

# UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

\*\*\*\*\*

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTOLOGIE

\*\*\*\*\*



Année 2017

N° 272

**LA PREECLAMPSIE SEVERE ET L'ECLAMPSIE A  
L'HOPITAL REGIONAL DE KAOLACK :  
SIGNES CLINIQUES, PARACLINIQUES  
(ELECTROCARDIOGRAMME, BIOLOGIE ET IMAGERIE)  
ET PRISE EN CHARGE**

## MEMOIRE

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER EN SCIENCES  
BIOLOGIQUES ET MEDICALES : OPTION PHYSIOLOGIE HUMAINE**

PRESENTÉ ET SOUTENU PUBLIQUEMENT

**Le 27 Octobre 2017**

Par

**El Hadji Macodou MBODJI**

**Né le 1<sup>er</sup> Janvier 1982 à Kaolack (Sénégal)**

---

## MEMBRES DU JURY

**Présidente** : Mme. Marie DIOP NDOYE Maître de Conférences Agrégé

**Membres** : M. Abdoulaye BA Maître de Conférences Agrégé

Mme. Fatou Diallo AGNE Maître de Conférences Agrégé

**Directeur de Mémoire :** M. Abdoulaye BA Maître de Conférences Agrégé

## **REMERCIEMENT**

### **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DU JURY**

#### **Le Maître de Conférences Agrégé Mme Marie DIOP NDOYE**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury.

Veiller accepter, honorable présidente du jury, l'expression de notre reconnaissance.

Nous vous remercions de votre gentillesse et du temps consacré à la lecture de notre mémoire.

Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple.

Veillez trouver ici, Professeur, le témoignage de nos sentiments les plus respectueux.

### **A NOTRE MAITRE, JUGE ET DIRECTEUR DE MEMOIRE**

#### **Le Maître de Conférences Agrégé Abdoulaye BA**

Nous tenons à vous remercier, d'avoir accepté de diriger ce travail avec bienveillance et rigueur.

Nous vous exprimons notre reconnaissance pour votre disponibilité et pour la qualité de vos enseignements.

Veillez trouver ici, Professeur, le témoignage de nos sentiments les plus respectueux.

Puisse Dieu vous accorder toute sa grâce.

**A NOTRE MAITRE, ET JUGE**

**Le Maître de Conférences Agrégé Fatou Diallo AGNE**

C'est un immense honneur que vous nous faites en acceptant d'être membre de ce jury.

Nous vous remercions de vos enseignements et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.

Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos sincères remerciements.

**\*Nos sincères remerciements aux personnels du laboratoire de Physiologie\***

**\*Aux personnels de l'Hôpital Régional de Kaolack\***

## LISTE DES ABREVIATIONS

- AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- CIVD** : Coagulation Intravasculaire Disséminée
- CPN** : Consultation Prénatale
- ECG** : Electrocardiogramme
- EDHF** : Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor
- HELLP syndrome** : Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count
- HSCF** : Hématome Sous Capsulaire du Foie
- HTA** : Hypertension Artérielle
- IRA** : Insuffisance Rénale Aigue
- IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- LDH** : lactate déshydrogénase
- Lp** : Libération Prolongée
- MAF** : Mouvement Actif Fœtal
- MgSO<sub>4</sub>** : Sulfate de Magnésium
- NO** : Monoxyde d'Azote
- OAP** : Œdème Aigu du Poumon
- PAD** : Pression Artérielle Diastolique
- PAM** : Pression Artérielle Moyenne
- PAS** : Pression Artérielle Systolique
- PE** : Prééclampsie

- PES** : Prééclampsie Sévère
- PFC** : Plasma Frais Congelé
- PIGF** : Placental Growth Factor
- PSE** : Pousse Seringue Electrique
- RCIU** : Retard de Croissance Intra Utérin
- SA** : Semaine Aménorrhée
- SFAR** : Société Française d'Anesthésie et Réanimation
- SpO<sub>2</sub>** : Saturat<sup>ion</sup> Périphérique en Oxygène
- TCA** : Temps de Céphaline Activée
- TDM** : Tomodensitométrie
- TGF** : Transforming Growth Factor
- TP** : Taux de Prothrombine
- UPR** : Unfolded Protein Response
- VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Répartition des patientes par tranche d'âge.....	37
<b>Tableau II</b> : Répartition des patientes en fonction de la parité .....	38
<b>Tableau III</b> : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux .....	38
<b>Tableau IV</b> : Répartition des patientes selon les antécédents obstétricaux .....	39
<b>Tableau V</b> : Répartition des patientes selon leur âge gestationnel.....	39
<b>Tableau VI</b> : Répartition des patientes selon leur suivi .....	40
<b>Tableau VII</b> : Répartition des malades selon la P.A.....	41
<b>Tableau VIII</b> : Répartition des patientes selon l'aspect des œdèmes .....	41
<b>Tableau IX</b> : Répartition des patientes selon le score de Glasgow.....	42
<b>Tableau X</b> : Répartition des patientes en fonction de la diurèse à l'admission .....	42
<b>Tableau XI</b> : Répartition des patientes selon la protéinurie à la bandelette réactive .....	43
<b>Tableau XII</b> : Répartition des patientes selon l'anomalie à l'ECG .....	44
<b>Tableau XIII</b> : Répartition des patientes selon les données biologiques.....	44

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	1
<b>PREMIERE PARTIE .....</b>	3
<b>I. PREELAMPSIE ET L'ECLAMPSIE .....</b>	4
I-1. Pré-éclampsie .....	4
I-2. L'éclampsie.....	5
I-3. Classifications .....	6
I-3-1. L'HTA gravidique .....	6
I-3-2. L'éclampsie.....	7
I-4. Epidémiologie et facteurs de risques .....	7
I-4-1. Prééclampsie sévère.....	7
I-4-2. L'éclampsie.....	8
I-5. Physiopathologie.....	8
I-5-1. Défaut de remodelage vasculaire utérin.....	9
I-5-1-1. Défaut d'invasion trophoblastique.....	9
I-5-1-2. Rôle des facteurs diffusibles issus du trophoblaste extravilleux interstitiel et de la decidua. .....	10
I-5-1-3. Le remodelage indépendant de l'invasion trophoblastique.....	12
I-5-2. La dysfonction placentaire responsable du relargage dans la circulation maternelle de substances diverses.....	13
I-5-2-1. Hypoxie placentaire .....	13
I-5-2-2. Déséquilibre redox intracellulaire .....	14
I-5-2-3. Libération de fragments syncytiaux.....	14
I-5-3. La maladie endothéliale maternelle.....	15
I-5-3-1. La dysfonction endothéliale.....	15
I-5-3-2. La balance PIGF/sFlt-1 .....	16
I-5-3-3. Endogline soluble.....	18
I-5-3-4. Système rénine-angiotensine et auto-anticorps dirigés contre le récepteur AT1 de l'angiotensine II .....	19
I-6. Diagnostic positif.....	19
I-6-1. Clinique .....	19
I-6-1-1. La pré éclampsie sévère.....	19
I-6-1-1-1. L'état maternel .....	19
I-6-1-1-2. L'état foetal.....	20
I-6-1-2. L'éclampsie.....	20

I-6-2. Paraclinique .....	21
I-6-2-1. Biologie .....	21
I-6-2-2. Imagerie .....	22
I-7. Diagnostic différentiel .....	22
I-7-1. La Pré éclampsie .....	22
I-7-2. Eclampsie .....	23
I-8. Complications .....	23
I-8-1. Complications maternelles.....	23
I-8-1-1. Complications neurologiques associées à l'éclampsie .....	23
I-8-1-2. Les complications hépatiques .....	24
I-8-1-3. Hématome rétro placentaire.....	24
I-8-1-4. L'insuffisance rénale.....	24
I-8-1-5. L'œdème aigu du poumon (OAP).....	24
I-8-1-6. Les complications cardiaques .....	24
I-8-1-7. Les complications infectieuses .....	24
I-8-1-8. Les complications thromboemboliques.....	25
I-8-2. Les complications foetales.....	25
I-9. Prise en charge thérapeutique .....	25
I-9-1. La mise en condition et évaluation de l'état materno-fœtal .....	25
I-9-2. Principe de la réanimation cardiorespiratoire.....	26
I-9-2-1. Le remplissage vasculaire .....	26
I-9-2-2. Le traitement anticonvulsivant et anti hypertenseur .....	27
I-9-2-3. La conduite à tenir obstétricale.....	27
I-9-2-3-1. La pré-éclampsie sévère.....	27
I-9-2-3-2. Eclampsie .....	28
I-10. Prise en charge anesthésique.....	29
I-10-1. La prééclampsie .....	29
I-10-2. L'éclampsie .....	29
I-11. La prise en charge médicale du post-partum .....	30
I-11-1. Surveillance .....	30
I-11-2. Traitement médical .....	30
I-11-3. Prévention .....	32
<b>DEUXIEME PARTIE .....</b>	<b>33</b>
<b>I. CADRE DE L'ETUDE.....</b>	<b>34</b>
I-1. Présentation de la région de Kaolack.....	34
I-2. Structure .....	34

