! (n'est-ce pas Claire ?)

Aux frites hebdomadaires qui venaient égayer nos repas

### **A la Martinique**

Mon petit coin de paradis !

Merci au Prof Roudié de m'avoir accueilli dans son équipe.

A Andriana, Johan RDM et Marcelin pour avoir égayé ce semestre.

Aux infirmières du OB : infirmières à toute épreuve !

A l'internat de PZQ qui obtient finalement de très loin la palme du self le plus immonde de l'histoire de tous les selfs !

Aux gardes aux urgences traumatisme et aux moments improbables qu'on peut y passer :  
« C'est un couteau dans votre poche là monsieur ? Ah... Ben oui en fait... ».

A Maïté : qui aurait cru qu'on se serait rencontré grâce à une ordonnance de Puregon ?

### **A la mater de PDV**

A Récamier avec « Papa » et sa légendaire veine frontale qui ressort quand il devient rouge (et vive la coelio BS de 17h qui en fait était une « censuré » d'endométriose de « censuré », chez une patiente au BMI « censuré », et qu'on a pas le matos' !!!), « Maitresse » et au cours de Zumba de 17h, à Fabien (ou « Papa chat ») parce que t'es vraiment complètement barré quand tu veux ! Changez rien surtout ! A Phiphi et au colonel Eguienta.

A Agnès et ses forceps

A Micka et ses biscottes

A Laure : « On va manger ?... Ah, il te reste 5 patientes à voir ?... Bon, on s'retrouve là haut alors ! »

A Caro : « C'est ça ! »

A Emilie et ses omentectomies coelio

A Edith et ses pauses clopes

A mes chefs de clinique : DJ Martin, Groussollator, Laïa (et ses courses de vélo entre PDV et HJD), Marie Cha « maman chat », Adeline (et ses hystérectomies d'hémostase du 1<sup>er</sup> de l'an à 3h du mat'), à la Baronne de Cavaignac

Aux anests : Hélène, Adeline (et la Zumba, encore !), Jo, Mme Bayoumeu, Leslie, Grossac

Aux SF : Les Christines, Jo, Alice, les Domi, Lisa, Elisa, Sandra, Valérie, Eliane....La liste est trop longue ! C'était cool de bosser avec vous ☺

A Amanda, Chloé, Cindy, Anne So, Christelle, Oriana, Hélène et Magali et Emeline : promo 2009 ! Et a Dona qui a bien fait de nous rejoindre

A tous les chatons : Olivia Paul, Claire, les Juliette, Cécile, Agnès, Anaïs, Benoit, Charlotte, Tiphaine, Flora, Pauline, Marie Vogli, Hélène Pol, Lucile, Julie Chetboune, Clémence (parce que le cuir te va si bien...), Julie Carré (parce que le cuir te va si bien aussi...), Ludwig, Rémi, Jérémy... et ceux que j'oublie !

Aux autres grands, chats : Christine, Laeti, Ludi, Elodie, Cécile, Anita

### **A l'équipe de Rangueil**

A M. Rimailho : en 6 mois, on en aura fait des colpos et lasers !

A Fabien (encore) et ses moments d'anthologie avec Magic Fedacou : je suis sûr que vous auriez fait un beau petit couple ! ☺

A Marco, Pierre, Stéph' : je n'aurais pas eu l'occasion de travailler avec vous, mais vous côtoyer au quotidien était un plaisir.

Au Prof Minville : je ne sais toujours pas qui est le meilleur au baby foot

A Chacha, Béné, Clem, Dona, Hélène, Julie, Flo : essayer de résumer l'ambiance pendant ce semestre serait bien en dessous de la réalité !

### **A l'Equipe de l'ICR**

A Gwenaël : Impressionnant tant par les connaissances que par la dextérité

A Hélène Chacha : Merci d'avoir pris soin de mes biceps avec tes lambeaux de grand dorsal

A Alex : on a pas souvent travaillé ensemble, mais ça a toujours été avec plaisir

A Eva : J'aimais beaucoup l'ambiance détendue qu'il pouvait y avoir dans tes blocs. Avec toi c'était encore une autre façon d'apprendre.

A Mathieu : Vive le Québec et tabernacle ! Ton envie d'enseigner m'a été très profitable. Je suis sûr que tu trouveras ton équilibre à Lyon !

Aux ORL : parce que les troncectomies, y a que ça de vrai!

A Christelle, les Juliettes, Maïté, FrankY et Dr Bogoss : C'est pour qui l'ablaPAC d'or ?  
A nos gardes à Claudius : Qui veut signer un constat ? Aux prescriptions informatisées en pleine nuit 😊  
Aux infirmières du service et de la consult, aux ponctions de lymphocèle !  
Et bien sûr, au Self, et aux desserts ! Je sais pas combien de kilos j'ai pu prendre durant ce stage ! Merci !!

### *A mes amis*

A Marie, Nadia, Nounj' (Spécial Team Harem), Mahéry (Beau Black), Mathieu : depuis le Lycée, puis la P1, les soirées, les confs, et puis l'internat... Tout ça c'est comme si c'était hier pour moi.

A Popix et BertO : Faites l'amour, pas la guerre ☺

A Marieke, ma rouquine préférée !

A l'Olivier Dujardin, Rabot, Micheau, Sylvere, Marine avec qui j'ai passé une super année de primant : on a redoublé, mais si c'était à refaire, je recommencerais sans hésiter !

A Lolo et JaquoT : parce que je ne connais personne de plus beau que vous 2 quand vous commencez à partir en délire.

A Ben, Guigui et aux jeux de rôle.

A Anne So, Armand, Michel et Marielle pour la gentillesse que vous m'avez toujours montrée.

### *A ma famille*

A ma mère, qui m'aura supporté durant toutes ces années (c'est peu dire)

A mon père, qui m'aura toujours déconseillé de me lancer dans cette voie

A mon grand frère et ma belle sœur : promis, une fois que tout sera fini, on viendra plus souvent. A Loanne et à Lillian

A mes petits frères et ma petite sœur : Jean Luc (les choses sérieuses commencent !), Adline (Entre papa et moi qui t'avons dit de pas t'inscrire en médecine... Maintenant que t'y es, il va falloir bosser !), à Stéphane (parce que ton tour viendra)

A Viviane et Francis qui m'ont considéré comme de la famille dès le 1<sup>er</sup> jour.

A Soso, Toto et Alexandre : à quand le voyage en Martinique ?

A mes cousins, et cousines (Patrick et Harold, pour ne citer qu'eux, la liste étant vraiment trop longue !) : on se revoit très vite aux prochaines vacances en Martinique !!

A mes grand-mères, mon papi, mes tantes et mes oncles...

### *A Julie*

Tu partages ma vie, les bons moments, les autres... Pour que notre histoire dure encore de longues années...

---

*Prédiction d'une issue maternelle défavorable dans les 48h  
suivant le diagnostic de prééclampsie :  
Construction d'un modèle prédictif et d'un nomogramme,  
évaluation du modèle fullPIERS*

---

## Sommaire

<b>Table des illustrations</b> .....	<b>3</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>4</b>
<b>I. La prééclampsie et ses complications maternelles : Epidémiologie et impact en santé publique</b> .....	<b>6</b>
<b>1) La prééclampsie</b> .....	<b>6</b>
a) Définition.....	6
b) Epidémiologie.....	6
c) Facteurs de risque .....	8
d) Physiopathologie.....	9
e) Principes de prise en charge .....	11
<b>2) Le syndrome HELLP</b> .....	<b>16</b>
a) Définition.....	16
b) Epidémiologie.....	16
c) Physiopathologie.....	17
d) Diagnostic.....	17
e) Diagnostics différentiels.....	18
f) Principes de prise en charge .....	18
<b>3) L'éclampsie</b> .....	<b>19</b>
a) Définition.....	19
b) Epidémiologie.....	19
c) Physiopathologie.....	20
d) Diagnostic.....	21
e) Diagnostics différentiels.....	21
f) Principes de prise en charge .....	22
<b>4) Les autres complications</b> .....	<b>23</b>
a) HRP et CIVD.....	23
b) Insuffisance rénale .....	24
c) Oedème Aigu Pulmonaire (OAP) .....	25
<b>II. Est-il possible de prédire une issue maternelle défavorable ?</b> .....	<b>26</b>
<b>1. Comment concevoir un modèle prédictif ?</b> .....	<b>26</b>
<b>2. Exemples de nomogrammes et scores prédictifs utilisés en médecine</b> .....	<b>27</b>
<b>3. Intérêt d'un modèle prédictif dans le cadre de la PE</b> .....	<b>27</b>
<b>4. Données de la littérature</b> .....	<b>28</b>
<b>III. Notre étude</b> .....	<b>31</b>
<b>1) Matériel et méthodes</b> .....	<b>31</b>
a) Objectifs .....	31
b) Schéma de l'étude .....	31
c) Population.....	31
d) Définition de <i>l'issue maternelle défavorable (IMD)</i> et des cas.....	32
e) Définition des témoins.....	32
f) Critères d'exclusion.....	32
g) Recueil des données.....	32
h) Gestion des données manquantes.....	33
i) Analyses statistiques .....	33
<b>2) Résultats</b> .....	<b>34</b>

a)	Caractéristiques maternelles .....	34
b)	Analyse descriptive univariée.....	35
1.	Données cliniques et para cliniques.....	35
2.	Type de pathologie et traitements instaurés .....	37
3.	Données fœtales et néonatales.....	38
c)	Modélisation.....	39
d)	Performance du modèle final.....	41
e)	Score de prédiction .....	43
f)	Application du modèle <i>fullPIERS</i> à notre étude.....	47
<b>3)</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>48</b>
a)	Points forts de notre étude .....	48
b)	Points faibles de notre étude.....	50
c)	Par rapport à <i>fullPIERS</i> .....	51
d)	Utilité de notre modèle.....	59
e)	Pour aller plus loin .....	60
	<b>En conclusion .....</b>	<b>65</b>
	<b>Annexes.....</b>	<b>66</b>
	<b>Références.....</b>	<b>71</b>

## Table des illustrations

### Tableaux

Tableau 1 : Principaux médiateurs placentaires de la PE, selon Tsatsaris et al. (29) .....	10
Tableau 2 : Table de stratification du risque en fonction des valeurs du modèle de prédiction du risque <i>fullPIERS</i> , pour la prédiction d'IMD dans les 48h, selon Von Dadelszen .....	29
Tableau 3 : Table de stratification du risque en fonction des valeurs du modèle de prédiction du risque <i>fullPIERS</i> , pour la prédiction d'IMD dans les 6h et 24h après le diagnostic de PE, selon Payne et al. ..	30
Tableau 4 : Issues maternelles défavorables, données exprimées en effectifs et pourcentages.....	34
Tableau 5 : Caractéristiques maternelles.....	35
Tableau 6 : Analyse de la liaison entre le poids à l'inclusion et la présence d'un DG dans le groupe absence d'IMD .....	35
Tableau 7 : Ages gestationnels à l'admission et à la naissance avec délai admission-accouchement. ....	36
Tableau 8 : Données cliniques à l'admission. ....	36
Tableau 9 : Données biologiques à l'admission.....	37
Tableau 10 : Type de pathologie et traitements instaurés.....	38
Tableau 11 : Données fœtales et néonatales. ....	39
Tableau 12 : Régressions logistiques univariées des variables candidates.....	40
Tableau 13 : Régressions logistiques multivariées des variables candidates .....	40
Tableau 14 : Classification de notre population selon les différents seuils de probabilité prédite obtenues d'après le modèle final.....	43
Tableau 15 : Probabilité prédite d'IMD pour chaque profil.....	46
Tableau 16 : Risque d'IMD selon la probabilité prédite .....	46
Tableau 17 : Classification de la population selon le modèle de <i>fullPIERS</i> .....	47
Tableau 18 : Comparaison des IMD de notre étude et de Von Dadelszen .....	51
Tableau 19 : Développement neurologique selon l'âge gestationnel, le sexe, et le type de grossesse, selon Béatrice Larroque, Lancet, 2008 .....	63

### Figures

Figure 1 : Algorithme de prescription du traitement antihypertenseur,.....	15
Figure 2 : Courbe ROC de notre modèle (C-statistic).....	42
Figure 3 : Distribution de notre population selon les quatre variables explicatives retenues dans notre modèle final .....	44
Figure 4 : Répartition des patientes ayant une probabilité prédite élevée selon les différents modèles .....	54
Figure 5 : Répartition des patientes ayant une probabilité prédite intermédiaire selon les différents modèles .....	55
Figure 6 : Répartition des patientes ayant une probabilité prédite faible selon les différents modèles .....	56
Figure 7 : Répartition des patientes du groupe IMD selon les probabilités prédites des différents modèles .....	57
Figure 8 : Répartition des patientes du groupe absence d'IMD selon les probabilités prédites des différents modèles .....	58

## Liste des abréviations

$\alpha$ FP : alpha-fœto protéine  
 $\beta$ HCG : beta human chorionic gonadotropin  
ASAT : aspartate aminotransferase  
ATCD : antécédent  
CIVD : coagulation intra-vasculaire disséminée  
GO : gynécologue-obstétricien  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HCD : hypochondre droit  
HELLP : hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets count  
HRP : hématome rétroplacentaire  
HSCH : hématome sous-capsulaire hépatique  
HTA : hypertension artérielle  
HTAG : hypertension artérielle gravidique  
IMC : indice de masse corporelle  
IMD : issue maternelle défavorable  
IMG : interruption médicale de grossesse  
IC : intervalle de confiance  
IRA : insuffisance rénale aiguë  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
LDH : lactate déshydrogénase  
MgSO<sub>4</sub> : sulfate de magnésium  
MoM: multiple of median  
OAP: œdème aigu pulmonaire  
OMS : Organisation Mondiale pour la Santé  
OR : odds ratio  
PAD : pression artérielle diastolique  
PAI-1 : plasminogen activator inhibitor 1  
PAM : pression artérielle moyenne  
PAPP-A : pregnancy associated plasma protein A  
PAS : pression artérielle systolique  
PE : prééclampsie  
PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique  
RCF : rythme cardiaque fœtal  
RCIU : retard de croissance intra-utérin  
ROT : réflexe ostéotendineux  
RR : risque relatif  
SA : semaines d'aménorrhée  
SAPL : syndrome des antiphospholipides  
SHAG : stéatose hépatique aiguë gravidique

SHU : syndrome hémolytique et urémique

sVEGFR-1 : soluble vascular endothelial growth factor receptor 1

TA : tension artérielle

uPA : urokinase-type plasminogen activator

## I. La prééclampsie et ses complications maternelles : Epidémiologie et impact en santé publique

### 1) La prééclampsie

#### a) Définition

La PE une complication fréquente de la grossesse, qui s'accompagne d'une morbi-mortalité maternelle et fœtale élevée. Il s'agit d'une pathologie purement obstétricale dont le seul traitement efficace est l'arrêt de la grossesse. La sémiologie de la PE est riche, rendant sa définition difficile, variable d'un pays à l'autre. En 2009, lors de la conférence sur la « Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie » (1), sa définition a fait l'objet d'un consensus professionnel. On distingue donc :

- **L'hypertension artérielle gravidique (HTAG)**, qui correspond à une PAS  $\geq 140$  mmHg, et/ou une PAD  $\geq 90$  mmHg. L'HTAG survient après 20 semaines d'aménorrhée (SA) et disparaît avant la fin de la sixième semaine du post-partum.
- La **PE**, qui correspond à l'association d'une HTAG et d'une protéinurie ( $>0.3\text{g}/24\text{h}$ ).
- La **PE sévère**, qui correspond à une PE avec au moins un critère de sévérité parmi les suivants :
  - HTA sévère : PAS  $\geq 160$  mmHg et/ou PAD  $\geq 110$  mmHg,
  - Atteinte rénale : oligurie ( $< 500\text{ml}/24\text{h}$ ) ou créatininémie  $> 135\text{mmol/l}$ , ou protéinurie  $> 5\text{g}/24\text{h}$ ,
  - Œdème aigu pulmonaire (OAP) ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome,
  - Eclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, réflexes ostéotendineux (ROT) polycinétiques, céphalées),
  - Thrombopénie  $\leq 100\text{G/l}$ ,
  - Hématome rétro-placentaire (HRP) ou retentissement fœtal.
- La **PE précoce**, qui survient avant 32 SA.

#### b) Epidémiologie

L'incidence de la PE en France varie entre 1 et 3% chez les nullipares et entre 0.5 et 1.5% chez les multipares (2). Elle compliquerait 15 à 25% des grossesses marquées par une HTAG (3).

Elle engendre une morbi-mortalité sévère, tant au niveau maternel que fœtal. Selon les données de l'enquête du bulletin épidémiologique hebdomadaire de 2006 consacré à mortalité maternelle en France (4), la PE constitue la deuxième cause de mortalité maternelle au cours de la grossesse après l'hémorragie de la délivrance. Cette mortalité était dite « évitable » dans 43% des cas. Dans le dernier rapport paru en 2013 sur l'épidémiologie de la mortalité maternelle en France (5), l'HTAG et ses complications correspondent à la

troisième cause de mortalité au cours de la grossesse avec près de 9.1% des décès maternels (après les causes hémorragiques et thromboemboliques).

L'incidence de la PE semble plus élevée aux Etats-Unis qu'en Europe (2), avec une mortalité maternelle estimée à 15% (6). En Afrique et en Asie, près d'un dixième des décès maternels sont associés à des troubles hypertensifs au cours de la grossesse (7).

A long terme, les patientes atteintes de PE présentent une morbi-mortalité cardiovasculaire plus élevée :

- Une HTA permanente est constatée chez 14.8% des patientes prééclamptiques contre 5.6% en l'absence de PE, dans l'étude de Sibai et al. (8).
- Le risque de développer un syndrome métabolique est 3 à 5 fois plus important chez les patientes prééclamptiques (9).
- La mortalité par accident vasculaire cérébral est également augmentée, avec un risque relatif ajusté à 3.59, selon Wilson et al. (10).
- Le risque d'infarctus du myocarde et de décès par cause cardiovasculaire est 7 fois plus important en cas d'antécédent de PE associée à un accouchement prématuré avec petit poids de naissance (11).

Au niveau obstétrical, Pourrat et al. (12) en 2010 estiment que le risque de récurrence de PE est globalement faible pour une deuxième grossesse (<10%). Il varie cependant en fonction du terme d'apparition de la PE lors de la précédente grossesse : environ 65% de récurrence en cas de PE survenant avant 27 SA, avec une récurrence précoce et sévère (dès le 2<sup>e</sup> trimestre) dans 32% des cas. Le risque relatif (RR) de récurrence de PE est de 10 en cas de PE apparue entre 33 et 36 SA (13), et de 8 en cas de PE survenant après 37 SA. Dans leur étude sur l'avenir obstétrical après une première grossesse compliquée d'une PE sévère avec accouchement avant 34 SA en 2012, Lemonnier et al. (14) retrouvent un risque de récurrence de pathologie vasculaire placentaire de 34% (HTAG: 10%, PE: 65%, RCIU isolé : 20%, MFIU: 5%).

Selon l'étude de Tuffnell et al. de 2005 en Angleterre, une PE sévère complique 0.5% des grossesses, avec une mortalité fœtale proche de 5% (15). En 2004, l'étude prospective de Haddad et al. sur la prise en charge de la PE entre 24 et 33 SA retrouve une mortalité périnatale à 5% (16). La morbidité néonatale de la PE est avant tout liée à la prématurité qu'elle entraîne, ainsi qu'au RCIU qui lui est associé. La PE correspond à la première cause de prématurité induite avant 33 SA (17). Près de 80 à 90 % des cas de RCIU sont liés à une insuffisance placentaire, qui s'intègre dans le cadre de pathologie vasculaire (18). En 2001, l'étude EPIPAGE (19) a mis en évidence une mortalité néonatale plus que doublée en cas de prématurité associée à un RCIU. En cas de RCIU < 10<sup>e</sup> percentile, elle est estimée à 67% à 26 SA (contre 41% si > au 10<sup>e</sup> percentile) et à 12% à 31 SA (contre 4% si >10<sup>e</sup> percentile). Les données de l'étude EPIPAGE concernant le développement neurologique à 5 ans en fonction de l'existence ou non d'un RCIU ne sont pas encore disponibles mais seraient d'un grand intérêt. La morbidité néonatale neurologique liée à la PE est sévère en cas de d'accouchement prématuré avec RCIU associé. Dans l'étude de Coantec et al. en 2002 sur le devenir neurologique de nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines, présentant un retard de croissance intra-utérin, 6,5% des enfants présentent à 6 ans une paralysie

cérébrale, 9,1% des troubles de l'apprentissage, 15,6% des troubles du comportement, 56,5% des troubles mixtes (apprentissage et comportement) et 3,9% sont déficients mentaux (20).

### c) Facteurs de risque

Les facteurs de risque cliniques de PE sont nombreux. Duckitt et al. dans leur revue de la littérature (21) en 2005, en exposent les principaux :

- **Age maternel** : le risque de PE augmente de 30% par année après l'âge de 34 ans et est doublé après 40 ans.
- **Parité** : les patientes nullipares présentent un risque 3 fois plus élevé de développer une PE.
- **Antécédent personnel de PE** : un antécédent de PE lors d'une première grossesse multiplie par 7 le risque de récurrence de PE pour une seconde grossesse. Ce risque est encore plus élevé s'il y a eu deux épisodes de PE.
- **Antécédent familial de PE** : Le risque de développer une PE est 3 fois plus important en cas d'antécédent familial de PE.
- **Grossesse multiple** : le risque de développer une PE est triplé en cas de grossesse multiple. Ce risque n'est influencé ni par la chorionicité ni par la zygocité.
- **Antécédents médicaux**
  - Diabète de type II : multiplierait le risque de PE par 4,
  - HTA chronique : une HTA chronique serait retrouvée dans 12% des cas de PE contre 0.3% en l'absence de PE,
  - Les pathologies rénales chroniques : la prévalence de la PE serait de 5.3% en cas de pathologie rénale préexistante contre 1.8% en l'absence de néphropathie.
  - Les pathologies auto-immunes et le Syndrome des anti-phospholipides (SAPL) : le RR de développer une PE serait de 6.9 (IC 95% 1.1-42.3) en cas de pathologie auto-immune et de 9.7 (4.34-21.75) en cas de SAPL.
- **L'intervalle entre les grossesses** : le RR de développer une PE est majoré en cas d'intervalle long entre deux grossesses. A 5 ans, il serait de 1.8 (IC 95% 1.72-1.94), et à 10 ans il serait identique à celui d'une patiente nullipare.
- **La corpulence** : les patientes présentant un Indice de masse corporelle (IMC) supérieur 25 kg/m<sup>2</sup> en début de grossesse ont un risque majoré de 50% de développer une PE. Avec un IMC au-delà de 35kg/m<sup>2</sup>, ce risque est doublé par rapport aux patientes présentant un IMC normal.
- **La TA en début de grossesse** : au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, les patientes présentant une PAS à 130 mmHg sont plus à risque de développer une PE par rapport à celles qui ont une PAS < 110 mmHg (OR 3.6, 2.0-6.6). Le RR de développer une PE sévère serait de 3.7 (IC 95% 2.1-6.6) en cas de pression artérielle moyenne (PAM) supérieure à 90 mmHg.

En France, en 2008, l'étude de Merviel et al. (22) sur les facteurs de risque de PE en cas de grossesse unique retrouve également ces facteurs de risques. Elle confirme que plus que

la primiparité, c'est la **primipaternité** qui constitue un facteur de risque majeur avec un OR à 3.55 (IC 95% 2,13-5,83). Le tabagisme maternel avant grossesse ou durant la grossesse a un effet protecteur vis-à-vis du risque de PE avec des OR retrouvés respectivement de 0.51 (IC 95% 0,36-0,85) et 0.52 (IC 95 % 0,30-0,92). Cet effet protecteur du tabagisme maternel est déjà connu depuis une trentaine d'années. Ses mécanismes feraient intervenir principalement la nicotine (23) en inhibant la synthèse de thromboxane A2 et de radicaux libres oxygénés, ainsi que le monoxyde de carbone (24) qui favoriserait l'invasion trophoblastique, le remodelage des artères utérines, diminuerait la réponse inflammatoire locale, et augmenterait le flux sanguin placentaire. On ne saurait inciter au tabagisme pour prévenir la PE, étant donné les risques généraux qu'il entraîne.

Au niveau biologique, plusieurs marqueurs ont été proposés pour dépister la PE. Depuis plus de 20 ans, il est admis qu'un taux élevé de **βHCG** (>2 MoM) au 2<sup>e</sup> trimestre est un facteur de risque de PE (25). Il en va de même pour les concentrations d'**αFP** et d'**inhibine A** (bien que non dosée en routine), qui sont également des facteurs de risque de PE si elles sont élevées (>2 MoM) (26). Plus récemment, il a été admis qu'un taux bas de **PAPP-A** au 1<sup>er</sup> trimestre est un facteur de risque de PE sévère et précoce (27).

Dans leur revue de la littérature en 2004, Papageorghiou et al. (28) rappellent le rôle du doppler utérin dans le dépistage de la PE. Celui-ci, quand il est pathologique (résistant, Notch uni ou bilatéraux), permettrait de dépister au 1<sup>er</sup> trimestre 25% des patientes qui développeront une PE, et 40% au 2<sup>e</sup> trimestre.

#### **d) Physiopathologie**

La physiopathologie de la PE a longtemps été méconnue. Aujourd'hui encore elle n'est pas parfaitement claire. Les principales hypothèses admises associent un défaut de remodelage vasculaire utérin, une hypoxie placentaire et un stress, aboutissant à un dysfonctionnement de l'endothélium maternel. Tsatsaris et al. en 2007 en rappellent les principaux mécanismes (29).

##### ➤ Défaut de remodelage vasculaire utérin

- ❖ En cas de PE, la placentation est altérée par défaut d'invasion trophoblastique, principalement au niveau endo- et périvasculaire des artères utérines. Il en résulte un défaut de remaniement des cellules musculaires lisses aboutissant à des artères utérines de plus faible calibre et conservant toujours leur potentiel vasoconstricteur.
- ❖ Il existe un défaut d'expression des protéinases par les trophoblastes, nécessaires à l'implantation et à la placentation (uPA, metalloprotéases) et une surexpression de leurs inhibiteurs.
- ❖ Activation des cellules immunitaires maternelles avec lyse des trophoblastes de la décidue par les macrophages. Les macrophages et les cellules NK maternels induiraient également l'apoptose des cytotrophoblastes extravilloux péri-artériels.

Il existe par ailleurs un défaut d'homéostasie des lymphocytes TCD8 maternels activés par défaut d'expression de Fas-ligand des cellules trophoblastiques.