I-3. Service de réanimation.....	34
I-4. Personnel.....	35
I-5. Organisation des activités de soins .....	35
<b>II. METHODOLOGIE D'ETUDE .....</b>	<b>36</b>
II-1. Type d'étude .....	36
II-2. Critères d'inclusion.....	36
II-3. Critères de non inclusion .....	36
II-4. Les variables de l'étude .....	36
II-5. Le traitement des données .....	36
<b>III RESULTATS .....</b>	<b>37</b>
III-1. Fréquence .....	37
III-2. Données épidémiologiques .....	37
III-2-1. Age .....	37
III-2-2. Recrutement selon le lieu d'origine.....	37
III-2-3. Motifs d'hospitalisation .....	37
III-2-4. Parité .....	38
III-2-5. Antécédents médicaux.....	38
III-2-6. Antécédents obstétricaux .....	39
III-2-7. Répartition en fonction âge gestationnel.....	39
III-2-8. Suivi de la grossesse .....	40
III-3. Données cliniques .....	40
III-3-1. Pression artérielle à l'admission.....	40
III-3-2. Œdèmes .....	41
III-3-3. Score de Glasgow.....	42
III-3-4. Signes rénaux.....	42
III-3-4-1. Diurèse .....	42
III-3-4-2. Protéinurie .....	43
III-3-5. Signes cardiovasculaires .....	43
III-3-5-1. Œdèmes aigus du poumon.....	43
III-3-5-2. Electrocardiogramme .....	43
III-4. Données biologiques .....	44
III-5. Données de l'imagerie médicale .....	45
III-5-1. Radiographie du poumon.....	45
III-5-2. Echographie abdominale.....	45
III-6. TDM cérébrale .....	45
III-7. Les aspects thérapeutiques .....	45

III-7-1. Traitement de l'hypertension.....	45
III-7-2. Ventilation.....	45
III-7-3. Traitement de l'insuffisance rénale: .....	45
III-7-4. Traitement anticonvulsivant: .....	46
III-7-5. Apport des dérivés sanguins .....	46
III-7-6. Traitement obstétrical.....	46
III-8. Evolution .....	46
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>47</b>
I. LA FREQUENCE.....	48
II. L'AGE MATERNEL .....	48
III. MODE DE RECRUTEMENT .....	49
IV. LA PARITE .....	49
V. ANTECEDENTS .....	50
VI. TERME DE LA GROSSESSE .....	51
VII. SUIVI DE LA GROSSESSE.....	51
VIII. PROFIL CLINIQUE .....	52
VIII-1. La pression artérielle .....	52
VIII-2. Œdèmes .....	52
VIII-3. Protéinurie .....	52
VIII-4. Etat de conscience .....	52
VIII-5. L'insuffisance rénale aigüe .....	53
VIII-6. Signes cardiovasculaires.....	53
VIII-6-1. Œdème aigu du poumon .....	53
IX. PARACLINIQUE .....	53
IX-1. Bilan biologique .....	53
IX-1-1. Fonction rénale.....	53
IX-1-2. Numération formule sanguine, taux de plaquettes et Hémostase.....	54
IX-1-3. Bilan hépatique .....	55
IX-2. Imagerie .....	55
IX-3. Electrocardiogramme .....	56
X. PRISE EN CHARGE EN REANIMATION .....	56
XI. EVOLUTION.....	58
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>63</b>

## INTRODUCTION

La pré-éclampsie est une maladie de l'endothélium maternel dont l'origine est placentaire. Elle est spécifique à l'espèce humaine. Elle est spécifique de la grossesse car elle disparaît quelques jours après l'accouchement et n'est pas décrite en dehors de la grossesse (en dehors du post partum) [65].

L'origine est le plus souvent une anomalie de la perfusion placentaire (hypoperfusion, phénomènes d'hypoxie ré-oxygénéation) [65]. Cette dysfonction placentaire est responsable de la libération dans la circulation maternelle de facteurs d'origine trophoblastique qui sont responsables de l'atteinte endothéiale générale retrouvée chez les femmes pré-éclamptiques [65].

C'est une affection multifactorielle relevant de facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques [65].

Sa prévalence dans le monde varie d'une région à une autre. Dans les pays développés, chez les Anglo-Saxons, la prévalence est de 2 à 8%. En France la prévalence serait plus basse car elle a été estimée entre 1 et 2% [58].

En Afrique, dans le Maghreb, l'étude de Kichou a montré une prévalence de 7,8% [58]. En Afrique noire, les études de Sarr du Sénégal montrent une prévalence de 15,07% [93], au Mali, on retrouve une prévalence de 10,37% [1] alors qu'au Nigéria [2], elle est de 7,6%.

Au cours de la grossesse, l'hypertension artérielle n'est découverte que de façon fortuite, dans la majorité des cas au stade de complications. En outre, ces deux pathologies sont associées à des complications graves, telle l'insuffisance rénale aiguë, le **Hellp** syndrome, la coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des atteintes cardiaques qui, en se potentialisant, aggravent le pronostic [3].

La mortalité varie selon les pays, mais aussi selon la nature de la structure qui prend en charge cette pathologie. En effet, si la mortalité est faible (0,5-5%) dans les services de gynéco obstétrique (GO), elle reste élevée dans les

services de réanimation où elle peut atteindre 15 à 20%. Ces services de réanimation reçoivent des malades graves souvent au stade de défaillance multi viscérales [79].

Notre étude avait pour objectif général d'étudier les signes de la pré-éclampsie sévère et de ses complications.

Les objectifs spécifiques étaient:

- d'étudier les signes cliniques ;
- d'étudier les signes paracliniques (biologie, électrocardiogramme et imagerie) ;
- d'évaluer les mesures de prise en charge.

## **PREMIERE PARTIE**

## I. PREELAMPSIE ET L'ECLAMPSIE

### I-1. Pré-éclampsie

La pré-éclampsie est une maladie de l'endothélium maternel dont l'origine est placentaire. Elle est spécifique à l'espèce humaine. Elle est spécifique de la grossesse car elle disparaît quelques jours après l'accouchement et n'est pas décrite en dehors de la grossesse [65].

Sur le plan clinique elle est définie par l'association : d'une HTA gravidique à une protéinurie ( $>300 \text{ g/24h}$ )

- Une HTA gravidique (HTG) est : une PAS  $>140 \text{ mm Hg}$  et/ou PAD  $>90 \text{ mm Hg}$ , survenant après la 20ème SA et disparaissant avant la fin de la 6<sup>ème</sup> semaine du postpartum à deux reprises et avec intervalle réduit à 20 minutes uniquement selon la conférence d'actualisation d'experts de la SFAR de 2000 [80].
- D'une protéinurie  $>300 \text{ mg/24h}$ , ou  $>1 \text{ g/l}$ , ou  $> 2$  croix aux bandelettes «albustix» est une protéinurie type glomérulaire faite surtout d'albumine.

Cependant elle peut manquer initialement dans certains cas.

Des œdèmes sont présents dans 80% des grossesses normales, ils ne font plus partie de la définition pathologique. Toutefois, certains de leurs caractères constituent un signe d'alarme [6].

La pré éclampsie peut être également suspectée devant une HTA associée à l'un ou l'autre des signes suivants :

- Des œdèmes généralisés touchant les membres inférieurs, le visage avec effacement des traits donnant l'aspect d'un faciès lunaire, les mains, les limbes, et surtout quand ils apparaissent ou s'aggravent rapidement avec prise de poids brutale.
- Une uricémie  $>350 \text{ micromol/l}$

- Des ASAT augmentés
- Des plaquettes < 150.000/mm<sup>3</sup>
- Un retard de croissance intra-utérin.

La pré éclampsie sévère est toute différente l'HTA y est majeure, menaçante et insensible au traitement antihypertenseur, elle est supérieure à 160mmHg pour la systolique, et/ ou 110mmHg pour la diastolique.

Cependant l'HTA peut être modérée et la sévérité peut être retenue sur des critères cliniques et /ou biologiques [32].

La Pré éclampsie sévère est marquée également par une protéinurie massive supérieure ou égale à 3 croix aux bandelettes réactives. Les œdèmes sont diffus avec prise de poids rapide et les patientes sont céphalalgiques et photo phoques.

## I-2. L'éclampsie [33]

C'est une complication de la pré éclampsie, une urgence médico-obstétricale. Elle est définie actuellement par la survenue de convulsions au cours de la grossesse, du travail, ou au cours du post partum, chez une patiente enceinte qui présentait une pré éclampsie sur les critères suivants [33]:

- âge gestationnel > 20SA
- PAS > 140mmhg et ou PAD > 110mmhg
- protéinurie aux bandelettes.

Certains prodromes tels que les céphalées, les troubles visuels, les douleurs épigastriques et les réflexes ostéo- tendineux vifs, sont présents dans 85% des cas.

## **I-3. Classifications [33, 79, 97]**

### **I-3-1. L'HTA gravidique**

Les patientes avaient présenté une HTA au cours de leurs grossesses sont divisées en plusieurs groupes, selon le COLLEGE AMERICAIN DES GYNECO-OBSTETRICIENS (ACOG) : [10]

- TYPE I: la pré éclampsie**

C'est une HTA spécifique de la grossesse, elle survient habituellement après la 20ème SA, sans antécédent d'HTA, et dont la pression artérielle était normale avant 20SA, elle est caractérisée par l'élévation de la tension artérielle et une protéinurie.

- TYPE II : l'hypertension artérielle chronique**

C'est une HTA pré existante à la grossesse ou découverte avant la 20ème SA, ou ayant été diagnostiquée pour la 1ère fois au cours de la grossesse et qui ne régresse pas en post partum. Elle touche souvent les multipares.

- TYPE III : la pré éclampsie surajoutée à l'HTA chronique.**

La pré-éclampsie peut survenir chez les femmes connues hypertendues. Ainsi le pronostic materno-fœtal est beaucoup plus mauvais qu'une HTA chronique ou une pré-éclampsie isolée.

- TYPE IV: HTA gestationnelle**

On parle d'HTA transitoire si la protéinurie est absente lors de la grossesse et que l'HTA apparaît et disparaît à chaque grossesse.

### **I-3-2. L'éclampsie**

On distingue actuellement 4 types d'éclampsie [33]:

- l'éclampsie du pré partum (ante partum eclampsia):

Elle survient avant le début du travail et est dite précoce lorsqu'elle survient avant la 28ème SA (38%).

- l'éclampsie du per-partum (intra partum eclampsia) survenant pendant le travail (18%).
- l'éclampsie du post partum (post partum eclampsia) survenant dans les 7 jours suivant l'accouchement .Elle est dite tardive lorsqu'elle survient dans les 3 à 4 semaines (44%).
- l'éclampsie intercurrente (intercurrent eclampsia) survenant en pré partum, mais s'arrêtant avec une amélioration clinique suffisante pour permettre de poursuivre la grossesse pendant au moins 7 jours [80].

### **I-4. Epidémiologie et facteurs de risques**

La PE sévère et l'éclampsie représentent deux pathologies préoccupantes, et constituent un véritable problème de santé publique, surtout dans les pays en voie de développement [2, 33, 43,74].

#### **I-4-1. Prééclampsie sévère [74]**

Chez les femmes enceintes qui présentent une HTA, 3 à 4% sont des pré éclamptiques [33, 3, 74]. L'incidence de la PE reste variable en raison des différences ethniques, géographiques, et socio-économiques des populations étudiées, la multiplicité des définitions et la fréquence des erreurs de diagnostic et elle est nettement plus élevée dans les pays en voie de développement [80]. Les facteurs de risque de la pré éclampsie sont d'ordre génétiques, immunologiques, environnementaux, maternels [33, 74, 80, 96, 97].

## I-4-2. L'éclampsie

L'éclampsie varie entre 6-100/10.000 accouchements et selon des études faites au Maroc elle représente trois pour mille accouchements à RABAT, et dix pour mille dans d'autres régions [75, 84].

Elle est responsable de 10 à 18% des décès maternels dans les pays développés [33], et de 10 à 25% des décès dans les pays en voie de développement. En effet la mortalité reste élevée dans les services de réanimation où elle peut atteindre 15 à 20% [43]. Les facteurs de risques de l'éclampsie sont l'âge jeune, la primipare et l'uricémie  $>350\text{ umol/l}$ . [19, 33, 94]

## I-5. Physiopathologie

Le schéma physiopathologique de la pré-éclampsie est classiquement décrit par 3 étapes successives:

- un défaut de remodelage vasculaire utérin (comprenant un défaut d'invasion trophoblastique et une angiogenèse myométriale déficiente) responsable d'anomalies de perfusion de la chambre intervilleuse ;
- une hypoxie placentaire et un stress oxydant responsables d'un dysfonctionnement généralisé du syncytiotrophoblaste ;
- un dysfonctionnement de l'endothélium maternel lié à diverses substances libérées par le placenta dans la circulation maternelle (sFlt-1, radicaux libres, débris syncytiaux, cytokines) et conduisant aux signes cliniques et biologiques de la maladie.

Nous décrirons successivement les trois étapes de ce schéma physiopathologique.

## I-5-1. Défaut de remodelage vasculaire utérin

### I-5-1-1. Défaut d'invasion trophoblastique

La placentation humaine se caractérise par un processus d'invasion de la partie superficielle de l'utérus (décidue et myomètre) par des cytотrophoblastes extravilleux. Cette invasion trophoblastique est orientée vers les artères spiralées de l'utérus. Il en résulte une invasion de la paroi artérielle qui conduit à une disparition totale de la tunique musculaire lisse artérielle et des cellules endothéliales maternelles qui sont remplacées par des cytотrophoblastes extravilleux. Ce processus a plusieurs conséquences physiologiques. Premièrement, le calibre des artères spiralées s'élargit, ce qui permet l'augmentation progressive et adaptée du débit sanguin maternel utéroplacentaire, et également de diminuer les vitesses sanguines à l'entrée de la chambre intervilleuse. Deuxièmement, la tunique de l'artère devient atone et insensible aux éléments vasoactifs permettant ainsi une perfusion facilitée et constante de la chambre intervilleuse.

En revanche, la circulation myométriale perd ses capacités d'autorégulation ce qui explique que pendant la grossesse la perfusion utéroplacentaire est linéairement dépendante de la pression artérielle maternelle.

Au cours de la pré-éclampsie, l'invasion trophoblastique est altérée [20, 83]. L'invasion de la portion interstitielle de l'utérus est relativement préservée, mais l'invasion endo- et périvasculaire des artères utérines est fortement diminuée.

Meekins [72] montre qu'en cas de pré-éclampsie, l'invasion des artères déciduaires par les cytотrophoblastes extravilleux diminue de 56% et que l'invasion des artères myométriales passe de 76 à 18%. À ce défaut d'invasion des artères maternelles s'ajoute un défaut de leur remodelage par les cytотrophoblastes extravilleux. Les cellules endothéliales ne sont pas remplacées par les trophoblastes et la couche de cellules musculaires lisses n'est pas remaniée. Ainsi les artères utérines, lors de pré-éclampsie, ont un diamètre plus

petit et conservent leur potentiel vasoconstricteur ce qui est à l'origine de l'hypoxie placentaire par non-adaptation du débit sanguin utéroplacentaire ainsi qu'à des phénomènes d'ischémie reperfusion [23].

### **I-5-1-2. Rôle des facteurs diffusibles issus du trophoblaste extravilleux interstitiel et de la decidua.**

- Facteurs angiogéniques**

Le cytотrophoblaste extravilleux sécrète des facteurs angiogéniques qui sont impliqués dans le remodelage vasculaire. Le VEGF et le PlGF sont sécrétés par le cytотrophoblaste extravilleux tout au long de sa voie de différenciation dans l'utérus [111].