➤ Dysfonction placentaire et relargage de substances diverses dans la circulation maternelle

La dysfonction placentaire est secondaire au défaut de remodelage vasculaire utérin. Elle est liée à une hypoxie et au stress oxydatif placentaire. Le stress oxydatif est responsable d'une augmentation de l'apoptose placentaire et de la libération de débris placentaires apoptotiques dans la circulation maternelle. Les débris relargués (ADN fœtal circulant, microfragments syncytiotrophoblastiques, protéines cytoplasmiques) activeraient davantage la réponse inflammatoire et seraient impliqués dans l'activation endothéliale, caractéristique de la PE. La dysfonction placentaire engendrerait d'autres facteurs qui, libérés dans la circulation maternelle, sont impliqués dans les lésions endothéliales maternelles. Parmi ces molécules, 2 semblent jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la PE : le sVEGFR-1 et l'endogline soluble.

Le *tableau 1* résume l'ensemble des facteurs toxiques acteurs de la PE, d'origine placentaire.

Facteurs de croissance	Cytokines	Enzymes	Autres
EGF	TNF- $\alpha$	PAI-1	Lipides oxydés
VEGF	IL-1	PAI-2	Phospholipides
sVEGFR-1	IL-6	MMP-2	Acides gras
Endogline soluble	IL-10	MMP-9	Endothélines
IGF-II	IFN		
TGF $\alpha/\beta$	LIF		
	Prostaglandines		

Tableau 1 : Principaux médiateurs placentaires de la PE, selon Tsatsaris et al. (29)

➤ Maladie endothéliale maternelle

Au cours de la PE, on retrouve une forte concentration sanguine et urinaire maternelle de marqueurs de l'activation endothéliale (facteur von Willebrand, fibronectine cellulaire, endothéline notamment) témoignant de la dysfonction endothéliale. Les cytokines produites et relarguées par le placenta dans la circulation maternelle inhibent les facteurs myorelaxants (NO synthase endothéliale, cyclo-oxygénase) et augmentent la production de facteurs responsables d'une contraction des cellules musculaires lisses (endothélines, thromboxane A2). Ces cytokines sont capables d'activer le système rénine angiotensine aldostérone, avec production d'angiotensine II. Il en résulte une augmentation des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle.

Au niveau rénal, les cellules endothéliales des capillaires glomérulaires changent de morphologie, accumulant des lipides et obstruant la lumière des capillaires glomérulaires. Cette endothéliose glomérulaire est responsable de la protéinurie observée dans la PE.

### e) Principes de prise en charge

➤ **Traitement préventif** : en 2001, l'OMS a établi une liste d'interventions recommandées et non recommandées pour la prévention ou le traitement de la PE et de l'éclampsie. Ces recommandations ont été classées comme fortes ou faibles (30).

#### ❖ Interventions recommandées pour la prévention ou le traitement de la PE et de l'éclampsie

- **Supplémentation en calcium pendant la grossesse** : 1.5 à 2.0g de Calcium élément par jour dans les zones où les apports alimentaires en calcium sont faibles, pour prévenir la PE chez l'ensemble des femmes enceintes, et surtout chez celles à risque pour cette pathologie (*recommandation forte*).
- Une faible dose **d'acide acétylsalicylique** (Aspirine, 75 mg) est recommandée pour prévenir la PE chez les femmes à haut risque pour cette pathologie (*recommandation forte*). L'administration d'Aspirine en vue de prévenir la PE et les complications associées doit débuter avant 20 (+0) semaines de grossesse (*recommandation faible*).
- Les femmes présentant une HTA sévère pendant la grossesse doivent être traitées avec des **anti HTA** (*recommandation forte*).

#### ❖ Interventions non recommandées pour la prévention ou le traitement de la PE ou de l'éclampsie

- Conseiller le repos à domicile n'est pas une intervention recommandée pour la prévention primaire de la PE et des troubles hypertensifs de la grossesse chez les femmes considérées comme à risque pour ces pathologies (*recommandation faible*). Le repos alité strict n'est pas recommandé pour améliorer les issues de la grossesse chez les femmes hypertendues (avec ou sans protéinurie) pendant la grossesse (*recommandation faible*).
- La restriction des apports en sel pendant la grossesse dans l'objectif de prévenir l'apparition d'une PE et ses complications n'est pas recommandée (*recommandation faible*).
- La supplémentation en vitamine D pendant la grossesse dans l'objectif de prévenir l'apparition d'une PE et ses complications n'est pas recommandée (*recommandation forte*).
- La prise individuelle ou de manière combinée de supplémentation en vitamine C et E pendant la grossesse dans le but de prévenir l'apparition d'une PE et ses complications n'est pas recommandée (*recommandation forte*).
- Les diurétiques, et notamment les thiazides, ne sont pas recommandés pour prévenir la PE et ses complications (*recommandation forte*).

❖ De plus, lors des recommandations de 2008 sur la prise en charge multidisciplinaire de la PE (1), il est rappelé que l'information systématique aux femmes enceintes sur la nécessité de consulter sans délai dès l'apparition de signes d'alerte, même en

l'absence d'antécédent est recommandée (*recommandation faible*). L'utilisation des héparines de bas poids moléculaire n'est pas recommandée en prévention de la PE (*recommandation faible*), mais elles peuvent être utilisées dans les situations à risque thrombotique (*recommandation forte*).

➤ **Traitement curatif** : Il a été redéfini par les recommandations formalisées d'experts de 2009 (1), et comprend 4 volets.

❖ L'organisation de la prise en charge en réseau

- En cas de grossesse avec antécédents de PE, si le déroulement actuel est normal, le suivi peut être effectué par les professionnels de proximité sous couvert d'une consultation préalable du gynécologue-obstétricien (GO), idéalement préconceptionnelle, donnant lieu à des recommandations écrites pour le suivi de la femme (*recommandation forte*).
- En cas de forme non sévère de PE, il est recommandé que le bilan soit effectué par le GO en hospitalisation et qu'un suivi intensifié soit organisé (convention ou protocole écrit) (*recommandation faible*).
- En cas de forme sévère, l'hospitalisation s'impose immédiatement (*recommandation faible*). Le lieu de naissance doit être choisi en fonction de l'âge gestationnel, des critères de gravité maternels et/ou fœtaux, et de la nécessité éventuelle du recours à un service de réanimation pour la mère (*recommandation faible*).
- Il est recommandé que les protocoles soient élaborés en commun dans un réseau de santé périnatale doté de moyens d'évaluation de la qualité de la prise en charge pluridisciplinaire et du suivi de ces protocoles (*recommandation faible*).

❖ La prise en charge pré- et inter-hospitalière

- Avant un transfert in utero, il est recommandé d'organiser une information des parents, idéalement conjointe, obstétricale et pédiatrique, sur les enjeux maternels et fœtaux (*recommandation faible*). Les médecins seniors des structures impliquées dans le transfert (obstétricien, pédiatre, anesthésiste-réanimateur, urgentiste) doivent se concerter et mobiliser sans délai les moyens adaptés, selon les protocoles en vigueur au sein du réseau de périnatalité (*recommandation faible*).
- Il est recommandé de poursuivre le traitement de l'HTA sévère pour la contrôler durant le transport selon les principes définis dans la *figure 1 (p.13)* (*recommandation faible*). La poursuite du sulfate de magnésium (MgSO<sub>4</sub>) en prévention primaire de l'éclampsie est possible pendant le transfert (*recommandation forte*).
- Il est recommandé, pendant le transport, d'effectuer une surveillance clinique de la conscience, et d'installer un monitoring de la fréquence cardiaque, de la

fréquence respiratoire, de la saturation pulsée en oxygène et de la mesure discontinuée de la pression artérielle (*recommandation faible*).

- En cas d'anomalies du RCF, la naissance dans l'établissement d'accueil initial, quel qu'en soit le type, doit être envisagée (*recommandation forte*).

#### ❖ La prise en charge hospitalière des PE

- L'enregistrement du RCF, la biométrie fœtale et les dopplers fœtaux sont recommandés pour l'évaluation fœtale (*recommandation faible*). Une corticothérapie de maturation fœtale doit être réalisée le plus précocement possible après le diagnostic, à un terme adapté (2 fois 12 mg de bétaméthasone à 24 heures d'intervalle) (*recommandation faible*).
- Au cours de la PE sévère, l'HTA doit être traitée selon les modalités décrites dans l'algorithme présenté dans la *figure 1 (p.13)* (*recommandation faible*). Le traitement anti-hypertenseur est débuté en cas de PAD>110 mmHg ou de PAS>160 mmHg (*recommandation faible*).
- L'expansion volémique systématique n'est pas recommandée (*recommandation faible*), mais est possible, de façon prudente, en cas de chute brutale et significative de la TA lors de l'introduction des médicaments vasodilatateurs (*recommandation forte*).
- La prévention de la crise d'éclampsie par du MgSO<sub>4</sub> est recommandée devant des signes neurologiques (céphalées rebelles, ROT polycinétiques, troubles visuels) et en l'absence de contre-indication (insuffisance rénale, maladie neuromusculaire) (*recommandation faible*). Le schéma thérapeutique initial comporte un bolus de MgSO<sub>4</sub> (4 g) puis une perfusion IV continue de 1 g/h (*recommandation forte*). La surveillance du traitement doit reposer sur une évaluation répétée de la conscience, de la présence des ROT, de la fréquence respiratoire (>12 c/min) et de la diurèse (>30 ml/h) (*recommandation faible*). En cas de manifestations cliniques de surdosage, la perfusion doit être arrêtée, et une injection de gluconate de calcium est réalisée, avec contrôle de la magnésémie (*recommandation faible*).
- Une surveillance répétée de la numération plaquettaire est recommandée dans les formes sévères de PE (*recommandation faible*).

#### ❖ Les critères d'arrêt de la grossesse

- La grossesse est interrompue à partir de 36 SA en cas de PE non sévère (*recommandation forte*), et à partir de 34 SA en cas de PE sévère (*recommandation faible*).
- Avant 24 SA, une IMG doit être discutée avec le couple (*recommandation faible*).
- Entre 24 et 34 SA, les indications d'interruption de la grossesse peuvent être maternelles ou fœtales (*recommandation faible*).

- Les indications maternelles d'arrêt immédiat de grossesse sont l'HTA non contrôlée, l'éclampsie, l'OAP, l'HRP, la thrombopénie inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup>, et l'hématome sous-capsulaire hépatique.
- L'arrêt peut être différé de 48h, après corticothérapie pour maturation fœtale, dans les cas suivants : insuffisance rénale d'aggravation rapide et/ou oligurie (<100 ml/4h) persistante malgré un remplissage vasculaire adapté, signes persistants d'imminence d'une éclampsie (céphalées ou troubles visuels), douleur épigastrique persistante, HELLP syndrome évolutif.
- Les indications fœtales d'arrêt de la grossesse sont constituées par : des décélérations répétées du RCF, une variabilité à court terme inférieure à 3 ms, contrôlée, un RCIU sévère au-delà de 32 SA, une diastole ombilicale artérielle inversée, au-delà de 32 SA.
- Un déclenchement de l'accouchement avec maturation cervicale peut être proposé en cas de décision d'interruption de grossesse sans caractère imminent (*recommandation forte*).

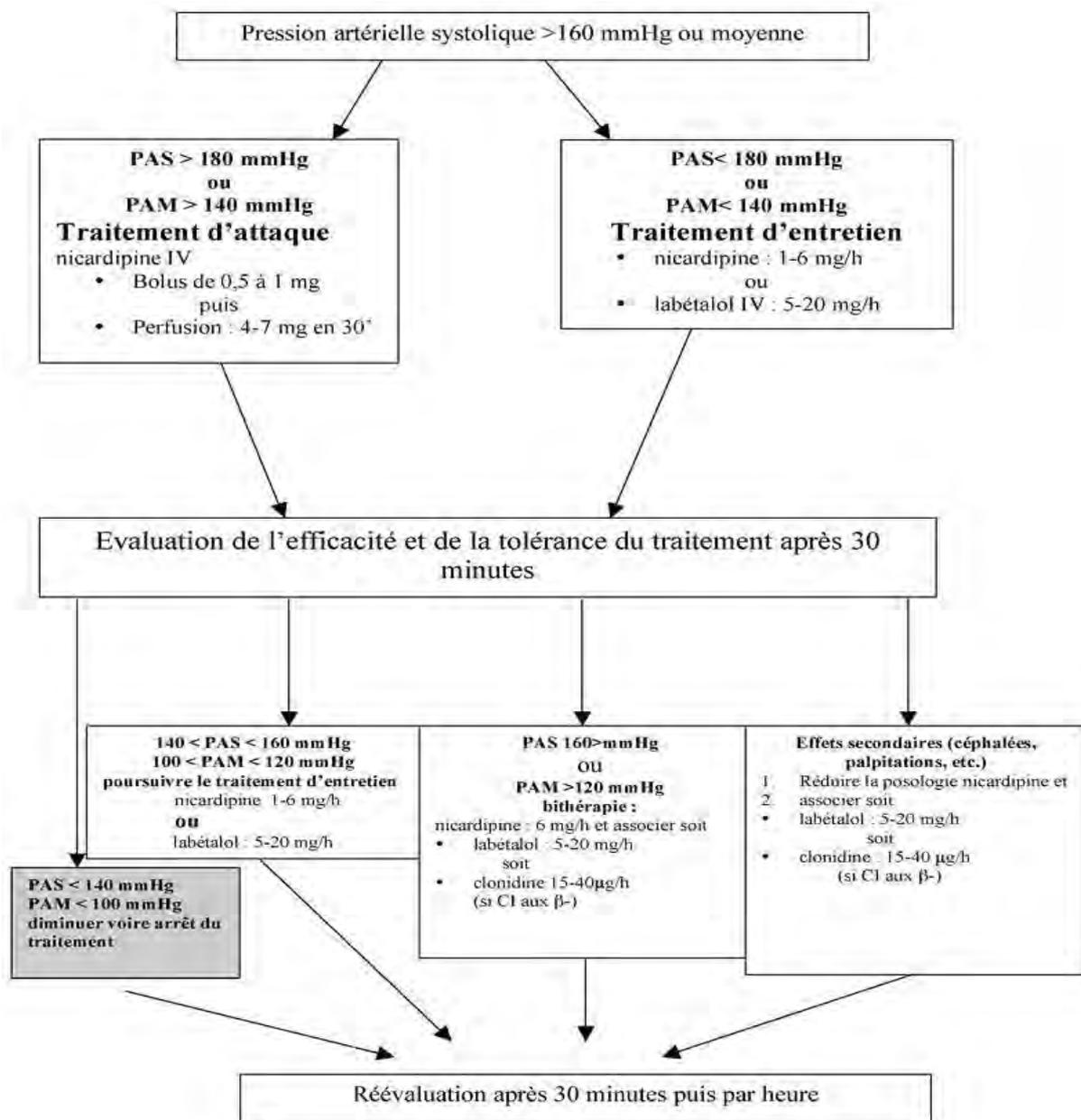


Figure 1 : Algorithme de prescription du traitement antihypertenseur, Selon les Recommandations formalisées d'experts communes de 2008 (1)

## 2) Le syndrome HELLP

### a) Définition

C'est en 1982 que Weinstein et al. (31) décrivent le HELLP syndrome dans sa forme complète. Il associe une hémolyse, une thrombopénie et une cytolysé hépatique. La définition exacte du HELLP est apporté par Sibai en 1990 (32) et comprend : une hémolyse (présence de schizocytes, bilirubinémie totale >12 mg/l ou de LDH >600 UI/l), une cytolysé hépatique (ASAT >70 UI/l) et une thrombopénie (<100 000/mm<sup>3</sup>).

La gravité du HELLP a été définie en 1999 par Martin et al. en fonction de la profondeur de thrombopénie (33). On distingue trois seuils de gravité :

- classe 1 : ≤50 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>,
- classe 2 : entre 50 000 et 100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>,
- classe 3 : entre 100 000 et 150 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>.

### b) Epidémiologie

Le HELLP complique classiquement 10 à 15% des PE (2). Il peut cependant survenir de façon isolée dans 15% des cas (34). Selon l'étude de Saucedo et al. sur la mortalité maternelle en France de 2007 à 2009 (5), il est responsable de 2% de la mortalité maternelle.

En 1993, dans la cohorte prospective de Sibai et al. (34), avec 442 grossesses compliquées de HELLP, la mortalité maternelle était de 1.1%. La morbidité maternelle était principalement représentée par la CIVD (22%), mais aussi l'HRP (16%), l'insuffisance rénale sévère (7.7%), et l'OAP (6%). Un hématome sous capsulaire du foie survenait dans 0.9% des cas. La complication majeure de l'hématome sous capsulaire du foie est la rupture hépatique avec une mortalité maternelle pouvant aller jusqu'à 80% dans ce cas (35).

En 2000, l'étude américaine de Haddad et al. sur les facteurs de risque d'IMD lors du HELLP (36), retrouve une mortalité maternelle de 1%. Concernant la morbidité, les principales complications sont l'éclampsie (6%), l'HRP (10%), la CIVD (8%), et l'administration de produits sanguins (22%).

Il existerait un risque de récurrence de 24% de HELLP, et de 28% de PE au cours d'une grossesse ultérieure. Dans l'étude de Chames et al. en 2003 (37), en cas de HELLP sévère survenant avant 28 SA, le risque de développer une PE est de 55% pour une deuxième grossesse.

A long terme, les patientes qui ont présenté un HELLP sont plus à risque de développer une HTA, un syndrome dépressif, des troubles anxieux (38).

Au niveau foetal, la mortalité serait de 14% selon l'étude de Miranda et al. (39) en 2011 (HELLP syndrome : caractéristiques cliniques et issues maternelles et foetales, 172 patientes). Dans la revue de la littérature de Haram et al. en 2009 (40), la mortalité périnatale liée au HELLP serait comprise entre 7.4 et 34%. Elle était de 34% avant 34 SA et de 8% après 32 SA. Une thrombopénie néonatale survenait dans 15 à 38% des cas et était un facteur de risque d'hémorragie intra-ventriculaire et de complication neurologique à long terme.

Dans l'étude de Kändler et al. en 1998 (41) sur le pronostic des enfants nés de mère présentant un HELLP, on retrouve un poids de naissance plus faible en cas de HELLP. Enfin, en 2004, Singhal et al. (42) montrent que le HELLP ne modifie pas le pronostic neurologique à 3 ans des enfants de moins de 1250g à la naissance.

### c) Physiopathologie

La physiopathologie du HELLP découle de celle de la PE. Les principaux mécanismes lésionnels au niveau hépatique ont été repris par Beucher et al. en 2008 (43). La lésion endothéliale engendrée par la PE est responsable d'une vasoconstriction et d'une activation de la coagulation, aboutissant à des microthrombi disséminés par accumulation de dépôts de fibrine. Le HELLP est la conséquence de cette microangiopathie thrombotique au niveau des vaisseaux sinusoides hépatiques, pouvant se localiser au niveau périportal, ou de lésions focales. La microangiopathie engendre des lésions ischémiques puis secondairement nécrotiques et hémorragiques. La nécrose hépatocytaire est responsable de la cytolyse retrouvée dans le HELLP syndrome. Elle n'est cependant pas liée à la sévérité de l'atteinte hépatique, comme le montrent Barton et al. dans leur étude chez les patientes bénéficiant de biopsie hépatique en cours de césarienne pour HELLP syndrome (44). Les lésions hémorragiques, si elles sont étendues, peuvent constituer au niveau de la région sous-capsulaire (capsule de Glisson) un hématome, et exceptionnellement être responsables d'une complication gravissime, la rupture hépatique (45). Les dépôts de fibrine au niveau des vaisseaux sinusoides sont responsables d'une hémolyse de type mécanique avec déformation et destruction des globules rouges (apparition de schizocytes, haptoglobine effondrée, élévation des LDH). Enfin, la thrombopénie est expliquée par l'agrégation et la consommation plaquettaire au niveau des lésions endothéliales des vaisseaux sinusoides.

### d) Diagnostic

➤ **Bilan clinique** : Le HELLP survient le plus souvent en ante-partum (70%), plus rarement en post-partum (30%), jusqu'au septième jour après l'accouchement (34). Il complique le plus souvent une PE, mais peut survenir en l'absence de signe de PE dans 10 à 15% des cas (33). Les signes cliniques ne sont pas spécifiques. Le tableau est dominé par des signes digestifs avec une douleur en barre épigastrique ou de l'hypochondre droit (signe de Chaussier), des nausées et des vomissements. Si les douleurs sont intenses, il faut craindre un hématome sous-capsulaire ou une rupture hépatique, surtout en cas de collapsus cardiovasculaire associé. L'ictère est rarement présent (5%) (34).

➤ **Bilan paraclinique** : Il doit comprendre une numération formule sanguine (recherche d'anémie et de thrombopénie), un bilan hépatique complet (recherche de cytolyse), des LDH. Des taux bas d'haptoglobine associés à la présence de schizocytes sont les signes de l'hémolyse mécanique. Un bilan d'hémostase (taux de prothrombine, temps de céphaline activée, fibrinogène, produits de dégradation de la fibrine) recherche des signes de CIVD. Ce

bilan initial devra être répété quotidiennement voire plus pour évaluer l'évolution du tableau.

#### e) Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels du HELLP sont le SHAG, le SHU et le PTT.

- Le **SHAG** est une complication rare du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse pouvant rapidement mettre en jeu le pronostic vital maternel. Il correspond à une stéatose microvacuolaire prédominant au niveau des hépatocytes de la région centrolobulaire, aboutissant à une insuffisance hépatocellulaire mortelle en l'absence de prise en charge (46)(47). Au niveau clinique, on retrouve des signes digestifs avec nausées et vomissements, des épigastralgies ainsi que des douleurs de l'hypochondre droit et un syndrome polyuropolydipsique. Un ictère peut également être observé. En cas de forme sévère, on retrouve des signes d'encéphalopathie hépatique et de syndrome hémorragique par insuffisance hépatocellulaire. Une HTA et une thrombopénie peuvent être associées, mimant un HELLP syndrome. Au niveau biologique, on retrouve une élévation majeure des transaminases, de la bilirubine conjuguée, associée dans les formes sévères à une hypoglycémie, une chute des taux de prothrombine, de fibrinogène et d'antithrombine. L'imagerie hépatique (échographie, TDM, IRM) retrouve des lésions non spécifiques (aspect hypoéchogène en échographie, hypodense et hétérogène en TDM).

Son traitement associe l'arrêt de la grossesse à des mesures de réanimation. On observe le plus souvent une restitution ad integrum en cas de prise en charge précoce.

- Le **SHU** correspond à une microangiopathie thrombotique à prédominance rénale et complique exceptionnellement la grossesse (48). Il associe classiquement la triade : anémie hémolytique mécanique, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë. Une HTA peut s'intégrer au tableau.

Le traitement du SHU est basé sur les plasmaphèreses. La grossesse peut être maintenue le plus longtemps possible (49).

- Le **PTT** est une microangiopathie thrombotique qui complique exceptionnellement la grossesse (<1/100000) (50)(51). Il survient préférentiellement au cours du 2<sup>e</sup> trimestre et est lié à l'altération endothéliale qui s'exprime surtout au niveau rénal en entraînant une thrombopénie, une hémolyse mécanique, une hématurie et une insuffisance rénale. Le tableau clinique associe fièvre, troubles neurologiques et hématurie. Il n'y a jamais d'atteinte hépatique dans ce cas.

#### f) Principes de prise en charge

La prise en charge du HELLP syndrome est similaire à celle de la PE (1) et doit être réalisée dans une structure adaptée au terme de la grossesse. Il convient de traiter une HTA si besoin selon les modalités de l'algorithme détaillé dans la *figure 1* (p.13). Une surveillance clinique et para clinique stricte des paramètres maternels (TA, diurèse, ROT, signes d'HRP, biologie) et fœtaux (RCF, échographie de bien-être fœtal, dopplers) est nécessaire.

- En cas de grossesse de plus de 34 SA, une interruption de la grossesse doit être envisagée.
- En cas de grossesse de moins de 24 SA, une IMG doit être discutée avec le couple.
- Entre 24 et 34 SA, en l'absence de critères d'extraction immédiate, une attitude conservatrice est privilégiée, avec une surveillance materno-fœtale stricte. Les critères d'interruption immédiate de grossesse ont été définis par les Recommandations formalisées d'expert de 2009.

La corticothérapie à forte dose n'a pas montré d'efficacité pour améliorer le pronostic maternel, fœtal ou les paramètres biologiques maternels. Elle n'est donc pas recommandée (1). Les données de l'étude PRETTY en 2013 (52) n'ont montré aucune efficacité des corticoïdes à forte dose sur la thrombopénie quand elle complique une PE de forme mineure à modérée. Ils pourraient toutefois être efficaces au niveau des paramètres biologiques et améliorer la remontée des plaquettes dans les PE compliquée d'une thrombopénie sévère (<50 G/L) (53).

Concernant la plasmaphérese en cas de HELLP, elle n'est pas recommandée car elle ne permet pas de réduire la morbi-mortalité maternelle (1).

### 3) L'éclampsie

#### a) Définition

La Haute Autorité de Santé (HAS), dans son rapport « Femmes enceintes ayant une complication au cours de leur grossesse : transferts en urgence entre les établissements de santé » paru en 2009 (54), définit l'éclampsie comme « une manifestation convulsive et/ou des troubles de conscience survenant dans un contexte de PE et ne pouvant être rapportés à un problème neurologique préexistant ». Il s'agit d'une complication grave de la PE qui met en jeu rapidement le pronostic vital maternel en l'absence de prise en charge adaptée.

#### b) Epidémiologie

➤ **Incidence** : L'incidence de l'éclampsie dans les pays industrialisés a beaucoup diminué durant ces dernières années. On l'estime à  $8.1 \times 10^{-4}$  naissance en France (55). Dans les autres pays d'Europe, on peut citer le Royaume Uni avec  $2.7 \times 10^{-4}$  (56), les Pays-Bas avec  $6.2 \times 10^{-4}$  (57), la Finlande avec  $2.4 \times 10^{-4}$  (58), la Suède avec  $5.7 \times 10^{-4}$  (59). Elle est légèrement plus importante aux États-Unis avec un taux de  $12 \times 10^{-4}$  (60). Elle reste par contre toujours très élevée dans les pays en voie de développement avec des taux qui peuvent atteindre  $91 \times 10^{-4}$  (61).

➤ **Facteurs de risque** : Les principaux facteurs de risque d'éclampsie sont l'origine d'Afrique sub-saharienne (RR 6.2, IC 95% 3.6–10.6), une grossesse multiple (RR 6.2, IC 95% 4.0–9.7), l'âge inférieur à 20 ans (RR 3.1, IC 95% 1.5–6.3), la nulliparité (RR 2.8, IC 95% 2.1–

3.8), et les grossesses obtenues par aide médicale à la procréation (RR 2.0, IC95% 1.0–4.0) (57).