- Système immunitaire**

Les mécanismes permettant à la cellule trophoblastique semiallogénique d'envahir les tissus maternels en déjouant les processus maternels de reconnaissance du non-soi peuvent s'avérer défaillants. En effet, au cours de la grossesse normale, la non-reconnaissance des trophoblastes par les cellules immunitaires limite l'activation de ces dernières et, par conséquent, la lyse des trophoblastes de la décidue. À l'inverse, au cours de la pré-éclampsie le nombre de cellules immunitaires activées est accru ce qui explique le défaut d'invasion trophoblastique.

Les macrophages de la décidue seraient impliqués dans des mécanismes paracrines régulant l'invasion trophoblastique.

Reister et al. [89] montrent que les macrophages maternels induisent *in vitro* l'apoptose des cytотrophoblastes extravilleux périartériels par la sécrétion de tumor necrosis factor alpha (TNFa) dont le récepteur est exprimé par les cellules trophoblastiques extravilleuses. Par ailleurs, un excès de production de NO par les macrophages au cours de la réaction inflammatoire induit l'apoptose de

divers types cellulaires. Il serait possible qu'une surproduction de NO par les macrophages de la décidue conduise à l'apoptose des trophoblastes invasifs. Cette théorie est soutenue par la mise en évidence d'une forte apoptose des trophoblastes extravilleux invasifs dans les tissus placentaires pré-éclamptiques [9].

Les cellules (Natural Killers) se caractérisent par un potentiel cytotoxique élevé contre les cellules infectées par des virus et les cellules tumorales [105]. Ces cellules jouent en outre un rôle important dans la défense de l'hôte. Les cellules NK sont présentes dans l'endomètre humain, leur nombre augmente après l'ovulation et au début de la grossesse et représente une population importante de la décidue [21]. À la fin du premier trimestre de la grossesse, les cellules NK déciduales (dNK) représentent 70 % des lymphocytes locaux et 30–40 % de toutes les cellules déciduales. Les cellules dNK sont fonctionnellement et phénotypiquement différentes des cellules NK périphériques (pNK). Les cellules dNK ont une cytotoxicité réduite et expriment le récepteur KIR (récepteur pour les molécules HLA). Par ailleurs les dNK秘ètent des facteurs proangiogéniques et des facteurs induisant la migration trophoblastique [64]. Un déficit en cellules dNK en début de placentation conduirait à un défaut de remodelage vasculaire et une augmentation des résistances utéroplacentaires [40]. Par ailleurs, les trophoblastes extravilleux expriment à leur surface des molécules du CMH 1 particulières (HLA-C, HLA-E et HLA-G) mais pas de HLA-A ni HLA-B. Chaque grossesse est caractérisée par différentes combinaisons d'haplotypes KIR maternels et HLA-C trophoblastiques, qui peuvent conduire à une activation des dNK ou au contraire leur inhibition. La combinaison de l'haplotype KIR AA avec l'allèle paternel HLA C2 serait associée à un risque élevé de pré-éclampsie et de RCIU, ce qui suggère que les cellules dNK peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse des pathologies vasculaires placentaires [49].

### I-5-1-3. Le remodelage indépendant de l'invasion trophoblastique

Une partie des modifications vasculaires des artères spiralées au cours de la grossesse est indépendante des effets trophoblastiques. Les modifications initiales des artères utéroplacentaires comportent une désorganisation généralisée de ces artères avec une vacuolisation endothéliale, une désorganisation des cellules musculaires lisses et une dilatation lumineuse [56]. Ces modifications structurelles surviennent très précocement, avant le processus d'invasion trophoblastique, et surviennent aussi bien dans la zone d'implantation que dans la portion déciduale non concernée par la placentation [28]. Par ailleurs, ces modifications sont également retrouvées en cas d'implantation extra utérine [56].

Ce remodelage vasculaire et sous la dépendance de différents facteurs angiogéniques ou vasoactifs sécrétés par le syncytiotrophoblaste dans la circulation maternelle. Ils agissent par voie endocrine sur le réseau vasculaire myométrial mais également au niveau systémique sur l'endothélium maternel. Parmi les facteurs angiogéniques sécrétés, les plus importants sont le VEGF et le PlGF. Ces facteurs ont pour principale fonction de réguler la vasculogenèse, d'induire la prolifération cellulaire et l'angiogenèse et augmenter la perméabilité vasculaire [24]. Ils agissent via deux principaux récepteurs membranaires, le VEGFR-1 (également appelé Flt-1) et le VEGFR-2 (également appelé KDR or flk-1) [37]. Il existe également des formes solubles de ces deux récepteurs qui ne disposent pas du domaine d'ancrage transmembranaire (sFlt-1 et sFlk-1). La forme la plus connue et la plus étudiée est le sFlt-1 qui joue un rôle physiopathologique majeur dans la pré-éclampsie [50]. Le sFlt-1 se lie au VEGF et au PlGF circulant et inhibe ainsi leur fixation aux récepteurs membranaires. Il se comporte donc comme un antagoniste du VEGF et du PlGF et est à ce titre un facteur anti-angiogénique.

Très récemment il a été montré que sFlt-1 joue un rôle physiologique important car il s'oppose aux effets délétères d'un excès de PlGF ou de VEGF (HTA, néphropathie glomérulaire, augmentation de la perméabilité vasculaire). L'équilibre entre les formes pro-angiogéniques (VEGF, PlGF) et anti-angiogéniques est un élément capital pour le bon déroulement de la grossesse [36].

Le monoxyde d'azote (NO) est un autre facteur sécrété par le trophoblaste qui joue un rôle important dans l'adaptation du réseau vasculaire sous placentaire [78]. De nombreux modèles animaux d'hypoperfusion placentaire responsables de prééclampsie et de retard de croissance in utero ont été développés en inhibant la voie de production du NO [107].

### **I-5-2. La dysfonction placentaire responsable du relargage dans la circulation maternelle de substances diverses**

#### **I-5-2-1. Hypoxie placentaire**

La diminution de la perfusion placentaire secondaire au mauvais remodelage vasculaire utérin engendre progressivement une dysfonction placentaire. La cause de cette dysfonction est actuellement mal connue et débattue. Il est classiquement admis qu'il s'agit d'une hypoxie placentaire, mais il n'y a actuellement pas de preuve directe en faveur de cette hypoxie. Il existe néanmoins des éléments indirects en faveur de l'hypoxie placentaire dans la pré-éclampsie comme l'augmentation de l'index mitotique, l'augmentation de l'épaisseur du syncytium, l'augmentation de marqueurs moléculaires d'hypoxie comme HIF-1a [86]. Ce statut hypoxique du placenta est responsable de la production massive de sFlt-1 et du déséquilibre de la balance PlGF/sFlt-1[100].

### **I-5-2-2. Déséquilibre redox intracellulaire**

Plus récemment, une autre hypothèse a été proposée par l'équipe de Burton selon laquelle la dysfonction placentaire serait secondaire à des phénomènes d'hypoxie ré-oxygénéation de la chambre intervillouse qui induisent in stress oxydatif placentaire [52]. Le placenta des grossesses compliquées de pré-éclampsie précoce présente des marqueurs de déséquilibre du stress oxydatif [51]. Des métabolites stables de la peroxydation lipidique sont anormalement présents ainsi que des résidus nitrotyrosine. À terme, la décidue basale est plus concentrée en hydroperoxydes lipidiques, phospholipides et cholestérol chez les patientes pré-éclamptiques [98].

De nombreuses situations de stress cellulaire comme les perturbations du statut redox altèrent la maturation protéique, induisant l'accumulation de protéines mal repliées (unfolded proteins) dans la lumière du RE, produisant alors une situation de stress appelée « stress du réticulum endoplasmique ». L'altération de la fonction du RE empêche la conformation correcte des protéines. Celles-ci ne peuvent plus se diriger vers l'appareil de Golgi et s'accumulent dans la lumière du RE obligeant alors la cellule à déclencher une réponse adaptative appelée unfolded protein response(UPR) dont l'objectif est de diminuer la quantité de protéines dans la lumière du RE.

Burton et al. ont clairement montré dans les placentas de pré-éclamptiques que la perturbation de la balance redox provoque un stress du réticulum et une réponse de type UPR [22].

### **I-5-2-3. Libération de fragments syncytiaux**

Le syncytium se renouvelle au cours de la grossesse par libération de débris apoptotiques dans la circulation maternelle (shedding). Ces débris induisent une réponse inflammatoire systémique croissante mais normale au cours de la grossesse.