➤ **Mortalité et morbidité** : l'éclampsie est responsable de 50000 décès par an dans le monde (62). Dans le rapport de 2009 sur la mortalité maternelle en France (5), elle correspond à la quatrième étiologie de mortalité de cause obstétricale directe avec 4.7% des décès, après les hémorragies, les causes thromboemboliques et les embolies amniotiques. Cette mortalité est bien plus élevée dans les pays en voie de développement, jusqu'à 16% (63).

La morbidité maternelle qu'entraîne l'éclampsie est également sévère : entre 40 et 50% des patientes seront hospitalisées en unité de soins intensifs (56,57). En 2000, dans leur cohorte de 399 patientes éclamptiques (64), Mattar et Sibai retrouvent comme principales complications de l'éclampsie le HELLP syndrome (11%), l'HRP (10%), la CIVD (6%) et l'OAP (5%). Dans le rapport de 2008 sur l'éclampsie aux Pays-Bas (57), 23% des crises d'éclampsie sont compliquées d'un HELLP syndrome, 3.3% d'une hémorragie de la délivrance sévère, 3.3% d'un accident vasculaire cérébral, 2.3% d'un coma, 2.3% d'un HRP.

A long terme, les patientes éclamptiques présentent un risque obstétrical majoré (65) avec une récurrence de pathologie vasculaire placentaire : 10% d'HTAG, 24% de PE, 4% d'éclampsie.

Au niveau fœtal et néonatal, l'éclampsie est associée à un taux de MFIU de 5%, et un taux de mortalité néonatale de 3% (57).

### c) Physiopathologie

Les manifestations de l'éclampsie ont longtemps été attribuées à une ischémie focale secondaire à un « spasme » vasculaire par vasoconstriction artériolaire avec obstruction capillaire. Collange et al. reprennent les différents mécanismes admis comme étant générateurs de l'éclampsie (60) :

- Perturbation de l'autorégulation du débit cérébral : les modèles animaux (rates en gestation) montrent qu'une HTA induite provoque un œdème cérébral, uniquement en cas de gestation. L'autorégulation du débit sanguin cérébral semble perturbée en fin de grossesse avec une tolérance moindre à l'HTA aiguë.

- L'échographie doppler réalisée chez la patiente prééclamptique retrouve une diminution des indices de pulsatilité et de résistivité au niveau vasculaire cérébral ainsi qu'une augmentation de la pression de perfusion cérébrale. Ces modifications surviennent de façon précoce dans la grossesse entre la 19<sup>e</sup> et la 25<sup>e</sup> semaine et précèdent les signes cliniques de PE. La variation des indices de pulsatilité et de réactivité en cas de stimulus est modifiée lors de la PE. La pression de perfusion cérébrale augmenterait en fonction de l'intensité des symptômes (céphalées). De même, des indices de flux/volume sanguin cérébral sont augmentés en fonction de l'intensité des symptômes oculaires (photophobie). Ces manifestations vasculaires semblent donc corrélées aux symptômes de la PE avec des anomalies de l'autorégulation du débit de perfusion cérébrale et de la pression de perfusion cérébrale, proportionnellement à l'intensité des symptômes.

- L'éclampsie entre dans le cadre nosologique des encéphalopathies postérieures réversibles : l'IRM cérébrale réalisée chez les patientes éclamptiques retrouve le plus souvent des lésions à type d'œdème de topographie postérieure (occipitale), ces lésions disparaissant le plus souvent lors des IRM de contrôle. L'œdème cérébral de l'éclampsie est de type vasogénique et non ischémique comme le montrent les séquences IRM de diffusion (coefficient apparent de diffusion abaissé) et serait secondaire à l'ouverture de la barrière hématoencéphalique (passage interstitiel d'eau et d'électrolytes) par poussée hypertensive. La topographie postérieure des lésions est liée au double mécanisme, neurogène et myogène, d'autorégulation du débit vasculaire de ces zones, la réponse myogène étant altérée en cas de PE.

#### **d) Diagnostic**

L'éclampsie peut survenir en l'absence de signe de PE ou d'HTA dans 25% des cas (57).

Au niveau clinique, on recherche essentiellement la présence de prodromes qui permettent la mise en place un traitement préventif efficace pour éviter la survenue de crise convulsive :

- L'élévation rapide de la pression sanguine artérielle (66).
- Des céphalées rebelles aux traitements antalgiques simples, des troubles visuels (phosphènes, photopsies, amaurose) (64). La cécité peut être d'origine corticale (ischémie, hémorragie, thrombose) ou rétinienne (détachement, pathologies artérielle ou veineuse rétiniennes, embolies). Un examen du fond de l'œil permet de différencier une cause centrale d'une cause périphérique.
- Des ROT vifs et polycinétiques, apparition ou exacerbation d'une douleur en barre épigastrique, troubles du comportement (2).

Les prodromes peuvent être absents dans 21% des cas (56).

La crise comitiale de l'éclampsie ne présente pas de caractère spécifique. On peut donc retrouver : une crise tonico-clonique partielle ou généralisée, des manifestations déficitaires focales. Généralement la crise convulsive est brève avec un retour à la conscience progressif en plusieurs heures.

Au niveau paraclinique, le scanner cérébral met en évidence des signes non spécifiques (lésions bilatérales asymétriques hypodenses prédominant en postérieur au niveau pariéto-occipital) (67). L'IRM cérébrale en séquence T2 flair est plus sensible pour repérer des hypersignaux en cortico-sous-cortical des zones occipitales (68).

#### **e) Diagnostics différentiels**

- Accident vasculaire cérébral.
- Thrombophlébite cérébrale : il s'agit d'une complication classique du péri-partum, liée initialement à un œdème cérébral vasogénique d'origine veineuse. Un œdème cytotoxique par ischémie apparaît secondairement. Le diagnostic est possible grâce à la réalisation d'un angioscanner ou au mieux d'un angiIRM (69).
- Autres causes d'encéphalopathie postérieure réversible : la cause la plus fréquente est l'encéphalopathie hypertensive dans le cadre d'une HTA maligne (70). Elle peut être

retrouvée de façon beaucoup plus rare dans des cas de lupus érythémateux aigu disséminé (60,70), de CIVD associée à une embolie amniotique (60).

#### **f) Principes de prise en charge**

L'éclampsie est une urgence vitale maternelle et fœtale ; les examens complémentaires ne doivent pas ralentir sa prise en charge. Le seul traitement efficace est l'interruption de la grossesse.

Le traitement préventif de la crise est basé sur l'utilisation du MgSO<sub>4</sub>, utilisé dans cette indication depuis 1906 (71). Sa supériorité par rapport aux traitements anti-épileptiques en prévention des récurrences a été clairement démontrée dans l'étude Magpie (72) et en fait le traitement de choix. Il est contre-indiqué en cas de pathologie musculaire, d'insuffisance rénale avec oligo-anurie, d'insuffisance respiratoire. Ses indications ont été fixées par les Recommandations formalisées d'experts de 2009 (1). Il doit être débuté devant l'apparition de signes neurologiques (*recommandation faible*). Le schéma thérapeutique initial comporte un bolus de MgSO<sub>4</sub> (4 g) puis une perfusion IV continue de 1 g/h (*recommandation forte*). En cas de récurrence critique, une dose additionnelle de 1,5 à 2 g IV doit être injectée (2). La surveillance du traitement repose sur une évaluation répétée de la conscience, de la présence des ROT, de la fréquence respiratoire (>12 c/min) et de la diurèse (>30 ml/h) (*recommandation faible*). En cas de manifestations cliniques de surdosage, la perfusion doit être arrêtée, et une injection de gluconate de calcium est réalisée, avec mesure de la magnésémie (*recommandation faible*). Il n'y a pas de consensus concernant la durée d'utilisation du MgSO<sub>4</sub>, cependant la plupart des études s'accordent pour ne pas dépasser 24h (73).

Concernant la crise d'éclampsie, Sibai définit une prise en charge suivant trois étapes (74) :

1. La prise en charge de la crise convulsive : éviter les morsures de langue et les autres lésions dues aux convulsions. Mettre en position latérale de sécurité et maintenir une bonne oxygénation. Surveiller la SpO<sub>2</sub> et envisager l'assistance ventilatoire (intubation) en cas d'hypoxie ou de non-réveil rapide (5–10 min).
2. Prévention des récurrences avec l'administration d'une dose de charge de MgSO<sub>4</sub>.
3. Traitement de l'HTA sévère sans induire d'hypotension, et contrôle strict de la PAS qui serait plus corrélée aux complications neurologiques graves de la PE.

Il n'y a pas de consensus concernant la voie d'accouchement. Selon Sibai, l'éclampsie n'est pas une indication formelle d'accouchement par césarienne (74). De plus, en cas de situation clinique stable, l'accouchement pourrait être différé de 24 à 48h pour permettre la réalisation d'une corticothérapie à visée de maturation pulmonaire si elle n'a pas pu être effectuée avant l'épisode (75).

## Les autres complications

### a) HRP et CIVD

#### Définition

L'HRP correspond au décollement prématuré du placenta normalement inséré (76). Sa physiopathologie n'est pas encore claire (77). La lésion anatomique initiale est un hématome décidual basal qui interrompt la circulation materno-fœtale, et aboutit rapidement à un état fœtal non rassurant ainsi qu'à des troubles de l'hémostase maternelle. Il complique 4% des PE sévères entre 28 et 34 SA (78). L'HRP est également retrouvé dans des contextes de toxicomanie (tabac, cocaïne), de traumatisme, de rupture prématurée des membranes, d'hydramnios ou de chorioamniotite (79).

La sévérité de l'HRP peut être définie selon la classification de Sher (80) :

- stade I (moyen) : métrorragie inexplicée et diagnostic rétrospectif post-partum d'un petit hématome ;
- stade II (intermédiaire) : hypertonie utérine et enfant vivant ;
- stade III (sévère) : MFIU, subdivisé en :
  - stade IIIa sans coagulopathie,
  - stade IIIb avec coagulopathie

La survenue de l'HRP est le plus souvent imprévisible. Les manifestations cliniques sont aussi aléatoires, pouvant aller de la forme pauci symptomatique, à la forme très sévère avec MFIU et mise en jeu du pronostic maternel à court terme.

#### Diagnostic

La forme dite « classique » associe métrorragies de sang marron, douleurs abdominales violentes et brutales avec contracture utérine « en ventre de bois » et hauteur utérine augmentée. Une MFIU est le plus souvent constatée à ce moment. Cette forme classique se développe dans un contexte de PE connue, mais peut aussi correspondre au mode d'entrée dans la maladie hypertensive. L'échographie n'est pas nécessaire au diagnostic dans ce cas et ne doit pas faire retarder la prise en charge. Elle s'applique plus à rechercher une activité cardiaque fœtale. A noter que le tableau clinique est le plus souvent incomplet, comme le montre le travail récent de Boisrame et al. (81), avec une série rétrospective de 100 HRP (4 formes complètes sur 100 HRP). Au niveau fœtal, il existe le plus souvent un état fœtal non rassurant (>50%) (81).

Le tableau clinique peut aussi mimer une menace d'accouchement prématurée, un début de mise en travail (avec hypercinésie, hypertonie et troubles du rythme cardiaque fœtal) ou être dominé par les signes hémorragiques maternels (tableau de choc hémorragique hypovolémique). En cas de placenta praevia, le diagnostic peut être délicat, les métrorragies pouvant alors être prises pour des signes liés au placenta bas inséré. L'échographie dans ces différents cas peut alors aider au diagnostic.

La biologie n'est pas utile pour le diagnostic, la positivité du test de Kleihauer n'étant ni sensible, ni spécifique dans ce cas (82).

#### Morbidité maternelle

Elle est liée à l'importance du décollement placentaire. La mortalité maternelle est extrêmement rare (<1%) dans les pays occidentaux (81).

Une CIVD complique 40 à 60% des HRP (83). Elle se manifeste au niveau biologique par un effondrement de l'activité des facteurs de la coagulation, en particulier du facteur V

(20–80 %), du facteur VII, du taux plasmatique de fibrinogène (<1 g/l) et des plaquettes (<50.10<sup>9</sup>/l). Une anémie hémolytique mécanique est associée, se traduisant par la présence de schizocytes (50 %) et par des signes indirects d'hémolyse intra vasculaire (augmentation de la LDH, diminution de l'haptoglobine, hémoglobinémie, hémoglobinurie)(83).

Il existe également un risque accru d'hémorragie de la délivrance principalement par atonie utérine et choc hémorragique.

Les autres complications de l'HRP sont l'insuffisance rénale aiguë, le syndrome de détresse respiratoire aigu. Ces complications sont plus fréquemment observées en cas de MFIU associée (84).

### **Morbidité foetale**

La mortalité périnatale liée à l'HRP est sévère, entre 9 et 20% dans la littérature (81). Dans leur étude rétrospective sur 100 HRP (81), Boisramé et al. mettent en évidence un accouchement prématuré dans 67% des cas (dont 50% avant 34 SA). Dix pour cent des enfants naissent avec un pH au cordon <7, et 26.7% un score d'Apgar <5 à 5 minutes de vie.

### **Prise en charge**

L'HRP est une urgence vitale, dont la prise en charge repose sur l'interruption de la grossesse et des mesures de réanimation maternelle.

En cas de fœtus vivant, il y a un consensus pour reconnaître que la césarienne est la voie d'accouchement à privilégier (85). Elle doit être réalisée sans délai, car la diminution du temps d'extraction à 20 minutes s'accompagne d'une diminution significative de la mortalité néonatale avec un OR à 0,44 (IC95 % 0,22–0,86) (86).

En cas de forme sévère avec MFIU et coagulopathie, l'accouchement par voie basse peut être envisagé, principalement pour éviter une césarienne à fort risque hémorragique.

Le traitement symptomatique comporte alors des mesures de réanimation, avec correction de la volémie par perfusion de cristalloïdes, puis de gélatines ou d'amidons, associée au maintien d'une hémoglobine à 10g/dL par transfusion de concentrés érythrocytaires, tant que le processus hémorragique n'est pas contrôlé. Une CIVD doit être corrigée avec pour objectif de rendre le sang coagulable au moment de la délivrance. Le taux de fibrinogène doit être supérieur à 1 g/L (perfusion de plasma frais congelé et de culots plaquettaires, ou de fibrinogène, ou de facteur VII activé recombinant)(77).

### **b) Insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale au cours de la PE est définie par des concentrations de créatinine dépassant 90 µmol/l et d'urée supérieure à 7 mmol/l (87). L'IRA complique environ 7.7% des PE et des syndromes HELLP (87). Elle se manifeste cliniquement le plus souvent par une oligurie associée à une hypovolémie efficace. Au niveau histologique, les anomalies retrouvées sont de la nécrose tubulaire aiguë associée à des lésions d'endothéliose glomérulaire suggestive de PE. En l'absence de néphropathie préexistante, le pronostic rénal à long terme est bon, avec récupération habituellement complète de la fonction rénale. En cas de maladie rénale préalable, le pronostic rénal est beaucoup plus réservé, avec un risque de dialyse définitive de 80% (88).

La prise en charge de l'IRA au cours de la PE est avant tout symptomatique avec rétablissement d'une diurèse et correction de la volémie par expansion à l'aide de

cristalloïdes. En l'absence d'amélioration, le recours à la dialyse est nécessaire. En cas d'OAP associé, le traitement fait appel aux diurétiques (furosémide, 20mg). Le traitement étiologique de l'IRA au cours de la PE est l'interruption de la grossesse.

### **c) Oedème Aigu Pulmonaire (OAP)**

C'est une complication rare de la PE. On estime que 18% des OAP survenant au cours de la grossesse compliquent une PE (89). Ses mécanismes comprennent le plus souvent une surcharge vasculaire iatrogène (expansion volémique inadaptée), un retour de liquide dans le compartiment intra vasculaire (post partum), et plus rarement une dysfonction ventriculaire gauche (90). L'examen clinique retrouve une détresse respiratoire aiguë avec polypnée et orthopnée, ainsi que des râles crépitants bilatéraux à l'auscultation pulmonaire. Son traitement symptomatique, comme en dehors de la grossesse, associe l'oxygénothérapie aux diurétiques (furosémide) et aux vasodilatateurs (dérivés nitrés). Il peut être nécessaire de recourir à la ventilation non invasive, voire à l'intubation orotrachéale. Le traitement étiologique, comme pour les autres complications de la PE, est l'interruption de la grossesse (90).

## II. Est-il possible de prédire une issue maternelle défavorable ?

### 1. Comment concevoir un modèle prédictif ?

L'objectif dans cette partie est de quantifier la liaison entre un évènement étudié, et l'ensemble des variables qui l'influencent afin de réaliser un score prédictif (91)(92). On distingue donc la variable étudiée et les variables explicatives.

L'arrivée des logiciels de statistique a rendu possible la réalisation *d'analyses multivariées* explicatives, quel que soit le type de variables, et l'obtention d'une quantification de l'association entre l'évènement étudié et chacun des facteurs l'influençant.

*Le modèle de régression logistique* permet d'estimer la force de l'association entre une variable qualitative dépendante et des variables, qualitatives ou quantitatives, dites explicatives ou indépendantes.

*La régression logistique multivariée* permet d'estimer la force de l'association entre la variable dépendante et chacune des variables explicatives, tout en tenant compte de l'effet simultané de l'ensemble des autres variables explicatives intégrées dans le modèle.

Il y a des prérequis à l'utilisation de ce modèle :

- l'indépendance des différentes observations entre elles,
- la distribution des variables quantitatives doit être normale,
- il doit y avoir une relation linéaire entre chacune des variables quantitatives et la variable dépendante.

La réalisation du modèle de régression logistique multivarié peut être décomposée en 5 étapes :

1. *Le choix des variables explicatives* que l'on intégrera au modèle, basé sur la pertinence clinique, les données de la littérature, et qui doit tenir compte des facteurs de confusion potentiels.
2. *L'analyse de chacune des variables*, de leur distribution, du caractère linéaire de leur relation avec la variable dépendante.
3. L'analyse de la liaison entre chacune des variables explicatives et la variable dépendante en *analyse univariée*, avec calcul des Odds-Ratio (OR) bruts. On retiendra alors les variables pour lesquelles la liaison avec la variable dépendante est suffisamment forte ( $p \leq 0.20$  ou  $0.25$  au maximum).
4. *Choix d'une stratégie « pas à pas descendant » ou « ascendant »*, permettant d'aboutir au modèle final, tout en ayant un nombre limité de variables pour faciliter l'interprétation.
5. Choix du modèle le plus adéquat avec le phénomène observé, grâce à des *tests d'adéquation*.

## 2. Exemples de nomogrammes et scores prédictifs utilisés en médecine

L'utilisation des nomogrammes et de scores prédictifs en médecine s'est largement développée durant les 20 dernières années. En effet, si le praticien traitait le plus souvent les symptômes d'une maladie, ces nouveaux outils, créés à partir d'études cliniques rigoureuses, basées sur les données acquises de la Science, ont su parfois modifier notre approche générale de la pathologie.

Un premier exemple dans le domaine de la cancérologie en sénologie : l'outil « Adjuvant! Online », et le site internet qui lui est associé, développés par Radvin et al. en 2001 (93). On estime que 75% des oncologues américains utilisent cet outil et sont largement influencés par les résultats qui en découlent (94).

Dans le domaine de l'obstétrique, Allouche et al. en 2011 (95) nous montrent qu'il est possible de prédire la survenue d'un accouchement prématuré avant 32 SA, dans les 48h après un transfert in utero en structure de type 3.

Un troisième exemple, en médecine d'urgence et de réanimation, avec les nomogrammes de Prescott et Rumack-Matthew, qui permettent d'évaluer le risque d'hépatotoxicité d'après le dosage de la paracétamolémie, dans les cas de surdosage au paracétamol (97).

A travers ces 3 exemples, on constate que les nomogrammes et autres scores prédictifs sont susceptibles d'influencer nos décisions médicales dans différents domaines, à court, moyen ou long terme. Le développement de sites internet, qui mettent en application ces nomogrammes, rend l'accès à ces outils toujours plus simple (96).

Toutefois, armé de ces nouvelles aides au diagnostic, au pronostic et à la prise en charge, le praticien devra veiller à rester toujours maître de son outil et non l'inverse, ou comme l'écrivait Barranger :

*« Cette médecine moderne factuelle basée sur les preuves qui constituent, il est vrai, une garantie globale de qualité de prise en charge ne doit pas « endormir » notre esprit critique et faire disparaître une médecine pragmatique qui permet de pratiquer notre profession dans une rencontre « singulière ». »(98)*

## 3. Intérêt d'un modèle prédictif dans le cadre de la PE

Comme nous l'avons vu précédemment, la PE et la pathologie vasculaire placentaire au sens plus large sont des causes majeures de mortalité maternelle et fœtale dans les pays industrialisés, et plus encore dans les pays en voie de développement. Cette mortalité est évitable dans près de 50% des cas. La réduction de la mortalité et de la morbidité maternelles compte parmi les 8 objectifs du millénaire pour le développement fixé par l'Organisation des Nations Unies en l'an 2000.

Dans ce contexte, un modèle prédictif apporterait une aide à la prise en charge, à plusieurs niveaux : en améliorant le triage des patientes, en optimisant la décision du type d'établissement receveur, et en participant à la conduite à tenir quant à la poursuite de la grossesse. En effet, en cas de risque faible d'issue maternelle défavorable (IMD), il serait possible d'adopter une attitude conservatrice. En cas de risque accru d'IMD à 48h, la prise en

charge devrait être adaptée à l'état maternel et fœtal, ainsi qu'au terme de la grossesse, avec si possible la réalisation d'une corticothérapie anténatale entre 26 et 34 SA. De plus, s'il existe un risque d'accouchement prématuré à court terme l'administration de sulfate de magnésium devrait être envisagée à visée de neuroprotection fœtale et néonatale

Une prise en charge conservatrice à des termes précoces devrait être envisagée dans ce cas avec une surveillance materno-fœtale rapprochée.

Un tel outil ne devrait pas se substituer au sens clinique praticien, mais s'intégrer dans le cadre de protocoles de service.

#### 4. Données de la littérature

On retrouve dans la littérature un faible nombre d'études concernant notre sujet dont la plupart n'ont malheureusement pas pu y apporter une réponse.

- Nisell, en 2000, dans son étude « *Prediction of maternal and fetal complications in preeclampsia* » (99) retrouvait que seule la **PAD** était prédictive d'une évolution maternelle défavorable en cas de PE avec une augmentation de l'OR de 14% pour chaque augmentation de 1 mm Hg de la PAD.

Les principales limites de son étude étaient son caractère rétrospectif unicentrique, ainsi que le faible nombre de patientes incluses (111 patientes), et le faible nombre d'IMD (10 patientes). On retenait 9% d'IMD. Ce taux relativement élevé pouvait être expliqué par une définition large de l'IMD dans cette étude (éclampsie, HRP, oligurie avec diurèse <600 ml/24 heures et HELLP avec LDH  $\pm$  479.04 U/l, ALAT >70 U/l, numération plaquettaire <150x10<sup>9</sup>/l).

- En 2006, dans son étude « *Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy* » (100) (essai randomisé, 216 patientes), Ganzevoort a retenu comme seuls facteurs prédictifs d'IMD la **multiparité** (OR 0,4) et l'**estimation de poids fœtal** (OR 0,9 par 100 g en deçà de la médiane). Une IMD était survenue dans 34% des cas. Là encore, ce chiffre élevé pourrait s'expliquer notamment par des critères d'inclusion larges. Par exemple, Ganzevoort avait inclus les patientes qui présentaient ou avaient présenté une crise d'éclampsie au moment du diagnostic. Malgré la mise en évidence de ces deux facteurs prédictifs, il n'était pas possible de réaliser un score prédictif de la survenue d'une IMD.

- Von Dadelszen et al. (101) ont proposé en 2011 avec *fullPIERS* un modèle prédictif capable d'estimer le risque de survenue d'une *IMD*. Il s'agissait d'une cohorte prospective multicentrique comptant 2023 patientes hospitalisées pour PE. L'objectif de cette étude était de mettre en évidence des facteurs de risques cliniques et paracliniques d'IMD, grâce auxquels il aurait été possible de réaliser un score prédictif d'une IMD, à 48h, à 7 jours, ou à tout moment de l'hospitalisation. Parmi les 2023 patientes atteintes de PE, 106 (5%) ont présenté une IMD dans les 48h, 206 (10%) à 7 jours, et 261 à tout moment de leur hospitalisation. Sur l'ensemble des critères étudiés, 6 ont été retenus dans le modèle final :

- L'âge gestationnel,
- La présence d'une douleur thoracique ou d'une dyspnée,
- La saturation en oxygène,
- Le taux plasmatique de plaquettes,
- Le taux plasmatique de créatinine,
- Le taux plasmatique d'ASAT.

La formule finale de l'équation fullPIERS était :

$$\text{logit}(\pi) = 2.68 + (-5.41 \times 10^{-2}; \text{ gestational age at eligibility}) + 1.23 (\text{ chest pain or dyspnoea}) + (-2.71 \times 10^{-2}; \text{ creatinine}) + (2.07 \times 10^{-1}; \text{ platelets}) + (4.00 \times 10^{-5}; \text{ platelets}^2) + (1.01 \times 10^{-2}; \text{ aspartate transaminase}) + (-3.05 \times 10^{-6}; \text{ AST}^2) + (2.50 \times 10^{-4}; \text{ creatinine} \times \text{ platelet}) + (-6.99 \times 10^{-5}; \text{ platelet} \times \text{ aspartate transaminase}) + (-2.56 \times 10^{-3}; \text{ platelet} \times \text{ SpO}_2).$$

Un outil de calcul a été développé en utilisant ces données et est disponible sur internet pour estimer le risque de survenue d'IMD (102).

Selon les auteurs, pour une probabilité prédite  $\geq 0.05$ , fullPIERS détecterait 75% des patientes qui vont présenter une IMD contre seulement 16% des patientes qui seront considérées à tort comme étant à risque. La majorité (59%) des patientes avec une probabilité prédite de 0,30 ou plus aurait une issue défavorable. A l'inverse, avec une probabilité prédite  $< 0,025$ , une IMD était observée chez 1% de l'ensemble des patientes qui ont présenté une IMD, et chez moins de 1% des patientes en cas de probabilité prédite  $< 0,01$  (valeur prédictive négative  $> 99\%$ ). Ces données sont résumées dans le *Tableau 2*.