Le stress oxydatif stimule l'apoptose du syncytium comme pour d'autres tissus et augmente, par conséquent, la libération de membranes microvillositaires syncytiales (STBM) et autres débris syncytiaux dans la circulation maternelle, comme observé en cas de pré-éclampsie [88].

Huppertz rapporte que l'hypoxie favorise la libération de fragments de syncytium placentaire dans la circulation maternelle par nécrose plutôt que par apoptose [53]. Le concept « d'aponécrose » du syncytium est proposé : en condition hypoxique, la formation du syncytium est bloquée de telle sorte que le syncytium, manquant d'ARN, de protéines et d'organelle « frais », ne peut terminer la cascade apoptotique et entame, par conséquent, une élimination secondaire par nécrose.

Rajakumar et al. [86] ont montré que certaines microparticules syncytiales circulantes (knots) restaient actives du point de vue métabolique. Ils ont montré que les ARN messagers de sFlt-1 étaient présents dans le cytoplasme et que ces particules pouvaient constituer une source périphérique de production de sFlt-1.

### **I-5-3. La maladie endothéliale maternelle**

#### **I-5-3-1. La dysfonction endothéliale**

Au cours de la pré-éclampsie, l'endothélium vasculaire maternel subit des modifications structurales et fonctionnelles conduisant à une altération de la réactivité vasculaire aux substances vasomodulatrices, à une activation de la cascade de la coagulation et à une augmentation de la perméabilité capillaire. Le dysfonctionnement endothérial se manifeste par la forte concentration de marqueurs de l'activation endothéliale dans la circulation ou les urines maternelles [92]. Parmi ceux-ci, le facteur von Willebrand, la fibronectine cellulaire, l'endothéline, et le VECAM. La dysfonction endothéliale peut parfois être associée à un processus de lésion endothéliale comme en témoigne l'augmentation de la thrombomoduline soluble.

La grossesse normale est associée à une vasodilatation systémique maternelle. On note une augmentation progressive de l'activité de la NOS endothéliale (eNOS) et de la cyclo-oxygénase responsables d'une production accrue de NO, de prostacycline (PGI2) et de l'endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) [60]. Ces modifications sont responsables d'une relaxation des cellules musculaires lisses, d'une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle.

En cas de pré-éclampsie, les cytokines sécrétées par le placenta dans la circulation maternelle inhibent les facteurs myorelaxants précédemment décrits et augmentent la production de facteurs responsables d'une contraction des cellules musculaires lisses comme les endothélines (ET-1), le thromboxane (TXA2).

Cette atteinte endothéliale explique également la néphropathie de la pré-éclampsie. Au cours de la pré-éclampsie, les cellules endothéliales des capillaires glomérulaires changent de morphologie. Elles accumulent des lipides deviennent turgescents et obstruent fréquemment la lumière des capillaires glomérulaires. Ces lésions constituent une entité très particulière appelée «endothéliose glomérulaire» et sont responsables de la protéinurie associée à la pré-éclampsie [41]. Le VEGF produit localement par les podocytes [39], participe au maintien de l'intégrité de la membrane basale glomérulaire. Un déficit en VEGF, notamment par l'action du sFlt-1, induit une protéinurie glomérulaire provoquée par une perte de fenestration des podocytes et la turgescence des cellules endothéliales glomérulaires [35].

### **I-5-3-2. La balance PIGF/sFlt-1**

L'hypothèse d'un déséquilibre de la balance angiogéniques PI GF/sFlt-1 comme responsable de la 3<sup>o</sup> étape constitue l'une des avancées les plus importantes de la dernière décennie.

Des modèles animaux ont montré que l'augmentation des taux circulants de sFlt-1 provoquait non seulement les signes cardinaux de la pré-éclampsie (HTA, protéinurie, œdèmes) mais également les complications sévères associées (atteinte pulmonaire, rénale, hépatique, hématologique, cardiaque et cérébral [71]. Des taux élevés de la protéine sFlt-1 sont détectés dans le sang avant les premiers signes cliniques de pré-éclampsie [67]. Une augmentation des transcrits sFlt-1 a été objectivée dans les placentas de patientes pré-éclamptiques.

Le sFlt-1 (100 kDa) est une forme tronquée circulante du récepteur membranaire Flt-1 (180 kDa). C'est une glycoprotéine qui correspond à la quasi-totalité de la fraction extracellulaire du Flt-1 privé de son domaine transmembranaire et de son domaine tyrosine kinase intracellulaire. Le sFlt-1 peut se lier au VEGF-A et au PlGF sans induire de signal intracellulaire [59]. Le sFlt-1 est libéré par les cellules endothéliales vasculaires et des cellules circulantes (monocytes, macrophages, plaquettes), il est également libéré par le tissu trophoblastique placentaire dans la circulation maternelle au cours de la grossesse à des concentrations croissante allant d'environ 500 pg/mL au premier trimestre à 2000 pg/mL au troisième trimestre de la grossesse [103]. La chute rapide des taux sériques maternels de sFlt-1 après l'accouchement et la délivrance du placenta ont permis d'attester que le placenta est la principale source de sFlt-1 pendant la grossesse. Le sFlt-1 en se liant au PlGF et au VEGF circulants, diminue leur biodisponibilité vis-à-vis de leurs récepteurs membranaires Flt-1 et Flk-1, et est à ce titre considérée comme un facteur anti-angiogéniques [59].

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer l'augmentation de libération de sFlt-1 au cours de la pré-éclampsie. La plus souvent évoquée est l'hypoperfusion placentaire globale causant une hypoxie trophoblastique relative et d'une augmentation du stress oxydant placentaire aboutissant à une augmentation de sécrétion du sFlt-1 [100]. Le gène Flt-1 peut être modulé

directement par l'hypoxie car son promoteur possède une séquence (HRE) permettant la liaison de HIF alpha [42].

Dans les cellules trophoblastiques en culture, l'hypoxie (1 % d'O<sub>2</sub> versus 20 % d'O<sub>2</sub>) entraîne une augmentation de la synthèse et de la sécrétion de sFlt-1 [77]. Un épissage alternatif du transcrit primaire conduit à la synthèse d'au moins 5 protéines matures : le récepteur membranaire Flt-1 et 4 variants (v) solubles (s) : sFlt-1-v1, sFlt-1-v2, sFlt-1-v3 et sFlt-1-v4 [48]. Différents facteurs semblent être impliqués dans la régulation de la production du sFlt-1 : le facteur de transcription Egr-1, la protéine GADD45 [104]. La fraction soluble du Flt-1 pourrait aussi avoir une autre origine que celle d'un épissage alternatif. Certaines équipes ont en effet décrit un clivage à la membrane de la fraction extracellulaire du Flt-1 sous l'action de protéases notamment des sécrétases [85].

Zhao et al. ont montré qu'une protéase, l'ADAM10 ainsi qu'une sérine protéase chymotrypsine-like pouvaient entraîner l'augmentation *in vitro* de la libération de sFlt-1 [109].

La perturbation de la balance angiogénique a valeur quasi « paradigmique » dans la physiopathologie de la pré-éclampsie si bien que toute nouvelle hypothèse avancée pour expliquer la dysfonction trophoblastique, que ce soit sur modèle cellulaire ou animal trouve sa validation dans le fait qu'elle reproduit le déséquilibre PIGF/sFlt-1. De plus, des études cliniques récentes montrent que les biomarqueurs PIGF et sFlt-1 et notamment le ratio PIGF/sFlt-1 dosé dans le sang maternel puissent avoir une relevance clinique pour la prise en charge des femmes à haut risque de pré-éclampsie [108].

### **I-5-3-3. Endogline soluble**

L'endogline soluble est également un récepteur soluble jouant potentiellement un rôle dans la physiopathologie de la dysfonction endothéiale maternelle [102]. L'endogline ou CD105 est un récepteur membranaire pour les

isoformes 1 et 3 du transforming growth factor (TGF b1 et TGFb3). Ce récepteur est fortement exprimé à la membrane des cellules endothéliales et joue un rôle dans le développement et l'homéostasie vasculaire en grande partie par le biais de l'activation de la NO synthase endothéliale. Comme pour le sFlt-1, le placenta humain produit une forme soluble de l'endogline qui est libérée dans la circulation maternelle et dont les taux sont accrus en cas de pré-éclampsie [66]. L'endogline soluble potentialise la dysfonction endothéliale induite par sFlt-1, et a pour effets une activation et une lésion endothéliale, une augmentation de la perméabilité vasculaire et semble impliquée dans la survenue du HELLP syndrome [102].

#### **I-5-3-4. Système rénine-angiotensine et auto-anticorps dirigés contre le récepteur AT1 de l'angiotensine II**

L'hypoxie n'est cependant pas le seul stress cellulaire placentaire évoqué dans la physiopathologie de la pré-éclampsie. Il a été montré que le sérum de patientes pré-éclamptiques contient des auto-anticorps dirigés contre le récepteur AT1 de l'angiotensine II et que ces anticorps ont un effet pharmacologique agoniste similaire à celui de l'angiotensine II [110]. La stimulation des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II par ces auto-anticorps circulants AT1-AA serait également responsable secondairement de l'élévation du sFlt-1 circulant [110].

### **I-6. Diagnostic positif [33, 79, 80]**

#### **I-6-1. Clinique**

##### **I-6-1-1. La pré éclampsie sévère**

###### **I-6-1-1-1. L'état maternel**

Le diagnostic est posé devant :

- Une hypertension artérielle (systolique > 140 mmHg et/ou HTA diastolique > 90 mmHg) [6,55].

- La protéinurie aux ‘bandelettes ‘‘ albustix’’ : elle est $>$  ou égale à 3 croix.
- **Les œdèmes** : Quand ils sont présents, les œdèmes sont mous, blancs, diffus, et prenant le godet [12, 13].
- **Signes neurologiques** : céphalées et hyper-reflexie osteotendineux
- **Les signes visuels** : Ils sont faits de phosphènes, de sensation de mouches volantes, de diminution de l’acuité visuelle ou d’amaurose [25,82].
- **Les signes digestifs** : sont représentés par : des nausées, vomissement une douleur épigastrique en barre (signe de chaussier) précédant dans la majorité des cas le HELLP syndrome.
- **L’épanchement des séreuses** : Il a été décrit que dans les formes sévères, en particulier en présence d’œdèmes, des cas d’ascites, d’épanchements péricardiques et des épanchements pleuraux.
- **L’oligurie** : C’est un signe de gravité quand elle est $<20$ cc ml/h.
- **Les signes cardiaques** : sont représentés par : des douleurs thoraciques une insuffisance cardiaque
- **Signes hémorragiques avec** : un purpura pétichial, une épistaxis, des gingivorragies, une hémorragie conjonctivale.

### I-6-1-1-2. L’état foetal

A l’interrogatoire, on recherche la notion de diminution des MAF et de la hauteur utérine. L’examen obstétrical recherche un éventuel oligoamnios ou un retard de croissance intra utérine.

### I-6-1-2. L’éclampsie [33]

Le diagnostic d’éclampsie est posé devant les crises convulsives (généralisées dans la majorité des cas) dans un contexte d’hypertension artérielle chez une femme après la 20<sup>ème</sup> semaine d’aménorrhée.

## I-6-2. Paraclinique

### I-6-2-1. Biologie

#### Bilan Maternel [19, 62]

- **Creatininémie** : Quand elle est supérieure ou égale à 8mg/l, elle reflète une diminution de la filtration glomérulaire due à l'atteinte rénale en rapport avec la pré éclampsie.
- **Uricémie** : Elle varie normalement entre 30-40mg/l au cours de la grossesse .Quand elle dépasse 60mg/l ou si elle augmente rapidement, c'est un signe d'alarme.
- **Glycémie à jeun**
- **Numération Formule Sanguine** : elle recherchera : une baisse I'hématocrite, une anémie hémolytique, une diminution de l'hémoglobine, une augmentation de la bilirubine, une diminution de l'haptoglobine, une augmentation de LDH et des schizocytes et une thrombopénie. La thrombopénie peut s'inscrire dans le cadre du HELLP syndrome, ou d'une CIVD.
- **La cytolysé hépatique**: Les transaminases hépatiques sont supérieures à 3fois la normale.
- **La protéinurie de 24h** : Quand elle est supérieure à 3 ,5g/24h, elle constitue un signe de sévérité de la pré éclampsie.
- **Bilan De Crase [73]** : Il permet de rechercher l'existence d'une CIVD par ces différents marqueurs : TP, TCA, fibrinogène, D dimères, plaquettes, facteur de coagulation.
- **ECBU**: Pour éliminer une infection urinaire pouvant exagérer la protéinurie.

- **Bilan D'auto-Immunité:** Peut être demandé en présence d'antécédents évocateurs.

### I-6-2-2. Imagerie [47]

- **échographie abdominale :** Elle doit être réalisée en cas de signe d'appel à la recherche d'HSCF, de stéatose, ou d'ascite.
- **Radiographie du poumon :** Si nécessaire (OAP suspecté) avec cache avant la maturité.
- **ECG et FO :** Ils font partie du bilan systématique d'une HTA selon l'OMS, à la recherche de retentissement d'HTA chronique, s'il est réalisé précocement ou ceux d'une pré éclampsie sévère.
- **TDM OU IRM cérébrale :** A la recherche des signes d'ischémie cérébrale, d'une hémorragie méningée ou d'hématome cérébral.

Au total, on peut dire que la pré éclampsie sévère regroupe d'une part des signes clinique et d'autre part des signes biologiques, alors elle peut être définie comme un syndrome clinico biologique.

## I-7. Diagnostic différentiel [33, 74, 80]

### I-7-1. La Pré éclampsie

Deux affections sont particulièrement concernées :

- L'HTA essentielle ou chronique, découverte pendant la grossesse.
- L'hypertension gravidique compliquant une affection rénale pré existante.
- Par ailleurs, certaines pathologies peuvent prêter confusion le HELLP syndrome. Ces pathologies sont représentées essentiellement par le Purpura thrombopénique idiopathique, le syndrome hémolytique urémique et la stéatose hépatique aiguë gravidique.

## **I-7-2. Eclampsie [33]**

Le diagnostic différentiel se fait avec :

- une épilepsie ;
- une manifestation hystérique ;
- une thrombose veineuse cérébrale ;
- L'embolie artérielle cérébrale ;
- Malformation vasculaire cérébrale (anévrysme ou malformation arterioveineuse) ;
- L'embolie amniotique ;
- La méningo-encéphalite tuberculeuse ;
- La tumeur cérébrale.

## **I-8. Complications [6, 13]**

Elles peuvent révéler la maladie ou compliquer son évolution.

### **I-8-1. Complications maternelles**

#### **I-8-1-1. Complications neurologiques associées à l'éclampsie**

Les examens tomodensitométriques cérébraux ou l'imagerie par résonance magnétique mettent en évidence 3 types de lésions cérébrales qui peuvent être associées à l'éclampsie.

L'œdème cérébral [43, 106] ;

Les hématomes intracérébraux [16,91] ;

Les lésions cérébrales ischémiques.

### **I-8-1-2. Les complications hépatiques [14, 26]**

Trois types d'atteinte hépatiques peuvent être associés à la PE et l'éclampsie, représentés par le HELLP syndrome, la stéatose hépatique gravidique et l'hématome sous capsulaire du foie [27, 61].

### **I-8-1-3. Hématome rétro placentaire**

C'est le décollement prématué d'un placenta normalement inséré. Il complique 0,25 à 0,4 % de l'ensemble des grossesses et 3 à 5 % des PE sévères [27]. C'est une urgence materno fœtale [43].

### **I-8-1-4. L'insuffisance rénale [6]**

L'insuffisance rénale est liée à la réduction de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal qui est très marqué dans le PE sévère.

### **I-8-1-5. L'œdème aigu du poumon (OAP) [27]**

C'est une urgence médicale. Son incidence est de 2,9 % dans la pré éclampsie contre 6 % dans le HELLP Sd. Elle est souvent associée à d'autres lésions [63].

### **I-8-1-6. Les complications cardiaques**

Des complications graves peuvent survenir au cours de l'éclampsie et la PE sévère à type d'ischémie myocardique, de nécrose ou de complications mécaniques (insuffisance ventriculaire gauche) secondaires à la labilité des chiffres tensionnels.

### **I-8-1-7. Les complications infectieuses**

Elles sont représentées essentiellement par les endométrites, les pyélonéphrites, les pneumopathies nosocomiales, les chorioamniotites et les infections pariétales.

### **I-8-1-8. Les complications thromboemboliques**

Ce sont des complications fréquentes survenant chez les patientes éclamptiques au cours du post partum favorisées par l'allaitement et les troubles d'hémostase.