On comprend mal toutefois comment une donnée comme la saturation en oxygène, souvent manquante dans le recueil initial, a pu être utilisée dans la formule finale : « *One highly informative variable, oxygen saturation by pulse oximetry (SpO2), was prone to missing data before all participating centres achieved regular pulse oximetry. Missing pulse oximetry data points were assigned a value (97%) to lie within the normal range (95–100%), assuming that non-use of oximetry was associated with better clinical state, and biasing analyses to underestimate the effect of falling SpO2 to identify increasing maternal risk* »

	Number of women (%)	Number of women with outcome (%)	Number of women without outcome (%)	True positive rate*	False positive rate*
0.00-0.0099	671 (35%)	3 (<1%)	668 (>99%)	..	..
0.01-0.024	586 (30%)	11 (2%)	575 (98%)	0.969	0.636
0.025-0.049	314 (16%)	9 (3%)	305 (97%)	0.857	0.323
0.050-0.099	160 (8%)	8 (5%)	152 (95%)	0.765	0.157
0.10-0.19	98 (5%)	14 (14%)	84 (86%)	0.684	0.073
0.20-0.29	32 (2%)	9 (28%)	23 (72%)	0.541	0.029
$\geq 0.30$	74 (4%)	44 (59%)	30 (41%)	0.449	0.016
Total	1935	98	1837	..	..

**Tableau 2 :** Table de stratification du risque en fonction des valeurs du modèle de prédiction du risque fullPIERS, pour la prédiction d'IMD dans les 48h, selon Von Dadelszen

- En 2013, Payne et al. (103), en reprenant les données de Von Dadelszen et al. , ont montré que le modèle *fullPIERS* est également capable de prédire une *IMD* à 6h et à 24h du diagnostic initial de PE. Leurs résultats sont résumés dans le *Tableau 3*.

Predicted probability (%)	Number of women	Number of women with outcome	% of women with outcome (95% CI)	True-positive rate (%)*	False-positive rate (%)*	Likelihood ratio**	95% CI
<b>Using predictor variable data within 6 hours of eligibility</b>							
0.00–0.99	724	11	1.5% (0.6–2.4)	–	–	0.29	0.17–0.51
1.0–2.4	511	23	4.5% (2.7–6.3)	87.9	59.0	0.90	0.63–1.29
2.5–4.9	281	8	2.8% (0.9–4.7)	62.6	30.1	0.56	0.29–1.09
5.0–9.9	148	9	6.1% (2.2–10.0)	53.8	15.2	1.24	0.65–2.35
10.0–19.9	86	12	14.0% (6.7–21.3)	44.0	7.2	3.10	1.75–5.49
20.0–29.9	24	4	16.7% (1.8–31.6)	30.8	2.9	3.82	1.33–10.94
≥30.0	55	24	43.6% (30.5–56.7)	26.4	1.8	14.79	9.06–24.12
Total	1829	91	5.0% (6.0–7.0)				
<b>Using predictor variable data within 24 hours of admission</b>							
0.00–0.99	701	9	1.3% (0.5–2.1)	–	–	0.24	0.13–0.45
1.0–2.4	520	13	2.5% (1.2–3.8)	90.7	61.4	0.47	0.28–0.79
2.5–4.9	301	9	3.0% (1.1–4.9)	77.3	33.2	0.57	0.30–1.07
5.0–9.9	162	11	6.8% (2.9–10.8)	68.0	16.9	1.35	0.76–2.40
10.0–19.9	103	11	10.7% (4.7–16.7)	56.7	8.5	2.21	1.22–3.99
20.0–29.9	30	8	26.7% (10.9–42.5)	45.4	3.3	6.73	3.07–14.72
≥30.0	74	36	48.6% (37.6–59.6)	37.1	2.1	17.52	11.66–26.34
Total	1891	97	5.1% (4.1–6.1)				

**Tableau 3 :** Table de stratification du risque en fonction des valeurs du modèle de prédiction du risque *fullPIERS*, pour la prédiction *d'IMD* dans les 6h et 24h après le diagnostic de PE, selon Payne et al.

### III. Notre étude

#### 1) Matériel et méthodes

##### a) Objectifs

✓ **Identifier des facteurs de risques cliniques et paracliniques** de survenue d'une *IMD* chez les patientes atteintes de pathologie vasculaire placentaire et de PE. Les facteurs de risque doivent être identifiés au moment du diagnostic de PE et l'*IMD* doit avoir lieu dans les 48h suivant le diagnostic.

✓ **Etablir**, à l'aide des facteurs de risque mis en évidence, **un score prédictif** d'*IMD* en cas de PE.

✓ **Etablir un nomogramme prédictif** de la survenue d'une *IMD* en cas de PE.

✓ **Evaluer le modèle *fullPIERS*** sur notre population.

##### b) Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle de type **cas-témoin**, mono-centrique, à la maternité Paule de Viguier (maternité de type III) du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, entre 2004 et 2013.

##### c) Population

Toute patiente hospitalisée pour PE ou suspicion de PE entre janvier 2004 et décembre 2013, à la maternité Paule de Viguier de Toulouse (type III), à partir de 20 SA.

La survenue de **PE** était définie par:

- L'association d'une pression sanguine artérielle  $\geq 140/90$  mm Hg (au moins une composante, à deux reprises,  $\geq 4$  h d'intervalle, après 20 SA) et, soit d'une protéinurie ( $\geq 1$  g à la bandelette urinaire, protéinurie des 24h  $\geq 0,3$  g par jour, ou rapport protéinurie / créatininurie  $\geq 20$  mg/mmol), soit d'une hyperuricémie (Acide urique  $> 360$  mmol/L).
- La présence d'un HELLP, même en l'absence d'HTA ou de protéinurie.
- Une PE surajoutée à une HTA pré-existante : majoration rapide du traitement anti-hypertenseur, ou PAS  $> 170$  mmHg ou PAD  $> 120$  mmHg, ou l'apparition d'une protéinurie, ou d'une hyperuricémie. Cette définition, bien que différente de la définition française de la PE, est tirée des données de l'étude *fullPIERS* (101), ainsi que des recommandations américaines sur la PE.

#### **d) Définition de l'issue maternelle défavorable (IMD) et des cas**

**L'issue maternelle défavorable** comprend : la mortalité maternelle, la morbidité neurologique, cardiorespiratoire, rénale, hépatique et hématologique.

**Les cas** étaient des patientes ayant présenté une IMD dans les 48h suivant le diagnostic de PE.

#### **e) Définition des témoins**

Les patientes du *groupe TEMOIN* ne devaient pas présenter d'IMD dans les 48h et correspondaient aux patientes hospitalisées pour PE qui précédaient et suivaient chaque cas. Il y avait donc 1 cas pour 2 témoins.

#### **f) Critères d'exclusion**

Nous avons exclu de l'étude les patientes qui présentaient une PE avant 20 SA, ainsi que les patientes avec un diagnostic d'IMD au moment du diagnostic initial de PE.

#### **g) Recueil des données**

Les données cliniques et para cliniques ont été recueillies dans le dossier médical « patient » à l'admission et dans les 48h suivant l'admission en cas d'hospitalisation pour PE. Si certaines données n'étaient pas disponibles à l'admission (par exemple, le poids), nous avons retenu les plus récentes valeurs inscrites dans le dossier médical durant les deux semaines précédant l'hospitalisation. En cas d'hospitalisation pour un autre motif, les données ont été recueillies au moment du diagnostic de PE et dans les 48h suivant le diagnostic.

Les valeurs de la PAS et de la PAD retenues dans le recueil correspondaient aux mesures les plus élevées à l'admission.

Les données de la protéinurie, estimées par méthode de bandelette urinaire, ont été enregistrées sous forme de variable quantitative, après transformation des variables qualitatives (croix) si besoin, selon les données de la littérature (104).

Le calcul de percentile foetal (poids, périmètre abdominal) a été réalisé grâce à l'outil de biométrie foetale disponible sur le site perinatology.com (105).

## **h) Gestion des données manquantes**

### **Saturation en oxygène**

La saturation en oxygène (SpO<sub>2</sub>) n'étant mesurée qu'en cas d'état clinique relativement sévère, la SpO<sub>2</sub> de la majorité des patientes n'a pas été renseignée. Les données manquantes ont été remplacées par une valeur de 97% en supposant qu'une SpO<sub>2</sub> manquante reflète un état clinique stable, procédure également utilisée par von Dadelszen et al.

### **Protéinurie des 24 heures**

Lorsque le rapport protéinurie/créatininurie (en mg/mmol) était renseigné, la protéinurie des 24h a été calculée comme suit : protéinurie des 24h = 1.2 × protéinurie/créatininurie (106).

Lorsque seul le résultat de la bandelette urinaire (BU) était disponible, la protéinurie des 24h correspondait à la moyenne des protéinuries des 24h renseignées des patientes ayant la même valeur à la BU de chaque groupe (cas ou témoins). (Exemple : Protéinurie des 24h d'une patiente ayant 3 g/L à la BU = moyenne des protéinuries des 24h des patientes ayant également 3 g/L à la BU.)

## **i) Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (StataCorp, 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP).

Les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectif et de pourcentage.

Les variables quantitatives sont décrites à l'aide d'indicateurs appropriés : moyenne et écart-type si la distribution est normale, médiane et intervalle interquartile si la distribution est asymétrique.

Les relations entre l'existence ou non d'une IMD et les variables qualitatives sont explorées à l'aide du test du  $\chi^2$  ou du test exact de Fisher (selon les effectifs théoriques).

La comparaison de moyennes est réalisée à l'aide du test de Student à condition que les hypothèses de distribution normale et d'égalité de variance soient respectées. Si ce n'est pas le cas, le test de Mann-Whitney est utilisé.

## 2) Résultats

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2013, 1522 patientes ont été hospitalisées pour PE ou ont développé une PE durant leur hospitalisation. On dénombre sur cette même période 50 cas d'IMD à 48h, soit 3.3% de l'ensemble des patientes.

L'ensemble des IMD survenues dans les premières 48h et n'étant pas présentes à l'admission sont rapportées dans le *Tableau 4*.

		N	%
<b>Mortalité</b>	Décès maternel	0	0
<b>Neurologique</b>	Eclampsie	4	8,0
<b>Cardio-respiratoire</b>	OAP	9	18,0
	Oxygénodépendance	1	2,0
<b>Hépatique</b>	HSCH	2	4,0
<b>Rénale</b>	Insuffisance rénale (créatinine>150 µmol/l)	3	6,0
<b>Hématologique</b>	Thrombopénie <50000 plaquettes/mm <sup>3</sup>	23	46,0
	Transfusion plaquettaire	3	6,0
	Transfusion sanguine	1	2,0
	CIVD	2	4,0
<b>Autres</b>	HRP	9	18,0
	Ascite, Insuffisance respiratoire, épanchement pleural	1	2,0

Tableau 4 : Issues maternelles défavorables, données exprimées en effectifs et pourcentages

### a) Caractéristiques maternelles

A l'inclusion, on notait dans le groupe IMD un **poids** moins élevé que chez les témoins (73.6kg, contre 79.1, p=0.038). Il n'existait par contre pas de différence significative en ce qui concernait l'âge, la taille, l'IMC, la gestité, la parité, et le caractère simple ou multiple de la grossesse. En ce qui concernait les antécédents maternels (HTA, HTA gravidique, protéinurie, néphropathie, diabète, diabète gestationnel, tabagisme), il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

Pour la grossesse en cours, on relevait moins de **diabète gestationnel** dans le groupe IMD (1 contre 16, p=0.011). Il est intéressant de constater que parmi les patientes du groupe absence d'IMD, le poids moyen à l'inclusion ainsi que la fréquence du diabète gestationnel étaient plus élevés par rapport au groupe IMD. Toutefois le poids à l'inclusion n'était pas statiquement corrélé à la survenue d'un diabète gestationnel dans le groupe absence d'IMD. Ces données sont détaillées dans les *Tableaux 5 et 6*.

	N	Total	Pas d'IMD	IMD	p*
<b>Données démographiques</b>					
Âge (années)	150	30,8 (6,3)	31,4 (6,2)	29,4 (6,4)	0,062
Poids (kg)	150	77,3 (15,2)	79,1 (14,5)	73,6 (16,2)	<b>0,038</b>
Taille (m)	147	1,62 (0,07)	1,64 (0,07)	1,62 (0,07)	0,160
IMC>25kg/m <sup>2</sup>	147	114 (77,6)	81 (81,0)	33 (70,2)	0,144
<b>ATCD médicaux</b>					
HTA	150	3 (2,0)	3 (3,0)	0 (0,0)	0,551
Néphropathie	150	4 (2,7)	3 (3,0)	1 (2,0)	1,000
Diabète	150	4 (2,7)	3 (3,0)	1 (2,0)	1,000
<b>ATCD obstétricaux</b>					
Primigeste	150	81 (54,0)	59 (59,0)	22 (44,0)	0,082
Nullipare	150	111 (74,0)	76 (76,0)	35 (70,0)	0,430
HTA gravidique	150	21 (14,0)	11 (11,0)	10 (20,0)	0,134
Protéinurie	150	11 (7,3)	7 (7,0)	4 (8,0)	1,000
Diabète gestationnel	150	2 (1,3)	1 (1,0)	1 (2,0)	1,000
<b>Grossesse actuelle</b>					
Diabète gestationnel	150	17 (11,3)	16 (16,0)	1 (2,0)	<b>0,011</b>
Grossesse multiple	150	9 (6,0)	7 (7,0)	2 (4,0)	0,718
Tabagisme	150	22 (14,7)	13 (13,0)	9 (18,0)	0,415

**Tableau 5** : Caractéristiques maternelles

Les données présentées sont des effectifs et pourcentages ou des moyennes et écart-type.

\*Test de Student, test du  $\chi^2$  ou test exact de Fisher

	N	Poids		p*
		Moyenne	Ecart-type	
<b>Pas de DG</b>	84	78,8	13,7	0,568
<b>DG</b>	16	81,0	18,2	

**Tableau 6** : Analyse de la liaison entre le poids à l'inclusion et la présence d'un DG dans le groupe absence d'IMD

\*Test de Student

## b) Analyse descriptive univariée

### 1. Données cliniques et para cliniques

#### a. Ages gestationnels à l'inclusion et délais jusqu'à l'accouchement (Cf Tableau 7)

- **L'âge gestationnel à l'inclusion** était significativement moins important dans le groupe des cas (31.7 SA contre 34.2 SA,  $p < 0.001$ ), comme **l'âge gestationnel à la naissance** (31.9 SA contre 35.1 SA,  $p < 0.001$ ).
- **La durée admission – accouchement** était plus faible en cas d'IMD (1j contre 3j,  $p < 0.001$ ).

Ages gestationnels	N	Total	Pas d'IMD	IMD	p*
Âge gestationnel à l'inclusion (SA)	146	33,3 (4,0)	34,2 (3,8)	31,7 (3,9)	<0,001
Âge gestationnel à la naissance (SA)	150	34,0 (3,9)	35,1 (3,5)	31,9 (3,8)	<0,001
Délai admission-accouchement (j)	147	2 [1;4]	3 [1;6]	1 [0;2]	<0,001

**Tableau 7** : Ages gestationnels à l'admission et à la naissance avec délai admission-accouchement. Les données présentées sont des moyennes et écart-type, des médianes et intervalle interquartile.  
\*Test de Student, test de Mann-Whitney

b. Données cliniques à l'admission

- **La PAS à l'admission** était significativement plus élevée en cas d'IMD. On ne notait pas de différence significative quant à la PAD et la PAM.
- Concernant les signes fonctionnels, on relevait plus de **douleurs de l'HCD, d'épisode de nausées et vomissements**, ainsi que de **douleur thoracique et de gêne respiratoire**. Il y avait de façon significative plus de patientes qui présentaient au moins un de ces symptômes dans le groupe IMD.
- On ne retrouvait pas de différence en ce qui concerne la présence de céphalées ou de troubles visuels.

L'ensemble des données cliniques à l'admission est rapporté dans le *tableau 8*.

Données cliniques	N	Total	Pas d'IMD	IMD	p*
PAD (mmHg)	150	99 [90;100]	95 [90;100]	100 [90;104]	0,192
PAS (mmHg)	150	157 [149;170]	155 [149;160]	160 [150;180]	<b>0,028</b>
PAM (mmHg)	150	117 [108;123]	115 [108;122]	120 [108;133]	0,076
SpO2 (%)	150	97,1 (0,5)	97,1 (0,5)	97,0 (0,6)	0,241
Douleur HCD	150	32 (21,3)	15 (15,0)	17 (34,0)	<b>0,007</b>
Nausées-Vomissements	150	3 (2,0)	0	3 (6,0)	<b>0,036</b>
Douleur thoracique/Dyspnée	150	4 (2,7)	0	4 (8,0)	<b>0,011</b>
Céphalées	150	51 (34,0)	30 (30,0)	21 (42,0)	0,144
Troubles visuels	150	20 (13,3)	12 (12,0)	8 (16,0)	0,497
Douleur HCD/Nausées-Vomissements/Douleur thoracique/Dyspnée	150	35 (23,3)	15 (15,0)	20 (40,0)	<b>0,001</b>
1 ou plusieurs symptômes	150	70 (46,7)	37 (37,0)	33 (66,0)	<b>0,001</b>

**Tableau 8** : Données cliniques à l'admission.

Les données présentées sont des médianes et intervalle interquartile.  
\*Test de Student ou de Mann-Whitney, test du  $\chi^2$  ou test exact de Fisher

### c. Données biologiques à l'admission

- Au niveau biologique, on notait dans le groupe des cas des mesures plus élevées dans les taux plasmatiques **d'acide urique, de leucocyte, d'ASAT, de bilirubine totale, de LDH**, ainsi que de la **protéinurie des 24h**, la différence avec les femmes du groupe témoin étant statistiquement significative pour chacun de ces paramètres.
  - Les taux plasmatiques d'ALAT, de créatinine, de plaquettes, de glucose, de fibrinogène et d'albumine ne variaient pas de façon significative entre les cas et les témoins.
- L'ensemble des données biologiques à l'admission est rapporté dans le *Tableau 9*.

Données biologiques	N	Total	Pas d'IMD	IMD	p*
Acide urique (mmol/L)	148	362,0 [315,0;429,5]	354,0 [300,0;418,0]	382,0 [340,0;451,0]	<b>0,027</b>
Leucocytes ( $\times 10^9/L$ )	148	10,4 [8,8;13,1]	9,8 [8,0;12,1]	12,0 [9,8;14,6]	<b>&lt;0,001</b>
Créatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )	149	66,0 [59,0;78,0]	66,0 [57,0;75,0]	66,0 [59,0;82,0]	0,144
ALAT (U/L)	149	19,0 [13,0;42,0]	18 [13,0;34,0]	30,5 [13,0;146,0]	0,119
ASAT (U/L)	149	27,0 [21,0;57,0]	25,0 [21,0;40,0]	45,5 [26,0;111,0]	<b>&lt;0,001</b>
Bilirubine totale ( $\mu\text{mol/L}$ )	146	6,0 [4,5;8,2]	5,7 [4,3;7,1]	7,2 [5,1;10,9]	<b>0,001</b>
LDH (U/L)	143	476,0 [392,0;670,0]	437,0 [377,0;545,0]	691,0 [483,5;987,5]	<b>&lt;0,001</b>
Plaquettes ( $\times 10^9/L$ )	147	198,0 [147,0;237,0]	206,0 [149,0;239,0]	171,5 [120,0;229,0]	0,067
VMP (fL)	141	10,5 [9,3;11,5]	10,6 [9,4;11,5]	10,4 [8,9;11,5]	0,241
Glucose (mmol/L)	87	4,8 [4,2;6,6]	4,8 [3,9;6,2]	5,5 [4,4;6,8]	0,216
Fibrinogène (g/L)	56	4,0 [3,6;4,8]	4,2 [3,7;5,5]	4,0 [3,3;4,5]	0,178
Albumine (g/L)	73	30,0 [27,0;32,0]	30,0 [27,0;32,0]	30,0 [28,5;32,5]	0,657
PU 24h (g/24h)	138	1,38 [0,41;3,69]	0,93 [0,40;2,27]	2,53 [0,60;4,88]	<b>0,003</b>

Tableau 9 : Données biologiques à l'admission.

Les données présentées sont des effectifs et des moyennes, des écart-type ou des médianes et intervalle interquartile. \*Test de Student ou de Mann-Whitney, test du  $\chi^2$  ou test exact de Fisher.

VMP : Volume moyen plaquettaire. PU 24h : Protéinurie des 24h

## 2. Type de pathologie et traitements instaurés

- A l'admission, le tableau classique associant HTA et protéinurie était moins souvent retrouvé en cas d'IMD. En revanche on comptait plus de **HELLP syndrome** et de **PE surajoutée** en cas d'IMD.
- Le recours aux traitements **anti-HTA**, à la **corticothérapie**, et au **sulfate de magnésium** était plus fréquent en cas d'IMD.

La répartition des différentes pathologies et traitements instaurés est rapportée dans le *Tableau 10*.

	N	Total	Pas d'IMD	IMD	p*	
<b>Type de pathologie</b>	HTA + protéinurie	150	142 (94,7)	98 (98,0)	44 (88,0)	<b>0,017</b>
	HTA + hyperuricémie	150	74 (49,3)	47 (47,0)	27 (54,0)	0,419
	HELLP syndrome	150	33 (22,0)	10 (10,0)	23 (46,0)	<b>&lt;0,001</b>
	HELLP sans HTA ou protéinurie	150	2 (1,3)	0	2 (4,0)	0,110
	PE surajoutée	150	4 (2,7)	0	4 (8,0)	<b>0,011</b>
<b>Traitements instaurés</b>	Anti HTA	150	119 (79,3)	74 (74,0)	45 (90,0)	<b>0,023</b>
	Corticothérapie	150	76 (50,7)	43 (43,0)	33 (66,0)	<b>0,008</b>
	Sulfate de magnésium	150	21 (14,0)	7 (7,0)	14 (28,0)	<b>&lt;0,001</b>

Tableau 10 : Type de pathologie et traitements instaurés.

Les données présentées sont des effectifs et pourcentages. \*Test du  $\chi^2$  ou test exact de Fisher.

### 3. Données fœtales et néonatales

- On notait des **biométries** et une **estimation de poids fœtal** plus faibles à l'admission en cas d'IMD comparativement aux témoins. Ces différences d'estimation de poids devenaient non significatives quand elles étaient rapportées à l'âge gestationnel (percentiles). Concernant les taux de RCIU et RCIU sévères, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les cas et les témoins.

- Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les anomalies du RCF et du doppler ombilical.

- Le **poids de naissance** était significativement moins élevé en cas d'IMD, sans que le taux d'hypotrophie sévère soit majoré.

- En ce qui concerne la mortalité fœtale et néonatale, on relevait :
  - Plus de **MFIU** de façon significative entre les deux groupes en cas d'IMD,
  - Une absence de différence significative en ce qui concerne la **mortalité néonatale**,
  - Une absence de différence significative en ce qui concerne la **mortalité infantile** à 6 semaines de vie.

L'ensemble des données fœtales et néonatales est rapporté dans le *tableau 11*.

	N	Total	Pas D'IMD	IMD	p*
<b>Estimation de poids foetal (g)</b>	127	1737,7 (811,7)	1866,4 (795,4)	1518,6 (800,1)	<b>0,019</b>
<b>Percentile de l'estimation de poids foetal</b>	127	6,0 [1,0;21,0]	8,5 [1,0;21,5]	4,0 [1,0;21,0]	0,415
<10 <sup>e</sup> percentile	127	69 (54,3)	41 (51,3)	28 (59,6)	0,363
<3 <sup>e</sup> percentile	127	46 (36,2)	28 (35,0)	18 (38,3)	0,709
<b>Périmètre abdominal (mm)</b>	117	264,0 (47,3)	270,3 (46,2)	251,9 (47,5)	<b>0,045</b>
<b>Percentile du périmètre abdominal</b>	117	5,1 [1,0;23,0]	5,4 [1,0;26,1]	4,1 [1,0;18,7]	0,595
<10 <sup>e</sup> percentile	117	70 (59,8)	44 (57,1)	26 (65,0)	0,411
<3 <sup>e</sup> percentile	117	52 (44,4)	33 (42,9)	19 (47,5)	0,632
<b>Anomalies de doppler ombilical</b>	135	102 (75,6)	21 (24,1)	12 (25,0)	0,911
<b>Anomalies du RCF</b>	141	22 (15,6)	12 (12,4)	10 (22,7)	0,116
<b>Poids de naissance (g)</b>	149	1964,5 (933,5)	2178,6 (913,2)	1540,4 (829,4)	<b>&lt;0,001</b>
Poids de naissance <3 <sup>e</sup> percentile	149	61 (40,9)	36 (36,4)	25 (50,0)	0,110
<b>MFUI &gt;20 SA</b>	150	4 (2,7)	0	4 (8,0)	<b>0,011</b>
<b>Décès néonatal</b>	150	14 (9,3)	9 (9,0)	5 (10,0)	1,000
<b>Décès à 6 semaines</b>	150	6 (4,0)	4 (4,0)	2 (4,0)	1,000

Tableau 11 : Données foetales et néonatales.

Les données présentées sont des moyennes et écart-type ou des effectifs et pourcentages.

\*Test de Student, test du  $\chi^2$  ou test exact de Fisher.

### c) Modélisation

Les relations entre l'IMD et les variables ont été explorées par régression logistique univariée dans un premier temps puis une analyse multivariée, incluant les variables associées au seuil de 20%, a été réalisée.

L'hypothèse de linéarité a été vérifiée de manière graphique et en utilisant le test du rapport de vraisemblance.

La corrélation entre les variables a également été vérifiée. Seules les variables ne fournissant pas la même information ont été incluses dans le modèle de régression logistique.

Le modèle final a été obtenu par une sélection des variables pas à pas descendant. Nous avons regroupé certaines variables (douleur thoracique, dyspnée, nausées et de vomissements, douleurs de l'hypochondre droit) en considérant qu'elles présentaient très probablement un intérêt clinique similaire. En outre, ces variables correspondaient parfois à de faibles effectifs de patientes et rendait notre analyse statistique des différents items plus délicate.

L'ensemble des données issues des régressions logistiques en méthode univariée multivariées sont rapportées dans les *Tableaux 12 et 13*.