### **I-8-2. Les complications foetales [9, 45]**

Le retard de développement du placenta et le défaut d'oxygénation du fœtus sont responsables du RCIU.

## **I-9. Prise en charge thérapeutique [38, 74, 79]**

Cette prise en charge repose sur trois piliers :

- mise en condition correcte de la patiente.
- Thérapeutique médicamenteuse de la patiente,
- Conduite obstétricale efficace.

### **I-9-1. La mise en condition et évaluation de l'état materno-fœtal**

Elle consiste à :

- Décubitus latéral gauche pour améliorer la perfusion utero placentaire ;
- Une voie veineuse périphérique de bonne qualité ;
- Une sonde vésicale à demeure pour la quantification horaire de la diurèse avec un matériel d'intubation toujours disponible ;
- Une mesure de la PA toutes les 15-30 min avec monitorage continu de la saturation en oxygène ;
- Une évaluation clinique rapide comprenant :
  - \* Un examen neurologique : score de Glasgow, ROT, état des pupilles, les signes de focalisation.
  - \* Un examen cardiovasculaire : PAS/PAD, pouls, auscultation cardiaque, trouble de rythme, signes d'incompétence cardiaque.

- \* Un examen pleuro- pulmonaire : râles crépitants.
- \* Un examen abdominal s'attache à la recherche d'une douleur épigastrique et /ou de l'hypochondre droit, il faut se méfier de la symptomatologie d'un pyrosis qui peut faire méconnaître un hématome hépatique associé.
- \* La recherche d'une protéinurie au « labstix ».
- Le monitorage minimal doit inclure :
  - \*Un électrocardioscope ;
  - \*La mesure de la pression artérielle ;
  - \*La mesure de la diurèse horaire ;
  - \*Une oxymétrie du pouls ;
  - \*Eventuellement la mesure de la pression veineuse centrale ;
  - \*Le monitorage du rythme cardiaque fœtal.

## I-9-2. Principe de la réanimation cardiorespiratoire [18, 74]

### I-9-2-1. Le remplissage vasculaire

Les indications du remplissage vasculaire sont :

- Une chute brutale et significative de la TA lors de l'administration des anti-HTA.
- Une hypo volémie avec Hte > 40% traduisant une hypo volémie, en particulier avant une ALR (anesthésie loco régionale)
- Une oligo-anurie.

La plupart des auteurs recommandent une épreuve de remplissage modéré (500 à 750 CC de cristalloïdes en 30 à 45 min) avec un débit de 85 CC/h et soulignent la difficulté d'évaluer correctement la volémie. Le monitorage cardiorespiratoire est indispensable à la prise en charge d'une femme présentant une pré éclampsie.

### **I-9-2-2. Le traitement anticonvulsivant et anti hypertenseur**

Le traitement anti convulsivant et anti hypertenseur à pour objectif : [3, 18, 74]

- arrêter les convulsions et les prévenir.
- Le contrôle de la pression artérielle.

Le traitement anti- convulsivant est d'autant plus efficace que la pression artérielle est contrôlée. Il existe deux écoles qui se confrontent : l'école anglosaxonne qui a opté pour le sulfate de magnésium (mgSO<sub>4</sub>) et l'école française qui utilise les benzodiazépines et dont nous suivons les principes [17, 38].

La conférence de consensus du collège national des gynécologues obstétriciens français a proposé comme traitement des formes graves de PE la stratégie suivante.

### **I-9-2-3. La conduite à tenir obstétricale**

#### **I-9-2-3-1. La pré-éclampsie sévère [7, 16, 46, 54, 73, 99]**

Les patientes ayant une pré-éclampsie sévère doivent être hospitalisées, évaluées à l'entrée, et étroitement surveillées.

L'attitude la plus fréquente à l'égard de la PES était le déclenchement ou la césarienne y compris à un terme prématuré. Cette attitude longtemps préconisée quelque soit le terme, est basée sur le fait que le traitement efficace reste uniquement l'interruption de la grossesse et la délivrance du placenta.

Toutefois, cette conduite a été mise en question au profit d'une attitude conservatrice, visant à diminuer les extractions fœtales prématurées sans en contre partie faire augmenter le taux de complications maternelles.

Elle peut se faire par la voie basse ou par la voie haute [33, 73, 80].

### I-9-2-3-2. Eclampsie [69, 81]

Le but du traitement est d'interrompre les convulsions de contrôler la pression de perfusion cérébrale, de prévenir la conséquence néfastes des troubles de la conscience et d'éviter les récidives.

Lors des convulsions, une oxygénation doit être entreprise au masque à oxygène à 8-10 l/mn. Pendant et après la crise convulsive, il est nécessaire de s'assurer de la liberté des voies aériennes supérieures, et d'une oxygénation maternelle adéquate.

La patiente doit être mise sur le côté, et les sécrétions oro pharyngées ainsi que les éventuels vomissements aspirés. Une voie d'abord veineuse doit être posée et le traitement de charge par sulfate de magnésie débuté.

Environ 10% des patientes auront une récidive pendant le traitement par le sulfate de magnésium.

En cas d'état de mal convulsif ou d'altération de la conscience (score de Glasgow<9) au décours de la crise convulsive ou de dépression respiratoire, une intubation trachéale doit être réalisée [31, 57].

Enfin le contrôle progressif de la pression artérielle doit être entrepris comme pour le traitement de la pré éclampsie sévère, en évitant une sur correction de la pression artérielle qui serait délétère pour la perfusion cérébrale maternelle et utéro placentaire, puis l'interruption de la grossesse doit être réalisée.

Il est nécessaire d'envisager l'arrêt de la grossesse dès la fin de la crise convulsive, et après contrôle des constantes hémodynamiques maternelles et l'assurance de la liberté des voies aériennes supérieures. L'accouchement par les voies naturelles n'est pas contre -indiqué si la patiente est en travail, cependant la sévérité de l'éclampsie (état de mal) ou de la pré éclampsie ( Hellp syndrome associé, hématome rétro placentaire...) , le terme de naissance , le rythme

cardiaque fœtal, la variété de présentation , le caractère cicatriciel ou non de l'utérus doivent être pris en compte [74, 79, 80] .

De plus la longueur du travail, si ce dernier est envisagé, ne devrait pas excéder les 6 heures. En absence d'entrée spontanée en travail, un déclenchement peut être envisagé, en l'absence des contre-indications classiques au déclenchement, si le score de Bishop est favorable et le terme >34SA [99].

## **I-10. Prise en charge anesthésique [3, 74, 80]**

### **I-10-1. La prééclampsie [74, 80, 99]**

La prise en charge anesthésique d'une patiente en PE doit obéir aux principes suivants :

- L'évaluation pré anesthésique de la parturiente, tant du point de vue clinique que biologique, doit toujours être la plus rapprochée possible de l'acte lui même, du fait de la rapidité d'évolution des symptômes. Ceci concerne la clinique mais aussi les modalités de la prise en charge thérapeutique.
- Quelle que soit l'indication anesthésique de la technique choisie, il faut avoir pour objectif de stabiliser la tension artérielle maternelle, et d'éviter au maximum la survenue d'à-coups tensionnelles.
- De nombreux auteurs préconisent un remplissage vasculaire préalable par des cristalloïdes.
- Analgésie du travail, l'analgésie péridurale est considérée maintenant comme la technique de référence pour les patientes en PE.

### **I-10-2. L'éclampsie**

L'anesthésie générale reste la meilleure méthode pratiquée chez les éclamptiques. Ses indications reposent d'une part sur le degré d'urgence de cette pathologie, et d'autre part sur les contre-indications de l'anesthésie locorégionale en particulier lorsqu'il existe des troubles de l'hémostase.

## **I-11. La prise en charge médicale du post-partum [3, 45, 57]**

### **I-11-1. Surveillance**

Elle doit être très attentive au cours de cette période. Elle comporte une surveillance clinique : prise de la pression artérielle toutes les 4heures, recherche d'une dyspnée et des prodromes de convulsions, mesure de la SpO<sub>2</sub>, surveillance de la diurèse et recherche de protéinurie, dépistage d'une atonie utérine, détection d'un syndrome hémorragique. Cette surveillance est aussi biologique et ultrasonore.

### **I-11-2. Traitement médical**

- Négativation du bilan hydrique [14]**

Afin de réduire le risque d'œdème pulmonaire, un bilan hydrique négatif est souhaitable chaque fois que la fonction rénale le permet.