	N	OR [IC 95%]	p	AUC [IC 95%]
<b>Données cliniques</b>				
Âge gestationnel à l'inclusion (SA)	146	0,84 [0,77-0,93]	<b>&lt;0,001</b>	0,68 [0,58-0,77]
PAD (mmHg)	150	1,02 [0,99-1,05]	0,203	0,56 [0,46-0,67]
PAS (mmHg)	150	1,02 [1,00-1,04]	<b>0,025</b>	0,61 [0,50-0,71]
PAM (mmHg)	150	1,03 [1,00-1,06]	0,061	0,59 [0,48-0,70]
SpO2 (%)	150	0,68 [0,31-1,48]	0,334	0,48 [0,44-0,51]
Céphalées	150	1,69 [0,83-3,42]	0,145	0,56 [0,48-0,64]
Troubles visuels	150	1,40 [0,53-3,67]	0,498	0,52 [0,46-0,58]
Douleur HCD/Nausées-Vomissements/ Douleur thoracique/Dyspnée	150	3,78 [1,72-8,31]	<b>0,001</b>	0,63 [0,55-0,70]
<b>Données biologiques</b>				
Acide urique (mmol/L)	148	1,00 [1,00-1,01]	<b>0,030</b>	0,61 [0,51-0,70]
Leucocytes (×10 <sup>9</sup> /L)	148	1,21 [1,09-1,34]	<b>&lt;0,001</b>	0,68 [0,59-0,77]
Créatinine (µmol/L)	149	1,02 [1,00-1,04]	<b>0,024</b>	0,57 [0,47-0,67]
ALAT (U/L)	149	1,01 [1,00-1,01]	<b>0,005</b>	0,58 [0,47-0,69]
ASAT (U/L)	149	1,01 [1,00-1,01]	<b>0,010</b>	0,70 [0,61-0,80]
Bilirubine totale (µmol/L)	146	1,13 [1,04-1,23]	<b>0,003</b>	0,66 [0,57-0,76]
LDH (U/L)	143	1,00 [1,00-1,01]	<b>&lt;0,001</b>	0,76 [0,66-0,85]
Plaquettes (×10 <sup>9</sup> /L)	147	1,00 [0,99-1,00]	0,163	0,41 [0,30-0,51]
Volume moyen plaquettaire (fL)	141	0,87 [0,69-1,10]	0,240	0,45 [0,35-0,56]
Glucose (mmol/L)	87	1,15 [0,93-1,43]	0,198	0,60 [0,48-0,72]
Fibrinogène (g/L)	56	0,74 [0,47-1,15]	0,182	0,40 [0,25-0,56]
Albumine (g/L)	73	1,02 [0,93-1,13]	0,653	0,52 [0,38-0,65]
Protéinurie des 24h (g/24h)	138	1,07 [1,00-1,16]	<b>0,060</b>	0,65 [0,55-0,75]

Tableau 12 : Régressions logistiques univariées des variables candidates

	Coefficient [IC 95%]	OR [IC 95%]	p
Âge gestationnel à l'inclusion (SA)	-0,365 [-0,574 ; -0,156]	0,694 [0,563 ; 0,856]	<b>0,001</b>
ASAT (U/L)	-0,477 [-0,717 ; -0,237]	0,621 [0,488 ; 0,789]	<b>&lt;0,001</b>
LDH (U/L)	-0,006 [-0,011 ; -0,001]	0,994 [0,989 ; 0,999]	<b>0,013</b>
Âge gestationnel à l'inclusion x ASAT	0,006 [0,002 ; 0,01]	1,006 [1,002 ; 1,01]	<b>0,003</b>
Leucocytes x ASAT	0,010 [0,005 ; 0,016]	1,010 [1,005 ; 1,016]	<b>&lt;0,001</b>
ASAT x LDH	0,0004 [0,0002 ; 0,0005]	1,000 [1,0002 ; 1,001]	<b>&lt;0,001</b>

Tableau 13 : Régressions logistiques multivariées des variables candidates

## Modèle final

- Le taux de LDH étant fortement corrélé à la bilirubinémie ( $\rho=0,832$ ) et à la protéinurie des 24h ( $\rho=0,657$ ), seul le taux de LDH a été inclus dans le modèle final.
  - Le taux d'ASAT étant significativement plus élevé ( $p<0,001$ ) chez les personnes présentant des symptômes digestifs/thoraciques/nausées-vomissements (*les 2 variables « expriment » la même chose*), seul le taux d'ASAT a été inclus dans le modèle final.
- Notre modèle final repose sur quatre variables explicatives : **âge gestationnel à l'inclusion, taux d'ASAT, taux de LDH, taux de leucocytes.**

$$\begin{aligned} \text{logit}(\pi) = & 13,43 + (-3,65 \times 10^{-1} ; \text{âge gestationnel à l'inclusion}) + (-4,77 \times 10^{-1} ; \text{ASAT}) \\ & + (-6,40 \times 10^{-3} ; \text{LDH}) + (6,14 \times 10^{-3} ; \text{ASAT} \times \text{âge gestationnel à l'inclusion}) + \\ & (1,04 \times 10^2 ; \text{ASAT} \times \text{leucocytes}) + (3,53 \times 10^{-4} ; \text{ASAT} \times \text{LDH}) \end{aligned}$$

### d) Performance du modèle final

La performance du modèle à différencier les cas des non-cas a été évaluée par la C-statistic, ou aire sous la courbe (*AUC : area under the curve*) ROC (Receiver Operating Characteristic). Le modèle a été validé de façon interne en créant 500 échantillons aléatoires par bootstrap. La C-statistic a été estimée à chaque fois et la moyenne des différences entre la C-statistic estimée à partir de l'échantillon de construction et les C-statistic obtenues par bootstrap a été calculée afin d'obtenir une C-statistic corrigée (Harrell FE, Lee KL et Mark DB, *Statistics in Medicine*, 1996).

L'adéquation du modèle (capacité de générer des valeurs prédites proches des valeurs observées dans l'échantillon) a été testée grâce au test d'Hosmer-Lemeshow (*un test non significatif indiquant la bonne adéquation du modèle aux données*). Le test d'Hosmer-Lemeshow constitue un second critère de qualité de notre modèle logistique en plus de la C-statistic.

- La C-statistic est de 0,8862 [IC 95% : 0,8112-0,9612].

La moyenne des différences entre la C-statistic estimée à partir de l'échantillon de construction et les C-statistic obtenues par bootstrap est de 0,0127.

La C-statistic corrigée est de 0,8734.

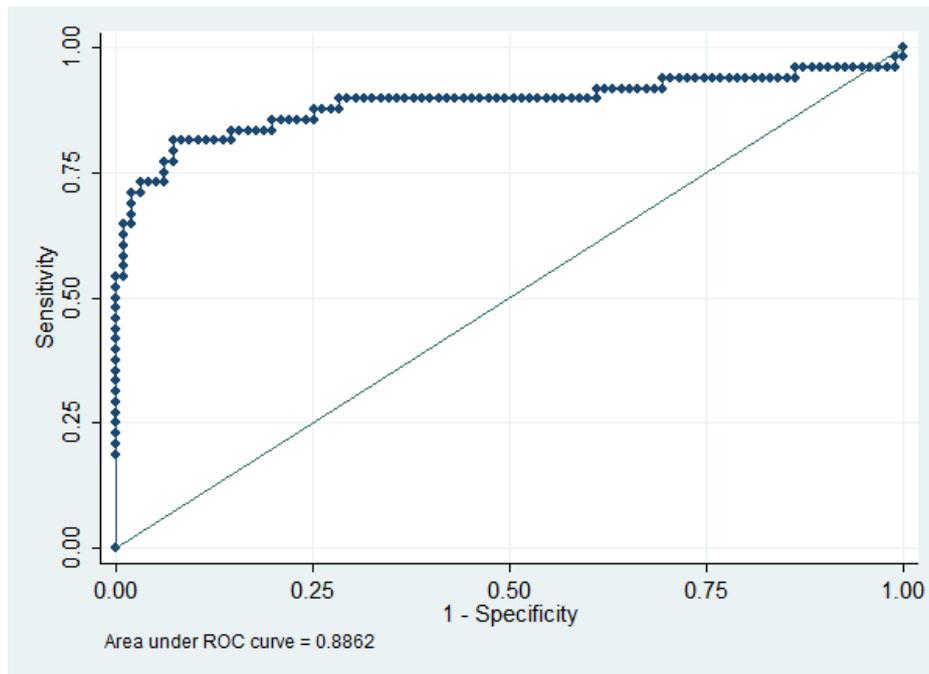


Figure 2 : Courbe ROC de notre modèle (C-statistic)

- Le test d'Hosmer-Lemeshow est non significatif ( $p=0,279$ ), confirmant l'adéquation de notre modèle aux données, ainsi que la qualité de notre modèle logistique.
- Le *Tableau 14* présente un exemple de classification de notre population selon différents seuils de probabilité prédite obtenus avec le modèle final.

Nous avons établi des seuils de risque d'IMD en fonction de la probabilité prédite, de façon à pouvoir appliquer le modèle à notre pratique clinique. Nous pouvons retenir comme différents seuils de probabilité prédite :

**$\geq 0,25$  : Risque d'IMD fort**

En cas de probabilité prédite  $\geq 0,25$ , on relève 72.7% de patientes qui présentent une IMD contre 27.3% qui n'en présentent pas. Dans ce cas, les taux de vrai positif (taux de patientes ayant une probabilité prédite  $\geq 0,25$  parmi celles qui présentent une IMD) et de faux positif (taux de patientes ayant une probabilité prédite  $\geq 0,25$  parmi celles qui ne présentent pas d'IMD) sont respectivement de 0.833 et 0.158.

Plus de 83% des patientes qui ont présenté une IMD ont une probabilité prédite  $\geq 0,25$ .

**$< 0,25$  et  $> 0,05$  : Risque d'IMD intermédiaire**

En cas de probabilité prédite comprise entre 0,25 et 0,05, on relève 7% de patientes qui présentent une IMD, contre 93% qui n'en présentent pas.

Parmi les patientes qui ont présenté une IMD, 10% ont une probabilité prédite comprise entre 0,25 et 0,05.

**$\leq 0,05$  : Risque d'IMD faible**

Seulement 6% des patientes qui ont présenté une IMD ont une probabilité prédite  $\leq 0,05$ . De plus, 83% des patientes qui ont une probabilité prédite  $\leq 0,05$  ne présentent pas d'IMD.

	Total	IMD	Pas d'IMD	Taux de vrai positif	Taux de faux positif
$\leq 0,025$	3 (2,1)	2 (66,7)	1 (33,3)	-	-
$[0,025-0,05[$	15 (10,5)	1 (6,7)	14 (93,3)	0,958	0,989
$[0,05-0,10[$	31 (21,7)	2 (6,5)	29 (93,5)	0,938	0,842
$[0,10-0,25[$	39 (27,3)	3 (7,7)	36 (92,3)	0,896	0,537
$\geq 0,25$	55 (38,5)	40 (72,7)	15 (27,3)	0,833	0,158
<b>Total</b>	143	48	95	-	-

Tableau 14 : Classification de notre population selon les différents seuils de probabilité prédite obtenues d'après le modèle final

#### e) Score de prédiction

La construction du score de prédiction d'une IMD à 48h a été réalisée suivant la méthode de Sullivan et al. (Statistics in Medicine, 2004). Un outil adapté à la pratique clinique sera construit à partir de ce score.

Afin de construire notre nomogramme, il a été nécessaire de créer des catégories pour chaque variable explicative du modèle final.

Ces catégories peuvent être déterminées selon la pertinence clinique, selon les catégories habituellement utilisées ou selon les quartiles, le nombre de catégories étant soumis à l'effectif de notre population.

La *Figure 3* représente la distribution de notre population selon les quatre variables explicatives retenues dans notre modèle final.

Gestational age at eligibility (weeks)				
Percentiles	Smallest			
1%	24.57143	24.57143	valeur minimale	
5%	27	24.57143		
10%	28.28572	25.28572	Obs	143
25%	30.28572	25.42857	Sum of Wgt.	143
50%	médiane 33		Mean	33.3956
	moyenne			
		Largest	Std. Dev.	3.966252
	écart-type			
75%	37	39.85714		
90%	38.28571	40	Variance	15.73116
95%	39.28571	40.14286	Skewness	-.1148713
99%	40.14286	40.14286	Kurtosis	2.009642
		Valeur maximale		

ASAT				
Percentiles	Smallest			
1%	14	13		
5%	17	14		
10%	18	15	Obs	143
25%	21	16	Sum of Wgt.	143
50%	27		Mean	88.52448
		Largest	Std. Dev.	200.3695
75%	59	677		
90%	125	951	Variance	40147.96
95%	515	1251	Skewness	4.550477
99%	1251	1400	Kurtosis	25.20766

LDH				
Percentiles	Smallest			
1%	194	175		
5%	298	194		
10%	331	202	Obs	143
25%	392	208	Sum of Wgt.	143
50%	476		Mean	637.4895
		Largest	Std. Dev.	553.9741
75%	670	2165		
90%	999	2294	Variance	306887.3
95%	1270	4139	Skewness	4.708669
99%	4139	4541	Kurtosis	30.1235

Leucocytes				
Percentiles	Smallest			
1%	4.67	3.91		
5%	6.39	4.67		
10%	7.1	5.2	Obs	143
25%	8.74	5.4	Sum of Wgt.	143
50%	10.4		Mean	11.0079
		Largest	Std. Dev.	3.551863
75%	13.1	18.7		
90%	15.9	19	Variance	12.61573
95%	17	22.84	Skewness	1.023731
99%	22.84	26.32	Kurtosis	5.0228

**Figure 3 :** Distribution de notre population selon les quatre variables explicatives retenues dans notre modèle final

Nous avons finalement retenu les catégories suivantes :

- ✓ Age gestationnel (SA) : **< 28, 28 à 32, ≥ 32 SA**

Ces catégories correspondent aux différents seuils de prématurité : prématurité extrême (<28 SA), grande prématurité (28-32 SA) et prématurité modérée (>32S A). Ce choix répond donc à une pertinence clinique, utile dans la réflexion obstétrico-pédiatrique concernant le devenir des grossesses.

- ✓ ASAT (U/L): **< 30 U/l ou ≥ 30 U/l**

- ✓ Leucocyte ( $\times 10^9/L$ ) : **< 10 ou ≥ 10**

- ✓ LDH (U/L) : **< 400 ou ≥ 400**

En ce qui concerne les paramètres biologiques, le nombre de catégories a été réduit du fait de notre faible effectif (50 cas). Les catégories retenues correspondent aux seuils pathologiques des différentes variables. Ce choix de catégorie présente donc une pertinence paraclinique.

Les *tableaux 15 et 16* représentent les différentes catégories de risque en fonction des seuils des différentes variables explicatives et de la probabilité prédite.

Du fait de notre faible effectif, certains profils de malades sont manquants.

		<28 SA		[28 à 32 SA[		≥ 32 SA	
		<400	≥400	<400	≥400	<400	≥400
Leuco (/l)	ASAT (U/l)						
< 10	<30	na	0,3040463 (N=1)	0,233209 (n=2)	0,188477 (n=13)	0,0471611 (n=2)	0,0631537 (n=25)
	≥30	na	0,7347739 (n=2)	0,0828511 (n=1)	0,3103908 (n=8)	na	0,3513687 (n=13)
≥ 10	<30	0,5913149 (n=2)	0,5643421 (N=1)	0,3596113 (n=6)	0,4777144 (n=6)	0,1265616 (n=13)	0,2620959 (n=9)
	≥30	na	0,9558566 (n=3)	0,1917206 (n=6)	0,9634108 (n=13)	0,1727136 (n=7)	0,597653 (n=10)

**Tableau 15** : Probabilité prédite d'IMD pour chaque profil

≤0.05 : Risque FAIBLE ; 0.05 à 0.25 : Risque INTERMEDIAIRE ; ≥0.25 : Risque FORT ;  
na : non attribué, Leuco : leucocytes

		<28 SA		[28 à 32 SA[		≥ 32 SA	
		<400	≥400	<400	≥400	<400	≥400
Leuco (/l)	ASAT (U/l)						
<10	<30	na	FORT	INTERMEDIAIRE	INTERMEDIAIRE	FAIBLE	INTERMEDIAIRE
	≥30	na	FORT	INTERMEDIAIRE	FORT	na	FORT
≥10	<30	FORT	FORT	FORT	FORT	INTERMEDIAIRE	FORT
	≥30	na	FORT	INTERMEDIAIRE	FORT	INTERMEDIAIRE	FORT

**Tableau 16** : Risque d'IMD selon la probabilité prédite

na : non attribué, Leuco : leucocytes

## f) Application du modèle *fullPIERS* à notre étude

Le modèle de prédiction de *fullPIERS* a été appliqué à la population de la présente étude :  
 $[\text{logit}(p_i) = 2,68 + (-5,41 \times 10^{-2}; \text{âge gestationnel à l'inclusion}) + 1,23 (\text{douleur thoracique ou dyspnée}) + (-2,71 \times 10^{-2}; \text{créatinine}) + (2,07 \times 10^{-1}; \text{plaquettes}) + (4,00 \times 10^{-5}; \text{plaquettes}^2) + (1,01 \times 10^{-2}; \text{ASAT}) + (-3,05 \times 10^{-6}; \text{ASAT}^2) + (2,50 \times 10^{-4}; \text{créatinine} \times \text{plaquettes}) + (-6,99 \times 10^{-5}; \text{plaquettes} \times \text{ASAT}) + (-2,56 \times 10^{-3}; \text{plaquettes} \times \text{SpO}_2).]$

La C-statistic (ou aire sous la courbe ROC) du modèle de *fullPIERS* appliqué à notre population est de 0,6696 [IC 95% : 0,5624-0,7767]. Cette valeur est donc juste correcte, puisque l'on considère qu'un modèle prédictif est « bon » à partir d'une C-statistic >0,7.

Le *Tableau 17* présente la classification de notre population selon les probabilités prédites par le modèle de *fullPIERS*.

	Total	IMD	Pas d'IMD	Taux de vrai positif	Taux de faux positif
<0,01	46 (31,5)	12 (26.1)	34 (73.9)		
]0,01–0,024]	54 (37,0)	12 (22.2)	42 (77.8)	0,760	0,646
]0,025–0,049]	25 (17,1)	9 (36.0)	16 (64.0)	0,520	0,208
]0,050–0,099]	11 (7,5)	7 (63.6)	4 (36.4)	0,340	0,042
]0,10–0,19]	3 (2,1)	3 (100)	0(0)	0,200	0,000
]0,20–0,29]	2 (1,4)	2 (100)	0(0)	0,140	0,000
≥0,30	5 (3,4)	5 (100)	0(0)	0,100	0,000
<b>Total</b>	146	50	96		

*Tableau 17* : Classification de la population selon le modèle de *fullPIERS*

En reprenant les différents seuils de probabilité établis par von Dadelszen, nous obtenons :

**Pour une probabilité prédite <0,025** (risque d'IMD faible) : 76% des patientes ne présentent pas d'IMD. 79% des patientes qui n'ont pas présenté d'IMD avaient une probabilité prédite <0,025. A contrario, 48% des patientes qui ont présenté une IMD avaient une probabilité prédite <0,025.

**Pour une probabilité prédite entre 0,025 et 0,30** (risque d'IMD intermédiaire) : 51% des patientes présentent une IMD. Parmi l'ensemble des patientes qui ont présenté une IMD, 42% avaient une probabilité prédite entre 0,025 et 0,30. A contrario, parmi l'ensemble des patientes qui n'ont pas présenté d'IMD, 21% avaient une probabilité prédite entre 0,025 et 0,30.

**Pour une probabilité prédite ≥0,30** (risque d'IMD fort) : 100% des patientes présentent une IMD. Seulement 10% de l'ensemble de patientes qui ont présenté une IMD avaient une probabilité prédite ≥0,30.

### 3) Discussion

#### a) Points forts de notre étude

Nous avons réalisé une étude cas-témoin, couvrant une période de 10 ans au CHU de Toulouse, dans l'objectif de dégager des facteurs de risque d'une IMD à 48h lors du diagnostic de PE. Il s'agit à notre connaissance à ce jour de la première étude de ce type en France.

Nous retrouvons un taux d'IMD de 3.3% à 48h, ce qui est légèrement en deçà des données publiées dans l'étude *fullPIERS* (5%). Cette différence pourrait peut-être s'expliquer par le caractère rétrospectif de notre recueil (sous-estimation du nombre de cas ?). Une autre explication pourrait être une attitude plus « interventionniste » de la prise en charge obstétricale par rapport aux équipes anglo-saxonnes, avec des décisions d'interruption de la grossesse plus précoces dans notre pratique, avant la survenue d'une IMD.

Concernant les critères démographiques, on constate que les antécédents obstétricaux et médicaux, en particulier la gestité, la parité, le tabagisme et les antécédents d'HTA ou d'HTAG, ne semblent pas constituer des facteurs de risque de survenue d'une IMD à 48h. On note toutefois que les patientes présentant un diabète gestationnel sont moins à risque de développer une IMD. Ce résultat pourrait s'expliquer peut-être par une surveillance obstétricale accrue des patientes présentant un diabète gestationnel.

A l'admission, nous retrouvons globalement les mêmes facteurs cliniques que l'étude *fullPIERS* en cas d'IMD, à savoir un âge gestationnel plus faible, une PAS plus élevée, et la prévalence des signes cardio-respiratoires et digestifs. L'élévation de la PAD constituait pour Nisell et Van Dadelszen un facteur de risque d'IMD. Nos résultats ne confirment pas cette importance, très certainement par manque de puissance. Dans notre étude, la parité et l'estimation de poids fœtal ne ressortent pas en tant que critères d'IMD, contrairement aux résultats de Ganzevoort.

Sur le plan biologique, dans notre étude, les taux d'acide urique, de leucocyte, d'ASAT, de bilirubine totale et de protéinurie sont liés à la survenue d'une IMD ; ces résultats confirment les données de von Dadelszen.

L'association du taux de plaquettes avec la survenue d'une IMD, décrite comme significative dans le modèle *fullPIERS*, ne ressort pas comme telle dans notre cohorte ( $p=0.67$  en univarié) : ce résultat peut là encore s'expliquer par un manque de puissance de notre étude et/ou par une attitude obstétricale plus interventionniste.

Par ailleurs, les modifications des paramètres biologiques maternels n'avaient pas été retenues comme facteurs de risque d'IMD dans les études de Ganzevoort et de Nisell.

On retrouvait plus souvent un HELLP syndrome en cas d'IMD. Ces résultats sont en accord avec la série de von Dadelszen (9% contre 2% en l'absence d'IMD).

Concernant les traitements instaurés, dans notre série, on retrouve un recours plus fréquent aux anti-hypertenseurs ainsi qu'à la corticothérapie et au sulfate de magnésium (près de 30%) en cas d'IMD. Seul von Dadelszen avait étudié les traitements instaurés en fonction de l'issue maternelle.

Nos résultats sont similaires en ce qui concerne l'utilisation des anti-hypertenseurs en cas d'IMD (90% dans notre série, 82% pour von Dadelszen).

Le recours à la corticothérapie semble plus fréquent dans notre étude (66% contre 44% pour von Dadelszen). Cette différence pourrait s'expliquer par les écarts d'âge gestationnel à l'inclusion.

Enfin, on note une utilisation du sulfate de magnésium moins marquée dans notre série par rapport à von Dadelszen (30% contre 62%). Cette différence pourrait s'expliquer par une utilisation plus large de sulfate de magnésium dans les pays anglo-saxons, notamment à visée de neuroprotection fœtale et néonatale.

Enfin, sur le plan fœtal, nous n'avons mis en évidence ni excès de RCIU ou d'hypotrophie sévère, ni augmentation de fréquence des anomalies du RCF ou du doppler ombilical en cas d'IMD. Le caractère simple ou multiple de la grossesse ne semble pas non plus intervenir dans la survenue d'une IMD.

On compte toutefois plus de MFIU en cas d'IMD. A noter que, dans notre série, ces MFIU ne sont pas survenues au cours du suivi en hospitalisation, mais qu'elles ont été objectivées d'emblée, au moment du diagnostic.

Par ailleurs, un fait intéressant à constater est que l'âge gestationnel de naissance et de survenue de l'IMD ne semblent pas influencer la mortalité néonatale et à 6 semaines, mais notre échantillon est sans doute trop faible pour conclure.

Notre modèle de prédiction final comporte les variables suivantes : l'âge gestationnel à l'inclusion, les taux d'ASAT, de leucocytes et de LDH. Bien que significativement liés à la survenue d'une IMD, les symptômes comme la dyspnée ou les douleurs de l'hypochondre droit n'ont pas été pris en compte dans le modèle final puisqu'ils étaient fortement liés au taux d'ASAT. Nous notons toutefois qu'en ne prenant pas en compte la présence de ces symptômes, il ne nous est pas nécessaire de faire intervenir dans notre modèle des facteurs dont la quantification est parfois délicate et la valeur aspécifique (douleur thoracique, ou de l'hypochondre droit, gêne respiratoire).

Le modèle retenu est d'une bonne performance puisque notre C-statistic (aire sous la courbe ROC) est à 0,8862 [IC 95% : 0,8112-0,9612] et que le test d'Hosmer-Lemeshow est non significatif. **Avec un seuil  $\geq 0.25$ , notre modèle classe correctement 72.7% de patientes qui présentent une IMD contre 27.3% qui n'en présentent pas, avec un taux 83.3% de vrai positif, contre 15.8% de faux positif.**

Nous avons également appliqué le modèle fullPIERS à notre cohorte ; les résultats sont mitigés :

- La performance du modèle fullPIERS évaluée par la C-statistic (ou aire sous la courbe ROC) est correcte à 0,6696 avec notre population, contre 0,88 dans le modèle initial.
- La répartition des patientes en fonction des résultats du test est moins homogène dans notre population avec 57% de patientes qui présentent une IMD pour une probabilité prédite  $>0.025$ , contre 76% de patientes qui ne présentent pas d'IMD en cas de probabilité prédite  $\leq 0.025$ .

## **b) Points faibles de notre étude**

La première critique de notre étude est le non-respect de la définition française de la PE. En effet, nous nous sommes appuyés sur la définition utilisée dans l'essai fullPIERS, avec entre autre la prise en compte de HELLP syndrome partiel et de la PE surajoutée à une HTA préexistante. De ce fait, dans notre étude, nous considérons plutôt un ensemble de pathologies vasculaires placentaires, en sortant du cadre nosologique « stricto sensu » de la PE.

La deuxième critique de notre étude est son faible effectif. Dans la littérature, les IMD à 48h du diagnostic sont des événements rares (fullPIERS 5%). Bien qu'ayant étudié une période de 10 ans, nous n'avons retrouvé que 50 cas. Une étude multicentrique aurait permis d'obtenir des effectifs plus importants et donc une meilleure puissance. C'est peut-être la raison pour laquelle la relation avec certaines variables n'apparaît pas significative. C'est le cas, par exemple, du taux de plaquettes dont on pensait qu'il pourrait être un marqueur important d'IMD (relation établie avec  $p=0.06$ ). De même, un âge maternel plus jeune pourrait être un facteur de risque (29 ans contre 31 ans dans notre étude), mais ce résultat apparaît à la limite de la significativité ( $p=0.06$ ), possiblement du fait d'un manque de puissance de notre étude.

La troisième critique que nous pouvons établir est le type d'établissement où s'est déroulée l'étude : il s'agissait d'une maternité de type III, prenant en charge des nouveau-nés prématurés extrêmes. Nous avons donc une limite d'utilisation de notre travail aux maternités de type III, acceptant la très grande prématurité.

La quatrième critique que l'on peut faire est le caractère rétrospectif, qui entraîne un biais au niveau du recueil des données, avec la gestion de données manquantes.

Une cinquième critique peut concerner le mode de recueil de certaines données, en particulier les symptômes à l'admission, dont la quantification, totalement subjective, est difficile (céphalées, douleurs thoraciques et abdominales). Par ailleurs, nous avons fait le choix d'enregistrer les valeurs tensionnelles les plus élevées pour la PAD et la PAS. Une moyenne des différentes mesures aurait pu être réalisée. Le choix parmi tous ces paramètres est difficile.

Une sixième critique de notre étude est qu'elle ne concerne que les IMD et ne prend pas en compte les critères fœtaux d'évolution défavorable, la morbidité néonatale et les conséquences neurologiques à long terme. La considération des issues fœtales et néonatales défavorables devrait faire l'objet d'un travail complémentaire.

Enfin, du fait d'un nombre de cas restreint, notre nomogramme à l'heure actuelle est incomplet avec des « profils de malades » manquants. Il sera nécessaire de le valider sur une population plus importante.

### c) Par rapport à *fullPIERS*

Nos résultats sont dans l'ensemble concordants avec l'étude de von Dadelszen.

Quelques points méritent toutefois d'être soulignés :

- Types d'IMD

Tout comme von Dadelszen, notre taux de mortalité maternelle est de 0%. Nos résultats sont similaires en ce qui concerne la survenue d'éclampsie, d'OAP, d'HRP et d'insuffisance rénale. La survenue d'une oxygénodépendance, ainsi que le recours à une transfusion de produits sanguins semble être moins fréquente dans notre étude. En revanche, la survenue d'une thrombopénie sévère semble plus fréquente dans notre étude.

Ces données sont reprises dans le *Tableau 18*.

Type d'IMD		Notre étude		Von Dadelszen	
		N	%	N	%
<b>Mortalité</b>	Décès maternel	0	0	0	0
<b>Neurologique</b>	Eclampsie	4	8,0	6	5,6
	Coma (score de Glasgow <3)	0	0	1	0,9
<b>Cardio-respiratoire</b>	OAP	9	18,0	22	20,7
	Oxygénodépendance	1	2,0	24	22,6
	Infarctus du myocarde	0	0	1	0,9
<b>Hépatique</b>	HSCH	2	4,0	0	0
	Dysfonction hépatique	0	0	9	8,5
<b>Rénale</b>	Insuffisance rénale (créatinine>150)	3	6,0	7	6,6
<b>Hématologique</b>	Thrombopénie <50000 plaquettes	23	46,0	22	20,7
	Transfusion de produits sanguins	4	8,0	28	26,4
<b>Autres</b>	CIVD	2	4,0	0	0
	HRP	9	18,0	15	14,1
	Ascite, Défaillance respiratoire	1	2,0	1	0,9

Tableau 18 : Comparaison des IMD de notre étude et de Von Dadelszen

- L'âge gestationnel à l'inclusion

Von Dadelszen rapporte des âges gestationnels de 33.9 SA (30.0-36.6) en cas d'IMD contre 36.3 SA (33.4-38.3) en l'absence d'IMD. Nous retrouvons des chiffres nettement plus faibles avec respectivement 31.7 SA (3.9) et 34.2 SA (3.8). Il semble étonnant que l'apparition d'une PE soit si tardive, surtout en cas d'IMD.

- Facteurs de risques et critères retenus

Pour des raisons de rigueur méthodologique, le nombre de variables de notre modèle a été limité à 4 en raison de notre faible effectif (50 cas). Le modèle *fullPIERS* est composé de 6 variables, dont certaines communes à notre modèle : l'âge gestationnel à l'inclusion, le taux d'ASAT. Les autres variables du modèle *fullPIERS* étaient les suivantes :

- La saturation en oxygène (SpO<sub>2</sub>) : le choix de cette variable suscite l'étonnement, car bien souvent manquante au recueil. Le modèle *fullPIERS* est donc basé entre autre sur l'hypothèse que 100% des patientes qui n'ont pas bénéficié d'une oxymétrie de pouls présentaient une SpO<sub>2</sub> à 97% car « leur état clinique était meilleur ».
- L'existence d'une douleur thoracique ou d'une dyspnée : nous retrouvons également ces symptômes comme facteurs de risques d'une IMD. Nous ne les avons finalement pas retenus dans notre modèle final car ils étaient fortement corrélés au taux d'ASAT. De plus, bien que pertinents cliniquement, ces critères restent non spécifiques d'une pathologie et parfois difficilement objectivables.
- Les taux de créatinine et de plaquettes : concernant ces facteurs, c'est possiblement par manque de puissance que nous ne retrouvons pas de différence significative dans notre étude entre les cas et les témoins.

- Performance des différents modèles

**Selon von Dadelszen**, parmi les patientes classées « à risque » (probabilité prédite  $\geq 0.30$ ), 59% des patientes présentent une IMD. A l'inverse, seulement 1% des patientes qui ont une probabilité prédite  $< 0.025$  présentent une IMD.

Il ne précise pas toutefois que seulement 45% des patientes qui ont présenté une IMD avaient une probabilité prédite  $\geq 0.30$  et que 14% de ces mêmes patientes avaient un score  $< 0.025$ .

- Le modèle *fullPIERS* permet un « bon classement » des patientes non à risque avec pour une probabilité prédite  $< 0.025$  (bas risque), un bon classement de 65% des patientes qui n'ont pas d'IMD. A contrario, 4% de ces mêmes patientes sont considérées à tort à risque avec une probabilité prédite  $\geq 0.30$ .

**Selon notre modèle**, en cas de probabilité prédite  $\geq 0,25$ , on relève 72.7% de patientes qui présentent une IMD contre 27.3% qui n'en présentent pas. 83% des patientes qui ont présenté une IMD avaient une probabilité prédite  $\geq 0.25$ . A

l'inverse, 84% des patientes qui n'ont pas présenté d'IMD avaient une probabilité prédite  $<0.25$ .

Seulement 6% des patientes ayant présenté une IMD avaient une probabilité prédite  $\leq 0.05$ . Parmi l'ensemble des patientes qui avaient une probabilité prédite  $\leq 0.05$ , 83% n'ont pas présenté d'IMD.

- Performance du modèle fullPIERS sur notre population

Elle est limitée, avec une répartition différente des patientes en comparaison avec la table de stratification initiale de von Dadelszen. En reprenant les seuils de probabilités prédites établies par von Dadelszen, nous obtenons :

**Pour une probabilité prédite  $\geq 0,30$**  (risque d'IMD fort) : 100% des patientes présentent une IMD. Ce taux correspond toutefois à un faible effectif (5 patientes). Seulement 10% de l'ensemble de patientes qui ont présenté une IMD avaient une probabilité prédite  $\geq 0,30$ .

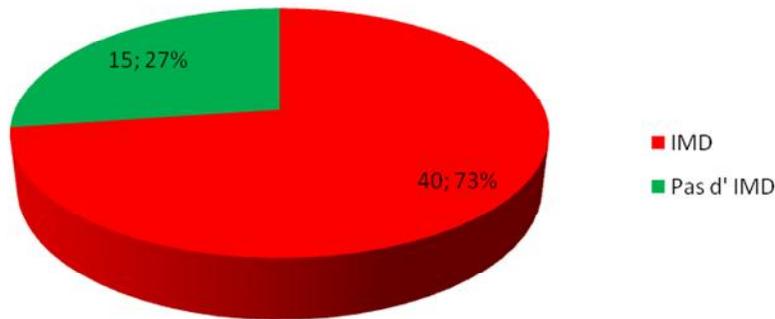
**Pour une probabilité prédite  $<0,025$**  (risque d'IMD faible) : 76% des patientes ne présentent pas d'IMD. 79% des patientes qui n'ont pas présenté d'IMD avaient une probabilité prédite  $<0,025$ . A contrario, 48% des patientes qui ont présenté une IMD avaient une probabilité prédite  $<0,025$ .

Cette adaptation délicate du test sur notre population pourrait s'expliquer par le fait que notre population n'est pas similaire à celle du modèle fullPIERS, notamment au niveau des âges gestationnels et des IMD survenues.

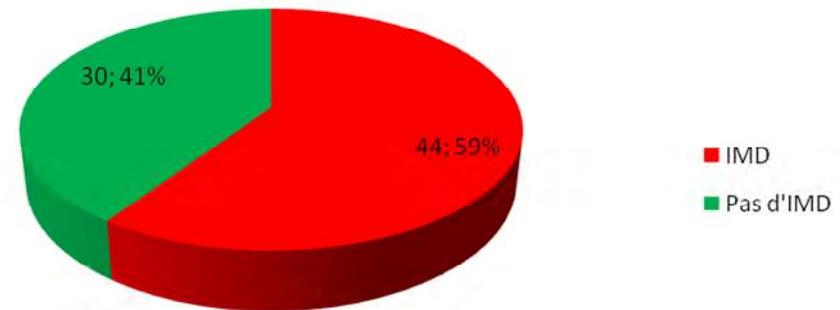
De plus ces résultats peuvent aussi être liés à une moins bonne performance du modèle fullPIERS avec une valeur du C-statistic plus faible lors de l'application sur notre population (0,6696 [IC 95% : 0,5624-0,7767])

Les *Figures 4 à 7* reprennent les répartitions des patientes selon l'issue maternelle et les probabilités prédites des différents modèles.

Répartition des patientes ayant une probabilité prédite  $\geq 0.25$  (notre série)



Répartition des patientes ayant une probabilité prédite  $\geq 0.30$  (série fullPIERS)



Répartition des patientes ayant une probabilité prédite  $\geq 0.30$  (modèle fullPIERS, notre série)

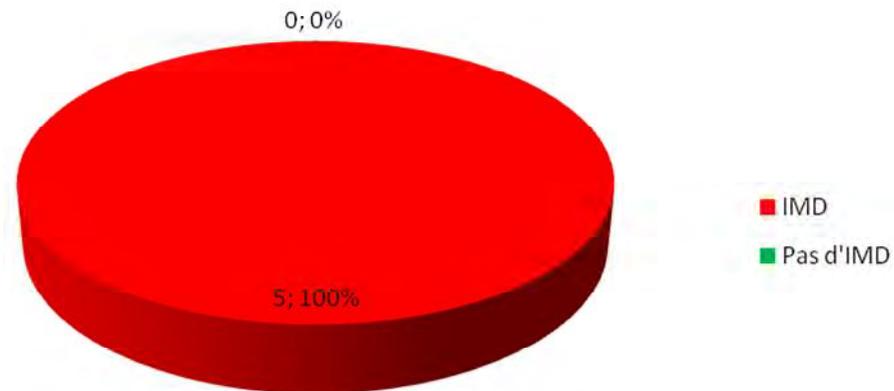
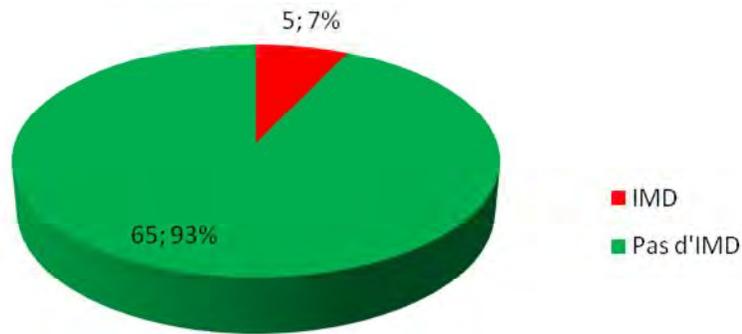


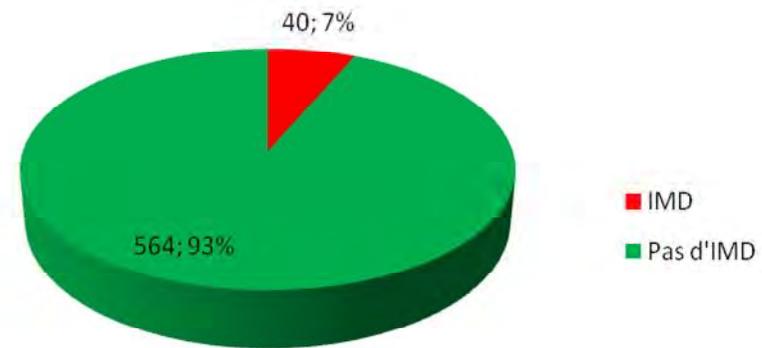
Figure 4 : Répartition des patientes ayant une probabilité prédite élevée selon les différents modèles

Notre modèle s'avère plus efficace que le modèle fullPIERS en cas de risque élevé : 73% des patientes présentent une IMD (notre modèle, notre série) contre 59% (modèle fullPIERS, série fullPIERS). Appliqué à notre population, le modèle fullPIERS retrouve un taux de 100% d'IMD en cas de risque élevé. Ce taux correspond toutefois à un faible effectif (5 patientes).

Répartition des patientes ayant une probabilité prédite comprise entre  $>0,05$  et  $<0,25$  (notre score, notre série)



Répartition des patientes ayant une probabilité prédite comprise entre  $>0,025$  et  $<0,30$  (série fullPIERS)



Répartition des patientes ayant une probabilité prédite comprise entre  $>0,025$  et  $<0,30$  (modèle fullPIERS, série fullPIERS)

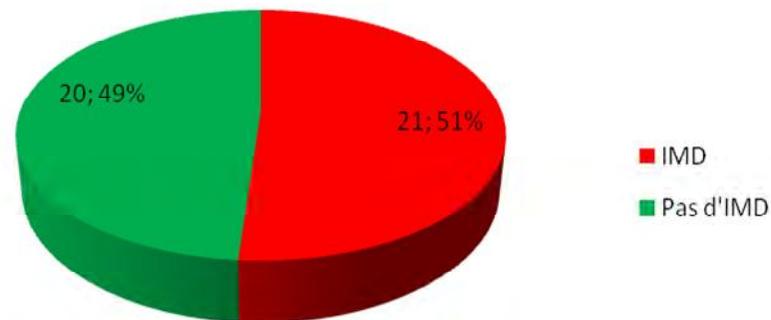
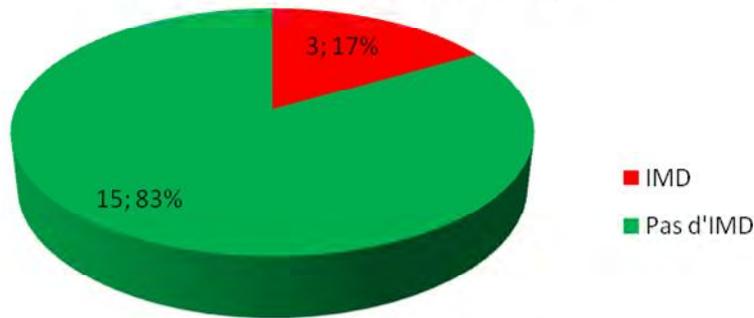


Figure 5 : Répartition des patientes ayant une probabilité prédite intermédiaire selon les différents modèles

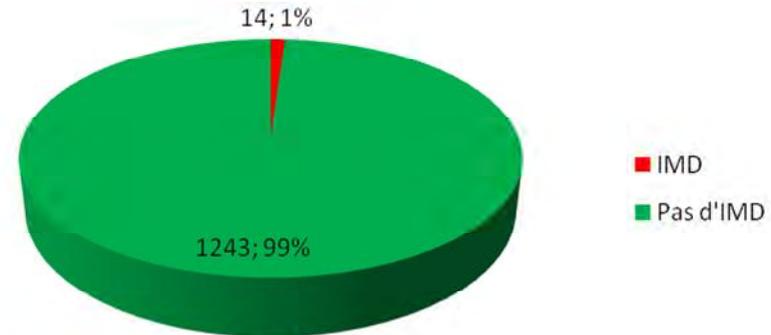
Pour un risque d'IMD intermédiaire (probabilité prédite entre 0.05 et 0.25 pour notre modèle, entre 0.025 et 0.030 pour fullPIERS), notre modèle semble équivalent au modèle de von Dadelszen, avec 7% d'IMD.

Le modèle fullPIERS s'applique avec pls de difficultés à notre population : 51% des patientes présentent une IMD en cas de risque intermédiaire.

Répartition des patientes ayant une probabilité prédite  $\leq 0.05$  (notre modèle, notre série)



Répartition des patientes ayant une probabilité prédite  $\leq 0.025$  (modèle fullPIERS, série fullPIERS)



Répartition des patientes ayant une probabilité prédite  $< 0.025$  (modèle fullPIERS, notre série)

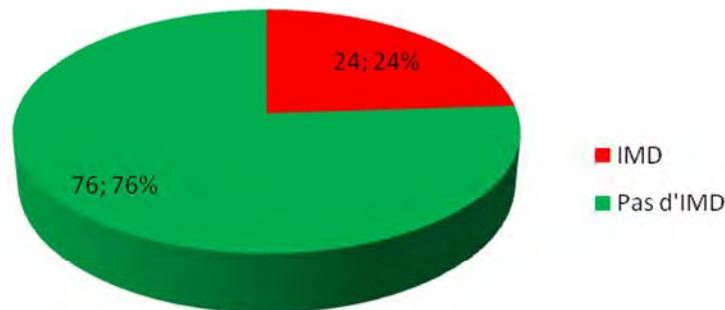
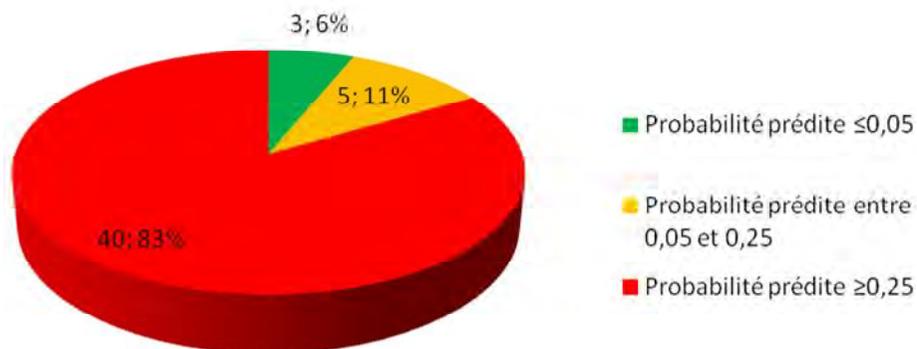


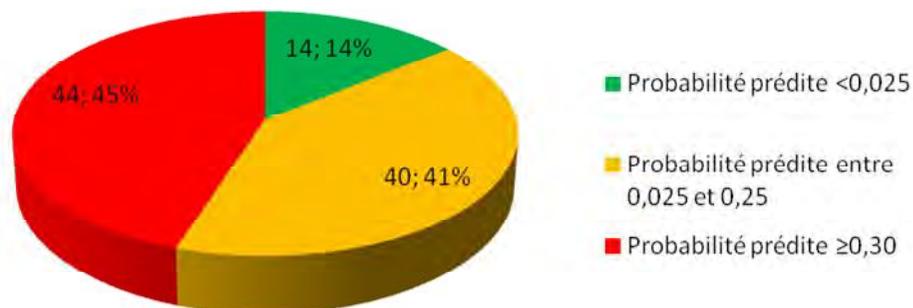
Figure 6: Répartition des patientes ayant une probabilité prédite faible selon les différents modèles

Notre modèle s'avère moins efficace que fullPIERS à classer les patientes en cas de risque faible : 83% des patientes ne présentent pas d'IMD (notre modèle, notre série) contre 99% (modèle fullPIERS, série fullPIERS). Il est cependant plus efficace que le modèle fullPIERS appliqué à notre série avec une absence d'IMD dans 76% des patientes qui ne présentent pas d'IMD dans ce cas.

Répartition des patientes du groupe IMD selon notre modèle (notre série)



Répartition des patientes du groupe IMD selon le modèle fullPIERS (série fullPIERS)



Répartition des patientes du groupe IMD selon le modèle fullPIERS (notre série)

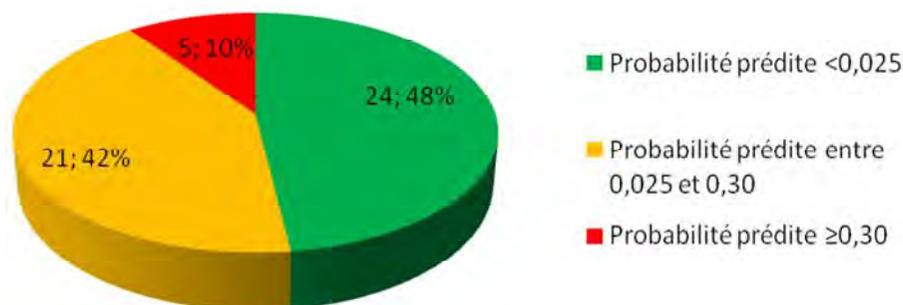
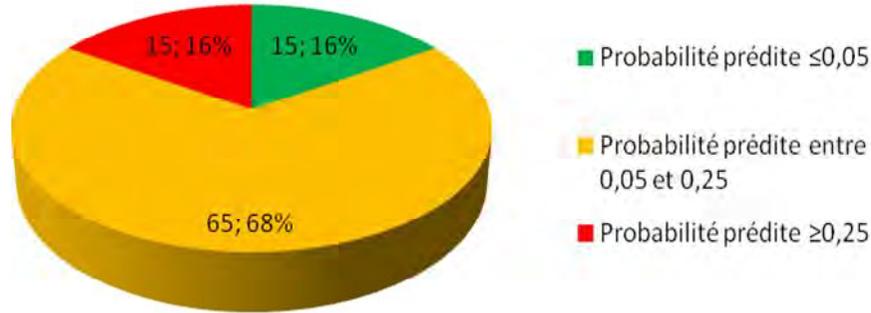


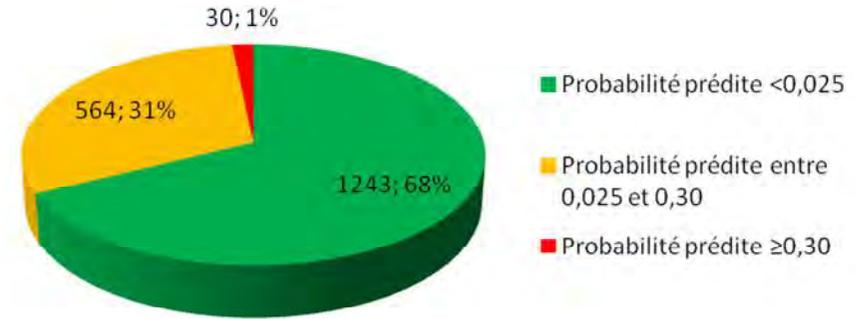
Figure 7 : Répartition des patientes du groupe IMD selon les probabilités prédites des différents modèles

Notre modèle s'avère plus efficace que le modèle fullPIERS pour classer les patientes qui présentent une IMD : 83% des patientes sont classées à risque (probabilité prédite  $\geq 0.25$ ) avec notre modèle dans notre série, contre 45% (probabilité prédite  $\geq 0.30$ ) avec le modèle fullPIERS (série fullPIERS). Seulement 10% des patientes sont correctement classées à risque lorsque l'on applique le modèle fullPIERS à notre population.

Répartition des patientes du groupe absence d'IMD selon notre modèle (notre série)



Répartition des patientes du groupe absence d'IMD selon le modèle fullPIERS (série fullPIERS)



Répartition des patientes du groupe absence d'IMD selon le modèle fullPIERS (notre série)

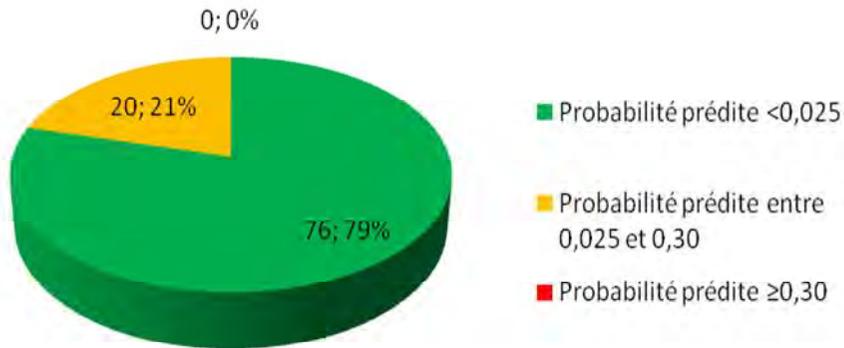


Figure 8: Répartition des patientes du groupe absence d'IMD selon les probabilités prédites des différents modèles

Notre modèle, semble moins efficace que le modèle fullPIERS pour classer les patientes qui ne présenteront pas d'IMD, avec 68% des patientes classées à risque intermédiaire (probabilité prédite entre 0.05 et 0.25, notre population) contre 68% classées à faible risque pour le modèle fullPIERS (probabilité prédite  $< 0,025$ , série fullPIERS), et 79% pour le modèle fullPIERS appliqué à notre série (probabilité prédite  $< 0,025$ ).

#### **d) Utilité de notre modèle**

##### Qui pourrait utiliser cet outil ?

Comme nous l'avons évoqué, un tel outil ne saurait trouver son utilisation qu'en maternité de type III, voire de type IIB. En effet, nous montrons que l'IMD survient surtout pour des termes inférieurs à 32 SA. Dans le cadre de discussions obstétrico-pédiatriques au sein de réseaux de périnatalité, il pourrait guider l'orientation des patientes vers une maternité de type III.

##### Pour quelles patientes ?

Certes, notre modèle serait applicable à toutes les patientes hospitalisées pour PE, mais toutes n'en tireraient pas un bénéfice. Il semble plus pertinent de réserver cet outil aux patientes dont l'âge gestationnel est inférieur à 36 SA. En effet, jusqu'à ce terme, le devenir obstétrical est basé sur une discussion obstétrico-pédiatrique, liant le devenir de la grossesse au pronostic du fœtus à naître ; notre modèle pourrait constituer un outil à cette réflexion. A contrario, en cas de PE au-delà de ce terme, il est recommandé d'interrompre la grossesse, le pronostic du nouveau-né étant rassurant.

##### Comment interpréter les résultats ?

Il suffit de reprendre les différentes catégories de risque maternel définies sur la base de la probabilité prédite estimée par notre modèle :

**$\geq 0,25$  : Risque d'IMD fort**

**$< 0,25$  et  $> 0,05$  : Risque d'IMD intermédiaire**

**$\leq 0,05$  : Risque d'IMD faible**

##### Quel impact du modèle prédictif sur la prise en charge des patientes ?

Il s'agit là de garder son sens clinique, et même si la césarienne semble inévitable, à plus ou moins court terme, ne pas céder à la pression d'un tel outil de diagnostic. Quand bien même nous avons montré qu'il n'y avait pas de différence en terme de mortalité néonatale et à 6 semaines, notre série n'a pas traité des conséquences neurologiques à long terme chez l'enfant à naître. Une poursuite de la grossesse doit être envisagée tant que la situation clinique et para clinique le permet au niveau maternel et fœtal. Un score de prédiction élevé devrait permettre de sélectionner les patientes à haut risque d'évolution défavorable et de mettre en place une surveillance materno-fœtale adaptée au risque individuel. L'information des patientes à haut risque pourrait être ciblée, évoquant la possibilité d'un arrêt de la grossesse à court terme en fonction de l'ensemble du tableau clinico-biologique. Notre modèle n'est donc pas un outil décisionnel, mais plutôt d'aide à la décision et à l'information des patientes.

Notre modèle final semble satisfaisant sur notre population avec un C-statistic fort, ainsi qu'une bonne capacité à identifier les vrais positifs avec peu de faux positifs. Une validation externe de notre modèle est nécessaire avant de pouvoir l'utiliser en pratique

courante. Une fois la validation externe de notre modèle établie, un outil informatique pourrait être mis en place afin d'en faciliter l'utilisation. Les résultats des tests pourraient alors figurer dans le dossier médical, de façon rapidement visible, afin que les différents intervenants de santé sachent s'il existe un risque d'IMD majoré.

#### e) Pour aller plus loin

##### Les enjeux au niveau maternel

L'enjeu principal au niveau maternel est d'**éviter la survenue d'une issue défavorable** avec les complications que nous avons énumérées. Pour rappel, l'HTAG et ses complications correspondent en 2013 à la 3<sup>e</sup> cause de mortalité maternelle !

Sauf cas exceptionnel, la voie d'accouchement préférentielle sera la césarienne. Le second enjeu est donc d'**éviter la morbi-mortalité d'une césarienne réalisée en urgence** par rapport à la césarienne programmée.

En effet une césarienne, en urgence expose à un risque anesthésique, chirurgical et foetal :

- Risque anesthésique :

Il s'agit principalement du risque d'intubation difficile.

Si l'anesthésie locorégionale est à privilégier dans le cas de la césarienne en urgence, la PE et ses complications nécessitent souvent une anesthésie générale. En effet, l'éclampsie avec le risque de crise convulsive au moment du geste anesthésique est généralement une contre-indication à la rachianesthésie, tout comme le HELLP syndrome sévère avec un taux de plaquettes  $< 50\,000/\text{mm}^3$  (risque d'hématome péri médullaire). Le geste peut par ailleurs être rendu délicat par la présence d'un syndrome œdémateux important classiquement retrouvé en cas de PE. L'anesthésie générale avec intubation oro-trachéale est donc souvent nécessaire en cas de PE sévère.

On retrouve plus fréquemment des critères d'intubation difficile durant la grossesse, car il existe des modifications physiologiques des voies aérodigestives supérieures, surtout lors d'une prise de poids conséquente. L'incidence de l'intubation difficile est 10 fois plus importante dans la population obstétricale que dans la population générale (107). Boutonnet et al. , en 2011 (108), dans leur revue de la littérature, font état d'une incidence de l'intubation difficile en population obstétricale à 1 pour 30, et de l'intubation impossible à 1 pour 280, soit 8 fois plus que dans la population générale ! Ils rappellent par ailleurs que la classe de Mallampati évolue vers l'aggravation au cours de la grossesse et à l'accouchement.

La réanimation médicale, en cas de PE sévère, peut s'avérer plus délicate en cours de césarienne : OAP, CIVD, troubles de l'équilibre acido-basique... Les traitements instaurés peuvent eux aussi contribuer aux difficultés de réanimation avec par exemple, le sulfate de magnésium qui, en cas de surdosage, peut entraîner une dépression respiratoire (109).

Tous ces éléments doivent donc inciter à la plus grande vigilance en cas de césarienne en urgence lors d'une PE sévère.

- Risque chirurgical :

En cas de césarienne en urgence, on observe une morbidité maternelle majorée.

*Complications infectieuses post opératoires :*

Elles sont plus fréquentes (110) (exemple : abcès de paroi), car les règles d'asepsie classique sont, dans ce cas, plus difficiles à respecter : simple friction hydro-alcoolique des mains au lieu du lavage chirurgical, détersion rapide de la zone opératoire au lieu de la procédure standard.

*Risque de plaie vésicale et urétérale :*

Il est majoré en cas de césarienne en urgence. En 2004, Yossepowitch, dans son étude sur les plaies vésicales pour intervention obstétricale, rapporte un taux de 69% de plaie vésicale en cas de césarienne en urgence (111). Ce risque est majoré en cas d'antécédent de césarienne (112).

*Risque de plaie digestive :*

Il est également majoré, surtout en cas d'antécédent de césarienne (113).

*Risque hémorragique :*

Le risque de saignement per-opératoire et d'hémorragie de la délivrance est majeur, surtout en cas de thrombopénie sévère, d'HRP ou de troubles de la coagulation déjà installés (CIVD). Le recours à des techniques chirurgicales conservatrices ou non conservatrices peut s'avérer nécessaire en parallèle à la réanimation médicale anesthésique.

- Risque foetal

Même s'il est faible, le risque principal de la césarienne en urgence est la plaie foetale. Dans sa revue de la littérature en 2009 (114), Chauvin rapporte une incidence variant de 0,73 à 3,12 %. Ces plaies sont en général superficielles et ne nécessitent pas de traitement chirurgical (scalp, face, fesse). Elles peuvent être parfois plus sévères avec des lésions cutanées, musculaires, osseuses ou nerveuses. De rares cas d'amputation et de décès foetal ont été décrits (115,116). Il existe, de plus, chez les mères séropositives pour le VIH, le VHB ou le VHC, un risque accru de transmission materno-foetale.

### Les enjeux au niveau foetal

- Pour une utilisation plus large du sulfate de magnésium

Nous avons été surpris du faible taux d'utilisation du sulfate de magnésium dans notre étude (30% dans le groupe IMD). Ce taux faible s'explique par le fait que nous n'utilisons le sulfate de magnésium que pour le traitement préventif de la crise d'éclampsie et de sa récurrence. Il devrait toutefois être utilisé aussi souvent que possible dans ces situations à risque d'accouchement prématuré à court terme en tant que neuroprotecteur foetal comme le

recommandent Doyle et al. en 2009, dans une revue de la littérature (117). L'utilisation du MgSO<sub>4</sub> y était associée à une réduction du risque d'infirmité motrice cérébrale chez les nouveau-nés (RR : 0,68 ; IC à 95 % 0,54 à 0,87; pour 5 essais et 6145 nouveau-nés) ainsi qu'à une baisse significative du taux de troubles moteurs importants (RR = 0,61 ; IC à 95 % 0,44 à 0,85 ; pour 4 essais et 5980 nouveau-nés).

- Naissance avant 24 SA

Les données de l'étude EPIPAGE retrouvent un taux de naissance vivante pour des termes <24 SA à 0% (118). D'autres équipes (119) avec des choix de réanimation plus précoces obtiennent des taux de survie positifs pour des termes plus précoces, parfois dès 22 SA (avec toutefois une morbidité neurologique et respiratoire non négligeable pour les enfants survivants). A Toulouse, une prise en charge palliative est généralement discutée, en cas de naissance <24 SA et de poids <500g, s'appuyant sur des taux de survie et de survie sans complication minimales pour des termes si précoces. Il s'agit de notre « limite de viabilité », en deçà de laquelle un acharnement thérapeutique serait déraisonnable. Une décision d'interrompre la grossesse à ce terme doit donc être longuement discutée au sein de l'équipe obstétrico-pédiatrique et avec la famille pour envisager ensemble l'issue de la grossesse, de la façon la plus sereine possible.

- Naissance entre 24 et 28 SA

A ces termes, et sauf cas exceptionnel, une prise en charge avec réanimation néonatale est mise en œuvre. Toujours selon les données de l'étude EPIPAGE, le pourcentage des naissances vivantes est de 71 % à 27 SA, 50 % à 25 SA, 31 % à 24 SA.

A court terme, ces enfants présenteront plus de complications néonatales respiratoires (maladie des membranes hyalines), cérébrales (hémorragies périventriculaires, leucomalacie périventriculaire) et vasculaires (persistance du canal artériel).

A moyen terme, on retrouve également plus de dysplasie broncho-pulmonaire (118)(120).

A 5 ans, le taux de paralysie cérébrale retrouvé à 24, 25 et 26 SA est de 18% contre 9% chez des enfants nés à terme. L'étude du développement cognitif par le test de Kaufman Assessment Battery for Children retrouve des valeurs plus basses en cas de naissance avant 28 SA : 40% des enfants ont un score <85/100 et 18% un score <70/100, contre respectivement 15% et 3% en cas de naissance à terme. Les déficits neurologiques sont donc 3 à 6 fois plus importants en cas de naissance <28 SA.

A 5 ans également, 20.9% des enfants nés <28 SA ont présenté au moins 1 crise d'asthme au cours des 12 derniers mois contre 8.8% des enfants nés à terme. Les épisodes de toux chronique sont également plus fréquents avec 11.2% (<28 SA) contre 6.7% (enfants nés à terme).

L'information pédiatrique aux parents est primordiale à ces termes, car, même si la survie s'améliore avec l'âge gestationnel, les séquelles neurologiques, respiratoires et le handicap cognitif restent plus fréquents en cas d'accouchement <28SA.

- Naissance entre 28 et 32 SA

Bien que de meilleur pronostic, la mortalité ainsi que la morbidité restent encore élevées dans cette population. Encore une fois grâce aux données de l'étude EPIPAGE (121), nous savons que la survie néonatale et périnatale varie de 78% à 28 SA, à 97% à 32 SA.

Le taux d'infections néonatales précoces varie de 7% entre 29 et 30 SA contre 5% entre 31 et 32 SA (122). Concernant le taux d'infections néonatales tardives, il varie de 33 à 17%. Le risque de paralysie cérébrale diminue également avec l'âge gestationnel (123) : 13% à 28 SA contre 4% à 32 SA. Le taux de déficience visuelle reste stable avec l'âge gestationnel : 2% à 28 SA comme à 32 SA. Le taux de déficience auditive est compris entre 1% (28 SA) et <1% (32 SA). Concernant le handicap cognitif à 5 ans, l'incidence d'un score MPC (mental processing composite) <85 devient plus faible avec l'âge gestationnel avancé : 37% à 28 SA contre 26% à 32 SA et 12% à terme. De même, l'incidence d'un score MPC <70 est plus faible avec l'avancée en âge gestationnel : 21% à 28 SA, contre 8% à 32 SA et 3% à terme.

L'ensemble des données concernant le devenir neurologique des nouveau-nés est repris dans le *tableau 19*.

Au niveau respiratoire, à 5 ans, 19.2% des enfants nés entre 28 et 32 SA présentent une crise d'asthme au cours des 12 derniers mois contre 8.8% à terme, et 10.2% une toux chronique, contre 6.7% à terme.

	Cerebral palsy	Visual deficiency*	Hearing deficiency†	MPC	MPC <85‡	MPC <70
<b>Completed weeks' gestation</b>						
24-25§	11/60 (18%)	5/54 (9%)	1/58 (2%)	88.1 (15.8)	21/48 (44%)	6/48 (13%)
26	13/72 (18%)	6/60 (10%)	1/71 (1%)	89.0 (19.6)	21/57 (37%)	12/57 (21%)
27	16/136 (12%)	6/128 (5%)	0/132	91.3 (19.4)	44/118(37%)	22/118 (19%)
28	24/178 (13%)	4/165 (2%)	2/174 (1%)	90.1 (20.8)	55/150(37%)	31/150 (21%)
29	23/189 (12%)	6/178 (3%)	1/185 (1%)	93.9 (18.2)	57/167(34%)	17/167 (10%)
30	18/288 (6%)	2/280 (1%)	1/285 (<1%)	93.9 (19.2)	89/252(35%)	25/252 (10%)
31	33/379 (9%)	8/348 (2%)	1/376 (<1%)	93.0 (18.4)	106/319(33%)	34/319 (11%)
32	21/510 (4%)	9/484 (2%)	1/503 (<1%)	96.8 (19.6)	110/423(26%)	35/423 (8%)
39-40	0/395	1/389 (<1%)	0/388	106.4 (17.8)	37/320 (12%)	11/320 (3%)
<b>Sex¶</b>						
Male	97/935 (10%)	27/868 (3%)	1/915 (<1%)	93.3 (19.4)	260/786(33%)	102/786 (13%)
Female	62/877 (7%)	19/829 (2%)	7/869 (1%)	94.3 (19.1)	243/748(32%)	80/748 (10%)
p value	0.01	0.51	0.03	0.31	0.67	0.14
<b>Type of pregnancy¶¶</b>						
Single	117/1248 (9%)	36/1163 (3%)	6/1226 (1%)	93.7 (19.7)	342/1058(32%)	130/1058 (12%)
Multiple	42/564 (7%)	10/534 (2%)	2/558 (<1%)	93.7 (18.3)	161/476(34%)	52/476 (11%)
p value	0.22	0.10	0.68	0.94	0.53	0.35

Data are n/N (weighted %) or weighted mean (SD). MPC=mental processing composite. \*Less than 3/10 for one or both eyes. †For one or both ears. ‡Percentage with MPC score below 85, including those below 70. §Ten children at 24 weeks. ¶¶In children born very preterm.

**Tableau 19** : Développement neurologique selon l'âge gestationnel, le sexe, et le type de grossesse, selon Béatrice Larroque, Lancet, 2008

### **Une décision partagée**

Si, pour des termes <24 SA ou >30 SA, la décision d'arrêt de la grossesse peut être prise avec une hésitation moindre, entre 24 et 30 SA, une concertation pluridisciplinaire (obstétricien, anesthésiste et pédiatre) doit permettre d'aboutir à la décision de prolonger ou non la grossesse, en évaluant le risque maternel par rapport au bénéfice fœtal. Outre les critères de morbi-mortalité materno-fœtale, il sera nécessaire de prendre en compte d'autres éléments, tels que le contexte global de la grossesse (par exemple : 1<sup>ère</sup> grossesse de la femme de 40 ans après un long parcours d'infertilité). La décision finale reste celle du couple et de la mère, guidée par le discours de l'équipe soignante.

## En conclusion

La PE, ainsi que la pathologie vasculaire placentaire en général, sont des affections fréquentes et potentiellement graves de la grossesse. Elles correspondent encore aujourd'hui à la 3<sup>e</sup> cause de mortalité maternelle en France.

Les données de la littérature concernant la survenue d'une issue maternelle défavorable au moment du diagnostic sont rares, et les résultats discordants.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 10 ans comprenant 150 patientes, dont 50 qui ont présenté une IMD dans les 48 heures suivant l'admission. Nos résultats concernant les facteurs de risque de survenue d'une IMD dans les 48 heures suivant l'admission sont, dans l'ensemble, similaires à ceux de von Dadelszen publiés en 2011. Bien qu'avec des variables différentes du modèle *fullPIERS*, nous avons établi un modèle prédictif qui s'avère fiable pour notre population, avec, pour les patientes à risque fort (probabilité prédite  $\geq 0.25$ ), un taux de 72,7% d'issue maternelle défavorable.

Avant une utilisation en routine, notre modèle nécessite toutefois une validation sur une population externe.

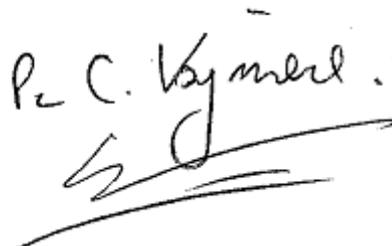
Notre modèle apporte une aide à la prise de décision au cours de la discussion obstétricale, anesthésique et pédiatrique. Il pourrait participer à l'amélioration de nos pratiques, avec, par exemple, pour les patientes à risque, l'utilisation du sulfate de magnésium à visée de neuroprotection fœtale et néonatale. Loin d'être un outil décisionnel, notre modèle pourrait permettre, à terme, une meilleure information des patientes, en particulier en cas de risque d'accouchement très prématuré.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Ranguell

E. SERRANO



Pr C. Kymmel



## Annexes

### 1) Abstract soumis aux 38<sup>e</sup> Journées Nationales du CNGOF (JFROG)

#### **Prédiction d'une issue maternelle défavorable en cas de prééclampsie : facteurs prédictifs et validation d'un modèle prédictif**

P. Zéphir<sup>1</sup>, B. Guyard-Boileau<sup>1</sup>, C. Arnaud<sup>1</sup>, S. Huo Yung Kai<sup>2</sup>, V. Minville<sup>3</sup>, O. Parant<sup>1</sup>, C. Vayssière<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Maternité Paule de Viguier, CHU de Toulouse

<sup>2</sup>Service d'Épidémiologie, CHU de Toulouse

<sup>3</sup>Service d'Anesthésie et de Réanimation, CHU Toulouse

*Introduction* : La prééclampsie est la 3<sup>e</sup> cause de mortalité maternelle. Cette mortalité est évitable dans 43% des cas. Nous avons recherché des facteurs associés à une issue maternelle défavorable (IMD) afin de créer un score prédictif d'IMD en cas de prééclampsie. *Type d'étude* : Une étude cas-témoins a été menée à la maternité Paule de Viguier de Toulouse (type III) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2013. L'IMD comprenait la mortalité maternelle, et les complications sévères de prééclampsie. *Matériel et méthodes* : Les cas étaient l'ensemble des patientes admises pour prééclampsie, présentant une IMD dans les 48 heures suivant le diagnostic. Les témoins correspondaient aux patientes admises pour prééclampsie qui précédaient et suivaient les cas, ne présentant pas d'IMD. Les variables associées à une IMD à 48 heures ont été identifiées à l'aide d'un modèle de régression logistique multivarié. Le modèle de prédiction a été validé de façon interne en créant 500 échantillons aléatoires par bootstrap. Sa performance a été évaluée en utilisant l'aire sous la courbe (AUC) de la caractéristique de fonctionnement du récepteur (ROC). *Résultats* : 150 patientes ont été incluses dont 50 cas. Les variables indépendamment associées à une IMD à 48 heures étaient : l'âge gestationnel à l'inclusion, les taux plasmatiques d'aspartate aminotransférase, de leucocytes et de lactate déshydrogénase. Le modèle s'est révélé fiable pour prédire une IMD, avec une AUC à 0,8862 [IC 95% : 0,8112-0,9612]. Le test d'Hosmer-Lemeshow était non significatif (p=0,279). *Conclusion* : Le modèle a permis d'identifier les patientes présentant une IMD dans les 48h suivant le diagnostic de prééclampsie. A notre connaissance, il s'agit de la première étude du genre en France. Si ce modèle est validé sur une autre population, cet outil pourrait contribuer à une meilleure information des patientes sur leur prise en charge.

## 2) Critères d'interruption de la grossesse en cas d'HTAG ou de PE, selon les recommandations RANZCOG 2008

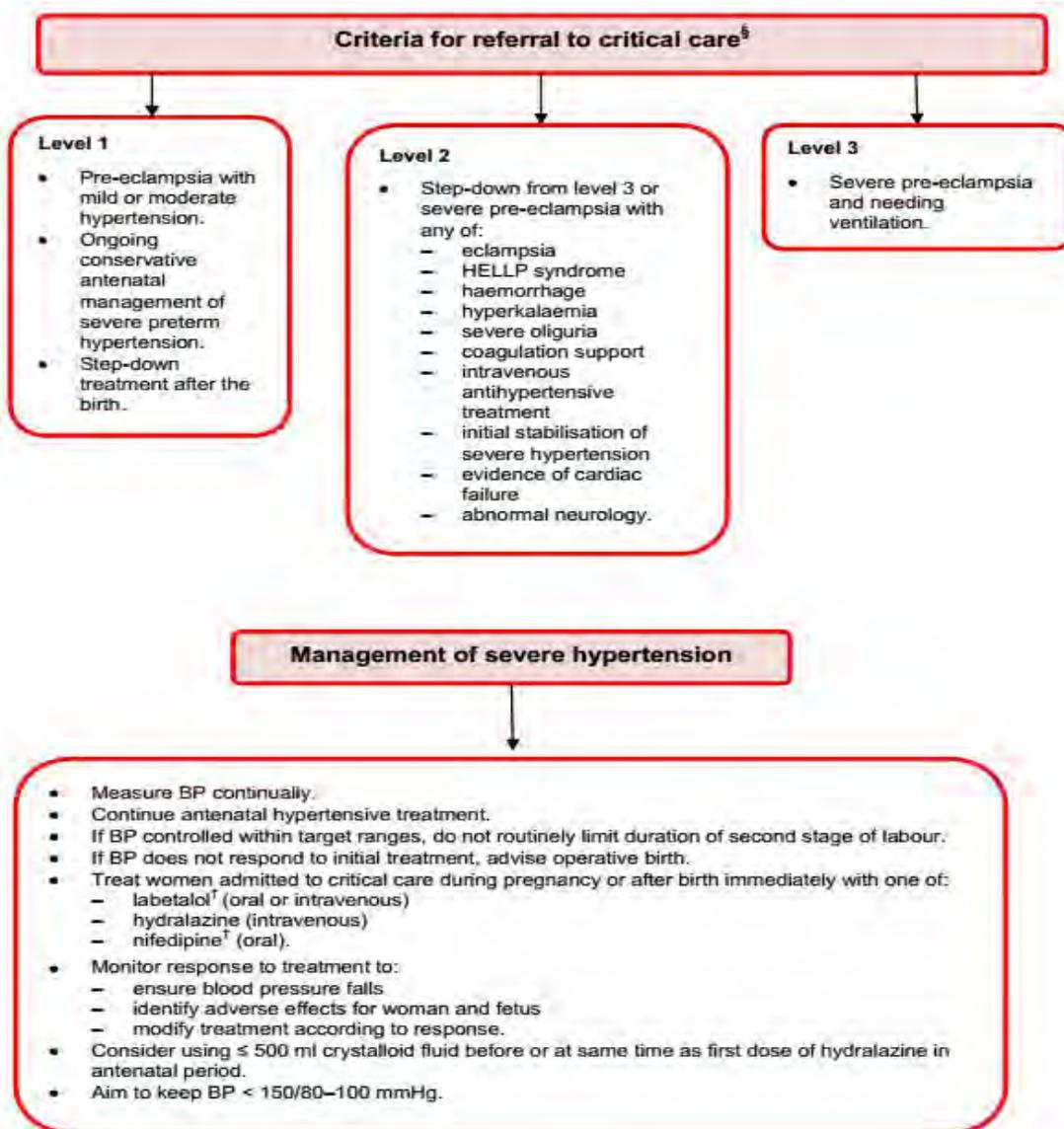
Maternal

Fetal

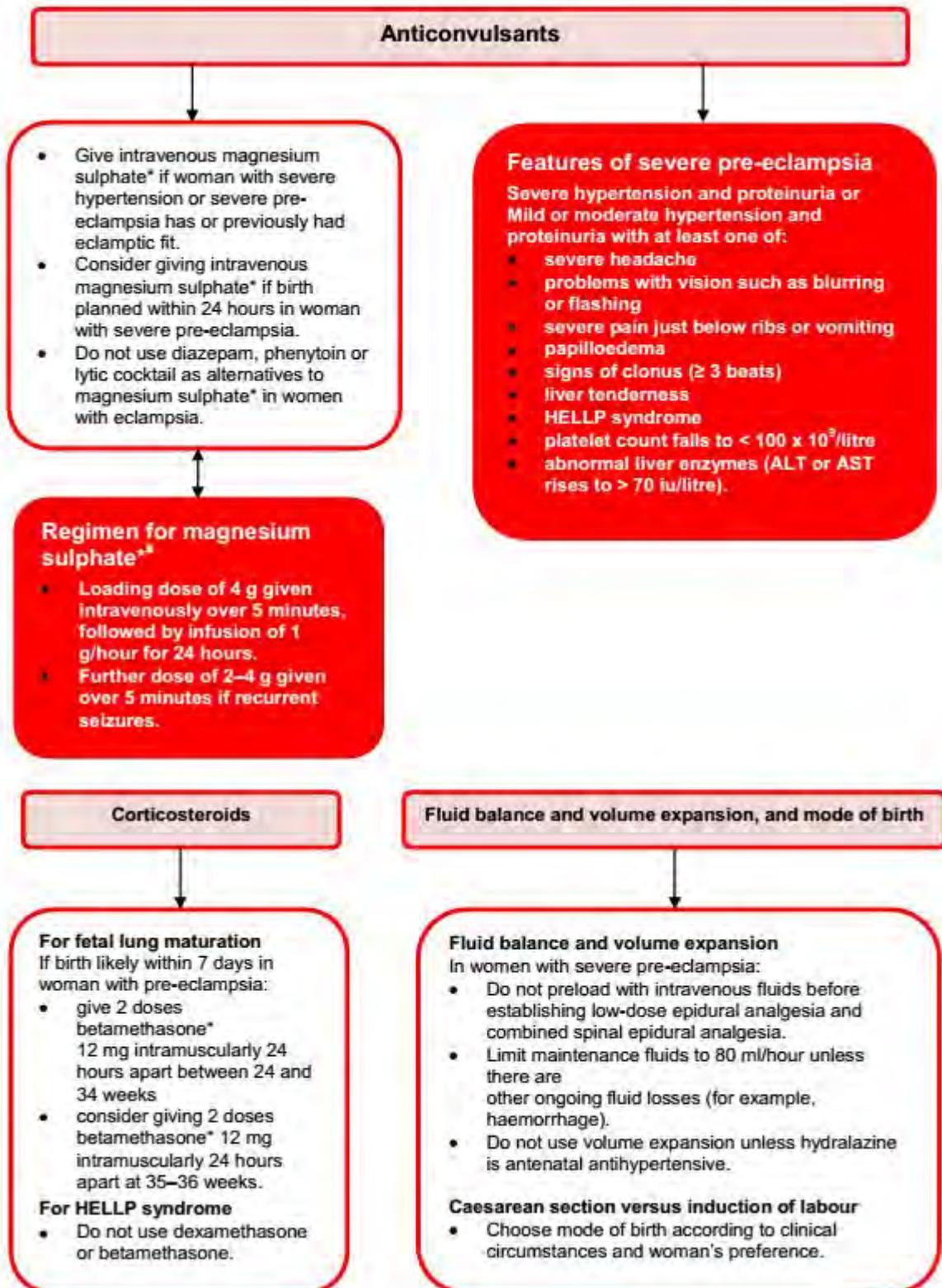
Gestational age  $\geq$  term  
 Inability to control hypertension  
 Deteriorating platelet count  
 Deteriorating liver function  
 Deteriorating renal function  
 Placental abruption  
 Persistent neurological symptoms or eclampsia  
 Persistent epigastric pain, nausea or vomiting with abnormal liver function tests  
 Acute pulmonary oedema

Severe fetal growth restriction  
 Non-reassuring fetal status

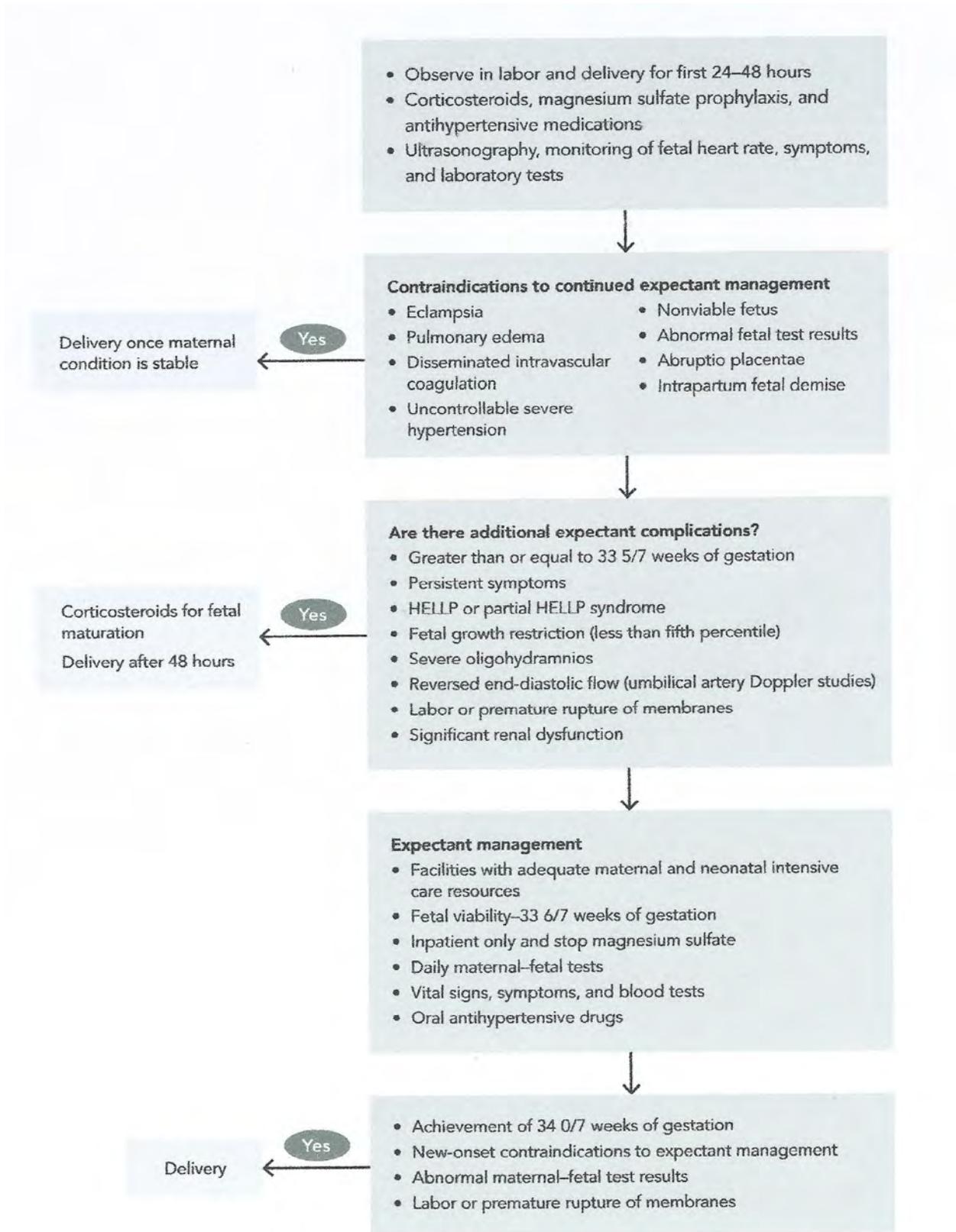
## 3) Recommandations RCOG 2011 pour la prise en charge de l'HTAG sévère, de la PE sévère, de l'éclampsie, en unité de soins intensifs



**Recommandations RCOG 2011 pour la prise en charge de l'HTAG sévère, de la PE sévère, de l'éclampsie, en unité de soins intensifs (suite)**



#### 4) Recommandations ACOG 2013 pour la prise en charge de la PE sévère <34 SA



**FIGURE 5-2. Management of severe preeclampsia at less than 34 weeks of gestation.** ↵  
Abbreviation: HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count.

## 5) Recommandation SOGC 2008 sur les les termes d'arrêt de la grossesse en cas de PE

Recommendations: Management should be based on the understanding that delivery is the only cure for preeclampsia.

1. Obstetric consultation is mandatory in women with severe preeclampsia. (III-B)
2. For women at < 34 weeks' gestation, expectant management of preeclampsia (severe or non-severe) may be considered, but only in perinatal centres capable of caring for very preterm infants. (I-C)
3. For women at 34–36 weeks' gestation with non-severe preeclampsia, there is insufficient evidence to make a recommendation about the benefits or risks of expectant management. (III-I)
4. For women at ≥ 37 weeks' gestation with preeclampsia (severe or non-severe), immediate delivery should be considered. (III-B)

## Références

1. Pottecher T, Luton D, Zupan V, Collet M. Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie. Recommandations formalisées d'experts communes. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2009 Mar;28(3):275–81.
2. Launoy A. Prééclampsie, éclampsie, HELLP syndrome : définitions, éléments de diagnostic et de prise en charge [Internet]. *EM-Consulte*. 2009 [cited 2014 Feb 2]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/226337/preeclampsie-eclampsie-hellp-syndrome-definitions>
3. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Nov;105(11):1177–84.
4. COLLECTIF D'AUTEURS. *la mortalité maternelle en france : bilan et perspectives*. 2006.
5. Saucedo M, Deneux-Tharoux C, Bouvier-Colle M-H. Épidémiologie de la mortalité maternelle en France, 2007–2009. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2013 Nov;42(7):613–27.
6. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991--1999. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 2003 Feb 21;52(2):1–8.
7. OMS | Prévention et traitement de la prééclampsie et de l'éclampsie [Internet]. WHO. [cited 2014 Feb 2]. Available from: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/rhr\\_11\\_30/fr/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/rhr_11_30/fr/index.html)
8. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Nov;155(5):1011–6.
9. Forest J-C, Girouard J, Massé J, Moutquin J-M, Kharfi A, Ness RB, et al. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005 Jun;105(6):1373–80.
10. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003 Apr 19;326(7394):845.
11. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births. *The Lancet*. 2001 Jun;357(9273):2002–6.
12. Pourrat O, Pierre F. Pronostic obstétrical, rénal et vasculaire à long terme dans les suites de la prééclampsie. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2010 mai;29(5):e155–e160.
13. Mostello D, Catlin TK, Roman L, Holcomb WL Jr, Leet T. Preeclampsia in the parous woman: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Aug;187(2):425–9.
14. Lemonnier M, Beucher G, Morello R, Herlicoviez M, Dreyfus M, Benoist G. Avenir obstétrical après une première grossesse compliquée d'une prééclampsie sévère avec accouchement avant 34 SA. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2013 avril;42(2):174–83.
15. Tuffnell DJ, Jankowicz D, Lindow SW, Lyons G, Mason GC, Russell IF, et al. Outcomes of severe pre-eclampsia/eclampsia in Yorkshire 1999/2003. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2005 Jul;112(7):875–80.
16. Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel BJ, Cabrol D, Siba BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between

- 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun;190(6):1590–1595; discussion 1595–1597.
17. Morin M, Arnaud C, Germany L, Vayssiere C. [Preterm birth: evolution 1994 to 2006]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2012 Dec;40(12):746–52.
  18. Salomon LJ, Malan V. Bilan étiologique du retard de croissance intra-utérin (RCIU). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013 décembre;42(8):929–40.
  19. Larroque B, Samain H. Étude Épipage : mortalité des enfants grands prématurés et état d'avancement du suivi. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* [Internet]. Masson; [cited 2014 Feb 9]. p. 2S33–2S41. Available from: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=14082678>
  20. Coantec Y. Particularités du devenir neurologique de nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines, présentant un retard de croissance intra-utérin [Internet]. 2002 [cited 2014 Feb 2]. Available from: [http://www.lesjta.com/article.php?ar\\_id=460](http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=460)
  21. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005 Mar 12;330(7491):565.
  22. Merviel P, Touzart L, Deslandes V, Delmas M, Coicaud M, Gondry J. Facteurs de risque de la prééclampsie en cas de grossesse unique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2008 Sep;37(5):477–82.
  23. Bainbridge SA, Sidle EH, Smith GN. Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: the specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta. *Med Hypotheses.* 2005;64(1):17–27.
  24. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizán JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):1026–35.
  25. Heinonen S, Ryyänen M, Kirkinen P, Saarikoski S. Elevated midtrimester maternal serum hCG in chromosomally normal pregnancies is associated with preeclampsia and velamentous umbilical cord insertion. *Am J Perinatol.* 1996 Oct;13(7):437–41.
  26. Olsen RN, Woelkers D, Dunsmoor-Su R, Lacoursiere DY. Abnormal second-trimester serum analytes are more predictive of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Sep;207(3):228.e1–7.
  27. Saxena AR, Seely EW, Rich-Edwards JW, Wilkins-Haug LE, Karumanchi SA, McElrath TF. First trimester PAPP-A levels correlate with sFlt-1 levels longitudinally in pregnant women with and without preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:85.
  28. Papageorghiou AT, Yu CKH, Nicolaidis KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004 Jun;18(3):383–96.
  29. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la prééclampsie. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2008 février;37(1):16–23.
  30. Organization WH. OMS prévention et traitement de la prééclampsie et de l'éclampsie : résumé des recommandations [Internet]. 2011 [cited 2014 Feb 9]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/70750>
  31. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Jan 15;142(2):159–67.
  32. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Feb;162(2):311–6.
  33. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme

- levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Jun;180(6 Pt 1):1373–84.
34. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Oct;169(4):1000–6.
  35. Barton JR, Sibai BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jun;174(6):1820–1825; discussion 1825–1827.
  36. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Aug;183(2):444–8.
  37. Chames MC, Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Sibai BM. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at < or = 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jun;188(6):1504–1507; discussion 1507–1508.
  38. Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, Bombrys A, Khabbaz M, How H, et al. Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Oct;201(4):385.e1–5.
  39. Miranda ML, Vallejo-Vaz AJ, Cerrillo L, Marengo ML, Villar J, Stiefel P. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): Clinical characteristics and maternal–fetal outcome in 172 patients. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health.* 2011 avril;1(2):164–9.
  40. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009 Feb 26;9(1):8.
  41. Kändler C, Kevekordes B, Zenker M, Kandler M, Beinder E, Lang N, et al. Prognosis of children born to mothers with HELLP-syndrome. *J Perinat Med.* 1998;26(6):486–90.
  42. Singhal N, Amin HJ, Pollard JK, Tough SC, Johnston DW, Clark DJ, et al. Maternal haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: perinatal and neurodevelopmental neonatal outcomes for infants weighing less than 1250 g. *J Paediatr Child Health.* 2004 Mar;40(3):121–6.
  43. Beucher G, Simonet T, Dreyfus M. Prise en charge du HELLP syndrome. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2008 Dec;36(12):1175–90.
  44. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Dec;167(6):1538–43.
  45. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Dec;59(12):838–45.
  46. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 May;192(5):1416–9.
  47. Usta IM, Barton JR, Amon EA, Gonzalez A, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy: an experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Nov;171(5):1342–7.
  48. Moake JL. Thrombotic Microangiopathies. *N Engl J Med.* 2002;347(8):589–600.
  49. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2007 Apr;109(4):956–66.
  50. Proia A, Paesano R, Torcia F, Annino L, Capria S, Ferrari A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: a case report and a review of the literature. *Ann Hematol.* 2002 Apr 1;81(4):210–4.

51. George JN. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2006;354(18):1927–35.
52. Pourrat O, Dorey M, Hauteclocque A, Ragot S, Dreyfus M, Deruelle P, et al. Les corticoïdes réduisent-ils la chute des plaquettes compliquant la prééclampsie ? Résultats de l'étude PRETTY. *Rev Médecine Interne*. 2013 décembre;34, Supplement 2:A54–A55.
53. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD008148.
54. HAS. Femmes enceintes ayant une complication au cours de leur grossesse - transferts en urgence entre les établissements de santé [Internet]. 2012. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/09r26\\_argu\\_transfert\\_en\\_urgence.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/09r26_argu_transfert_en_urgence.pdf)
55. Ducarme G, Herrnberger S, Pharisien I, Carbillon L, Uzan M. Éclampsie : étude rétrospective de 16 cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2009 Jan;37(1):11–7.
56. Knight M, UKOSS. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2007 Sep;114(9):1072–8.
57. Zwart JJ, Richters A, Ory F, de Vries JIP, Bloemenkamp KWM, van Roosmalen J. Eclampsia in the Netherlands. *Obstet Gynecol*. 2008 Oct;112(4):820–7.
58. Ekholm E, Salmi MM, Erkkola R. Eclampsia in Finland in 1990-1994. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999 Nov;78(10):877–82.
59. Andersgaard AB, Herbst A, Johansen M, Ivarsson A, Ingemarsson I, Langhoff-Roos J, et al. Eclampsia in Scandinavia: incidence, substandard care, and potentially preventable cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(8):929–36.
60. Collange O, Launoy A, Kopf-Pottecher A, Dietemann J-L, Pottecher T. Éclampsie. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2010 avril;29(4):e75–e82.
61. Ade-Ojo IP, Loto OM. Outcome of eclampsia at the Obafemi Awolowo University Teaching Hospital Complex, Ile-Ife. *Niger J Clin Pract*. 2008 Sep;11(3):279–84.
62. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992 Jul;99(7):547–53.
63. Urassa DP, Carlstedt A, Nyström L, Massawe SN, Lindmark G. Eclampsia in Dar es Salaam, Tanzania -- incidence, outcome, and the role of antenatal care. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(5):571–8.
64. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Feb;182(2):307–12.
65. Turck M, Carles G, El Guindi W, Helou G, Alassas N, Dreyfus M. Soixante-neuf éclampsies consécutives : signes annonciateurs et circonstances de survenue. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2011 Jun;40(4):340–7.
66. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):246–54.
67. Dunn R, Lee W, Cotton DB. Evaluation by computerized axial tomography of eclamptic women with seizures refractory to magnesium sulfate therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Aug;155(2):267–8.
68. Friese S, Fetter M, Küker W. Extensive brainstem edema in eclampsia: diffusion-weighted MRI may indicate a favorable prognosis. *J Neurol*. 2000 Jun 1;247(6):465–6.

69. Ducreux D, Oppenheim C, Vandamme X, Dormont D, Samson Y, Rancurel G, et al. Diffusion-weighted imaging patterns of brain damage associated with cerebral venous thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Feb;22(2):261–8.
70. Araqi-Houssaini A, Salmi S, Moussaid I, Guennoun MA, Elyoussoufi S, Miguil M, et al. Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible et éclampsie : étude descriptive de 13 cas au Maroc. *Rev Neurol (Paris)*. 2011 Nov;167(11):812–9.
71. Witlin A, Sibai B. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*. 1998 Nov;92(5):883–9.
72. Theeclampsiatribalcollaborative. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial\*1. *The Lancet* [Internet]. 1995 Jun 10 [cited 2014 Feb 16];345(8963). Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(95\)91034-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(95)91034-4/abstract)
73. Begum MR, Begum A, Quadir E. Loading dose versus standard regime of magnesium sulfate in the management of eclampsia: a randomized trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2002 Jun;28(3):154–9.
74. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):402–10.
75. Poggi SH, Ghidini A. Short delay of delivery to allow corticosteroid administration in a case of preterm antepartum eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003 May;101(5 Pt 2):1075–8.
76. Uzan M, Haddad B, Uzan S. Hématome rétroplacentaire [Internet]. *EM-Consulte*. 1995 [cited 2014 Feb 19]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/7960/hematome-retroplacentaire>
77. Bohec C, Collet M. Hématome rétroplacentaire. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2010 mai;29(5):e115–e119.
78. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Sep;171(3):818–22.
79. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol*. 2006 Oct;108(4):1005–16.
80. Sher G, Statland BE. Abruption placentae with coagulopathy: a rational basis for management. *Clin Obstet Gynecol*. 1985 Mar;28(1):15–23.
81. Boisramé T, Sananès N, Fritz G, Boudier E, Viville B, Aissi G, et al. Hématome rétroplacentaire. Diagnostic, prise en charge et pronostic materno-fœtal : étude rétrospective de 100 cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2014 février;42(2):78–83.
82. Emery CL, Morway LF, Chung-Park M, Wyatt-Ashmead J, Sawady J, Beddow TD. The Kleihauer-Betke test. Clinical utility, indication, and correlation in patients with placental abruption and cocaine use. *Arch Pathol Lab Med*. 1995 Nov;119(11):1032–7.
83. Ducloy-Bouthors A-S. Hémostase et prééclampsie. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2010 mai;29(5):e121–e134.
84. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental Abruption and Perinatal Mortality in the United States. *Am J Epidemiol*. 2001 Feb 15;153(4):332–7.
85. Sholl JS. Abruption placentae: clinical management in nonacute cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Jan;156(1):40–51.
86. Kayani SI, Walkinshaw SA, Preston C. Pregnancy outcome in severe placental abruption. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2003 Jul;110(7):679–83.
87. Moulin B, Hertig A, Rondeau E. Rein et prééclampsie. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2010 avril;29(4):e83–e90.
88. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Aug;163(2):453–9.

89. Sciscione AC, Ivester T, Largoza M, Manley J, Shlossman P, Colmorgen GHC. Acute pulmonary edema in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003 Mar;101(3):511–5.
90. Brichant J-F, Brichant G, Dewandre P-Y, Foidart J-M. Manifestations hémodynamiques et respiratoires de la prééclampsie. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2010 avril;29(4):e91–e95.
91. Mion G. Eléments indispensables de statistiques médicales : Opus 5 - Analyses multivariées - régression multiple – régression logistique - ACP [Internet]. georgesmion.com. 2010 [cited 2014 Feb 23]. Available from: <http://georgesmion.com/files/Stat%20opus%205.pdf>
92. Aminot I. Régression logistique : intérêt dans l'analyse de données relatives aux pratiques médicales [Internet]. [cited 2014 Jul 19]. Available from: <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Cnamts/Rmam/2002/2/137.pdf>
93. Radvin. Welcome to Adjuvant! Online [Internet]. Adjuvant! Online. [cited 2014 Jul 19]. Available from: <https://www.adjuvantonline.com/index.jsp>
94. Coutan C. Intérêt des prédicteurs clinicopathologiques dans le cancer du sein [Internet]. CNGOF. [cited 2014 Jul 19]. Available from: [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2009\\_GM\\_411\\_coutant.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2009_GM_411_coutant.pdf)
95. Allouche M, Huissoud C, Guyard-Boileau B, Rouzier R, Parant O. Development and validation of nomograms for predicting preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;204(3):242.e1–8.
96. Allouche M. Probability of Preterm Delivery After in Utero Transfer [Internet]. [cited 2014 Jul 19]. Available from: <http://www.perinatology.com/calculators/TRANSFER.htm>
97. Vassallo S, Khan AN, Howland MA. Use of the Rumack-Matthew nomogram in cases of extended-release acetaminophen toxicity. *Ann Intern Med*. 1996 Dec 1;125(11):940.
98. Barranger E, Salmon R. Quelle est la place des nomogrammes en pratique clinique dans la prise en charge des cancers du sein ? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2014 Mar;42(3):137–8.
99. Nisell H, Palm K, Wolff K. Prediction of maternal and fetal complications in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Jan;79(1):19–23.
100. Ganzevoort W, Rep A, de Vries JIP, 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 Aug;195(2):495–503.
101. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté A-M, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011 Jan 15;377(9761):219–27.
102. PIERS Website [Internet]. [cited 2014 Jul 14]. Available from: <https://piers.cfri.ca/PIERSCalculatorH.aspx>
103. Payne B, Hodgson S, Hutcheon JA, Joseph KS, Li J, Lee T, et al. Performance of the fullPIERS model in predicting adverse maternal outcomes in pre-eclampsia using patient data from the PIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk) cohort, collected on admission. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2013 Jan;120(1):113–8.
104. Fauvel J-P, Laville M. Protéinurie. *Néphrologie Thérapeutique*. 2006 Feb;2(1):32–40.
105. Fetal Biometry Calculator II [Internet]. [cited 2014 Jul 14]. Available from: <http://www.perinatology.com/calculators/exbiometry.htm>
106. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. 2005 Sep;51(9):1577–86.

107. Rousset J, Bataille A. Intubation difficile en obstétrique. *Prat En Anesth Réanimation*. 2013 Oct;17(5):253–9.
108. Boutonnet M, Faitot V, Keïta H. Gestion des voies aériennes en obstétrique. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2011 Sep;30(9):651–64.
109. Kayem G, Mandelbrot L, Haddad B. Utilisation du sulfate de magnésium en obstétrique. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2012 Oct;40(10):605–13.
110. Bloc F, Dupuis O, Massardier J, Gaucherand P, Doret M. Abuse-t-on des césariennes en extrême urgence ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2010 Apr;39(2):133–8.
111. Yossepowitch O, Baniel J, Livne PM. Urological injuries during cesarean section: intraoperative diagnosis and management. *J Urol*. 2004 Jul;172(1):196–9.
112. Soma Bandyopadhyay MP. Bladder Injury during Cesarean Section. *J Gen Pract [Internet]*. 2013 [cited 2014 Aug 30];01(04). Available from: <http://esciencecentral.org/journals/bladder-injury-during-cesarean-section-2329-9126.1000125.php?aid=19886>
113. Beucher G, Dolley P, Lévy-Thissier S, Florian A, Dreyfus M. Bénéfices et risques maternels de la tentative de voie basse comparée à la césarienne programmée en cas d'antécédent de césarienne. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2012 Dec;41(8):708–26.
114. Chauvin C, Raynal P, Soltane S, Panel P. Plaies fœtales en cours de césarienne : fréquence, facteurs de risque et prévention. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2009 avril;37(4):321–4.
115. Aburezq H, Chakrabarty KH, Zuker RM. Iatrogenic fetal injury. *Obstet Gynecol*. 2005 Nov;106(5 Pt 2):1172–4.
116. Durham JH, Sekula-Perlman A, Callery RT. Iatrogenic brain injury during emergency cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998 Feb;77(2):238–9.
117. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cited 2014 Aug 24]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004661.pub3/abstract>
118. Moriette G, Rameix S, Azria E, Fournié A, Andrini P, Caeymaex L, et al. Naissances très prématurées : dilemmes et propositions de prise en charge. Première partie : pronostic des naissances avant 28 semaines, identification d'une zone « grise ». *Arch Pédiatrie*. 2010 May;17(5):518–26.
119. Herber-Jonat S, Schulze A, Kribs A, Roth B, Lindner W, Pohlandt F. Survival and major neonatal complications in infants born between 22 0/7 and 24 6/7 weeks of gestation (1999-2003). *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Jul;195(1):16–22.
120. Renard M-E, Truffert P. Pronostic respiratoire clinique à 5 ans du grand prématuré. Cohorte EPIPAGE. *Arch Pédiatrie*. 2008 Jun;15(5):592–4.
121. Larroque B, Samain H, Groupe Epipage. [Epipage study: mortality of very premature infants and state of progress at follow up]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2001 Oct;30(6 Suppl):S33–41.
122. Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, Marret S, Vieux R, Aujard Y, et al. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants. *Pediatrics*. 2013 Aug;132(2):e372–380.
123. Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33

weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):813–20.

---

**PREDICTION D'UNE ISSUE MATERNELLE DEFAVORABLE DANS  
LES 48 HEURES SUIVANT LE DIAGNOSTIC DE PREECLAMPSIE :  
Construction d'un modèle prédictif et d'un nomogramme,  
Évaluation du modèle fullPIERS**

---

**RESUME EN FRANÇAIS :**

La prééclampsie est une pathologie obstétricale dont l'incidence varie entre 0,5 et 3% des grossesses en France. Elle est en 2013 la 3<sup>e</sup> cause de mortalité maternelle. Cette mortalité est pourtant évitable dans 43% des cas. Les données de la littérature concernant le risque de survenue d'une issue maternelle défavorable (IMD) sont peu nombreuses avec des résultats discordants. Seul le modèle fullPIERS en 2011 a permis d'évaluer le risque d'une IMD dans les 48h suivant le diagnostic de prééclampsie. Nous avons réalisé à la maternité Paule de Viguier du Centre Hospitalier universitaire de Toulouse une étude rétrospective entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2013 pour identifier des facteurs de risque d'IMD dans les 48h suivant le diagnostic de prééclampsie et créer un modèle prédictif du risque d'IMD à 48h. 150 patientes ont été incluses dont 50 cas. Les variables indépendamment associées à une IMD à 48 heures étaient : l'âge gestationnel à l'inclusion, les taux plasmatiques d'aspartate aminotransférase, de leucocytes et de lactate déshydrogénase. Le modèle s'est révélé fiable pour prédire une IMD, avec une AUC à 0,8862 [IC 95% : 0,8112-0,9612]. Le test d'Hosmer-Lemeshow était non significatif ( $p=0,279$ ). Le modèle a permis d'identifier les patientes présentant une IMD dans les 48h suivant le diagnostic de prééclampsie. A notre connaissance, il s'agit de la première étude du genre en France. Si ce modèle est validé sur une autre population, cet outil pourrait contribuer à une meilleure information des patientes sur leur prise en charge.

---

**TITRE EN ANGLAIS : PREDICTION OF ADVERSE MATERNAL OUTCOME IN  
THE NEXT 48 HOURS OF PREECLAMPSIA DIAGNOSIS:  
CONSTRUCTION OF A PREDICTIVE MODEL AND NOMOGRAM, EVALUATION  
OF THE fullPIERS MODEL**

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique**

---

**MOTS-CLES : prééclampsie, modèle prédictif, nomogramme, issue défavorable,  
fullPIERS**

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073  
Toulouse Cedex 7

---

Directeur de thèse : Docteur Béatrice GUYARD BOILEAU