- Traitement anti hypertenseur**

Il doit être adapté aux chiffres tensionnels et à un éventuel allaitement. La perfusion d'un anti-HTA (labétalol, nicardipine) instaurée à la fin de la grossesse ou du travail est poursuivie pendant 24h avant le relais par voie orale. Les inhibiteurs calciques sont d'autant plus recommandés en post partum qu'ils contribuent à la levée du spasme vasculaire cérébral.

Dans tous les cas, le traitement est poursuivi pendant les quatre à cinq premiers jours à doses moyennes si la PA est contrôlée et stable.

En cas de pré éclampsie surajoutée, le traitement doit être réajusté progressivement au cours de la première semaine du post-partum et ceci avec le même anti hypertenseur et les mêmes posologies qu'avant la grossesse.

### **- Prévention des crises convulsives**

Le traitement anti convulsivants de l'éclampsie est très spécifique. Après de nombreuses controverses ayant opposé neurologues et obstétriciens, praticiens anglophones et européens, il se dessine aujourd'hui un consensus pour l'utilisation du sulfate de magnésium (Mg SO4) en traitement de première intention.

Son mode d'action n'est pas parfaitement connu. Son effet anti hypertenseur est faible, de courte durée, et nul en perfusion continue. L'efficacité du MgSO4 a été prouvée par de nombreuses études cliniques ouvertes. Il exerce un effet préventif documenté sur la survenue de crises convulsives chez les patients présentant une pré éclampsie sévère.

Certaines études contrôlées ont montré que, pour prévenir la survenue ou la récidive des crises convulsives, son efficacité était supérieure à celle de la phénytoïne. Aucune de ces études n'a cependant montré de différence significative de morbidité ou de mortalité maternelle et fœtale.

### **- La prévention de la maladie thromboembolique**

Le risque thromboembolique, déjà majoré par la grossesse (état d'hypercoagulabilité physiologique préparant la délivrance), est encore accru chez la parturiente toxémique.

En leur absence, la prévention est effectuée soit par une héparine calcique, soit par une héparine de bas poids moléculaire, en post partum immédiat.

### **- L'analgésie post opératoire [33]**

Les modalités dépendent de la technique anesthésique : perfusion d'une solution d'anesthésique local et de morphinique par le cathéter péridural, injection intrathécale de 100µg de morphine, administration de morphine par voie sous cutanée à la demande ou intraveineuse contrôlée par la patiente. Les

antiinflammatoires non stéroïdiens améliorent l'analgésie, mais leur administration doit être prudente en raison de la coagulopathie et de la néphropathie latente.

### **I-11-3. Prévention [31]**

La prévention constitue un grand progrès pour la pratique obstétricale et les soins anténataux et le concept de prévention englobe la prévention primaire, secondaire et tertiaire.

La prévention primaire reste une mesure symptomatique qui consiste à une réduction des facteurs de risques, comme l'obésité, la prévention d'une résistance à l'insuline et l'aspect protecteur conféré par l'exposition prolongée au sperme d'un même partenaire (élément clé de la théorie immunologique). La prévention secondaire, c'est agir sur le premium de la PE et n'est concevable qu'à titre préventif avant que les lésions placentaires irréversibles ne soient constituées. Ainsi la prévention impliquerait que l'on puisse en fin diagnostiquer la maladie avant qu'elle ne devienne cliniquement apparente. Le traitement préventif devrait être instauré précocement pour avoir une action anti-thrombotique, voire peut être anti inflammatoire et rétablir la balance entre les prostacyclines et le thromboxane.

Pour cette raison l'aspirine représente une solution cohérente. Elle vise à pallier le déséquilibre des prostanoides associé à une placentation de mauvaise qualité et également à éviter la tendance thrombotique résultant de l'activation endothéliale.

Ainsi elle réduit la survenue de la PE et du RCIU sévère ainsi que la mortalité périnatale.

La prévention tertiaire consiste en la prévention des complications engendrées et elle correspond au traitement symptomatique de la pré éclampsie ou de l'éclampsie.

## **DEUXIEME PARTIE**

## **I. CADRE DE L'ETUDE**

### **I-1. Présentation de la région de Kaolack**

La région de Kaolack est située dans la zone centre du SÉNÉGAL, à 192 kilomètres de la capitale Dakar ; la commune de Kaolack est le chef lieu de région.

Sur le plan sanitaire, la région médicale de Kaolack est divisée en quatre districts sanitaires qui sont : les districts de Kaolack, Nioro, Guinguinéo et de Ndoffane.

Chaque district a un centre de santé. L'hôpital régional, situé dans le chef lieu de région est de niveau 2. Il est la structure de référence de la région médicale.

### **I-2. Structure**

L'hôpital régional de Kaolack a débuté ses prestations de soins en 1960. Il a été réfectionné en 1991.

L'hôpital comprend plusieurs unités qui abritent différentes spécialités médicales et chirurgicales : la chirurgie générale, l'orthopédie-traumatologie, l'ORL, l'urologie, la gynécologie-obstétrique, l'anesthésie-réanimation, la médecine générale, la pédiatrie, la dermatologie, l'odontologie, la néphrologie, la cardiologie, la chirurgie pédiatrique.

L'hôpital a, en plus de ces services, un SAU (service d'accueil et d'urgences) et des services d'aide au diagnostic à savoir l'imagerie (radiographie standard, échographie et scanner) et le laboratoire.

### **I-3. Service de réanimation**

Le service d'anesthésie-réanimation a débuté ses activités en 1990. Il a une capacité d'accueil de huit lits avec un berceau.

#### **I-4. Personnel**

Le personnel du service est constitué d'un médecin anesthésiste réanimateur, de quatre infirmiers d'état dont le major du service, de six assistantes-infirmières, de trois aides infirmiers et de trois garçons de salle.

#### **I-5. Organisation des activités de soins**

Le médecin anesthésiste -réanimateur assure les visites médicales et les contres visites.

Il conduit la prise en charge des patients, les admissions et après les heures de service il reste joignable chez lui pour gérer les complications ou les nouvelles admissions.

Les paramédicaux sont répartis en cinq groupes. Les horaires de travail sont de 8H-17H et 17H-8H.

Le personnel qui descend de garde bénéficie d'un repos de 48 heures.

Le service général est constitué d'une majore qui est une infirmière d'état et d'un assistant infirmier, ils travaillent du lundi au vendredi de 8H à 17H.

Les dossiers des malades sont manuscrits et informatisés ; le service dispose d'une connexion internet.

## **II. METHODOLOGIE D'ETUDE**

### **II-1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive allant du 1<sup>er</sup> Mai 2015 au 31 Décembre 2015.

### **II-2. Critères d'inclusion**

Toute patiente, admise à la réanimation durant cette période d'étude pour pré-éclampsie sévère et ses complications, était incluse dans l'étude.

### **II-3. Critères de non inclusion**

Tout patient, admis à la réanimation pour une pathologie différente de la pré-éclampsie sévère et ses complications, n'était pas inclus dans l'étude.

### **II-4. Les variables de l'étude**

Les variables étudiées étaient : l'âge, le lieu d'origine, les motifs d'hospitalisation, la parité, les antécédents, l'âge gestationnel, les paramètres de suivi de la grossesse, les données cliniques (pression artérielle, œdème, score de Glasgow, signes de perturbation rénale et cardiovasculaires) les données paracliniques (électrocardiogramme, imagerie et biologie), les mesures de prise en charge en réanimation, les signes évolutifs.

### **II-5. Le traitement des données**

Le logiciel EPI INFO version 3.5.4 a été utilisé pour effectuer le traitement des données. Celles-ci ont été exprimées en Moyennes  $\pm$  Ecart-types, en valeurs absolues et en pourcentages.

### **III RESULTATS**

#### **III-1. Fréquence**

Durant la période du 01 mai 2015 au 31 décembre 2015, nous avons colligé 36 patientes sur un total de 143 malades admis à la réanimation soit une fréquence de 25,17%. Le ratio femmes éclamptiques sur femmes non éclamptiques est de 28,67%.

#### **III-2. Données épidémiologiques**

##### **III-2-1. Age**

L'âge moyen était de  $24,5 \pm 6,9$  ans avec des extrêmes de 17 et 40 ans.

**Tableau I** : Répartition des patientes par tranche d'âge

<b>Age (année)</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
17 - 20	16	44,44
21 - 25	6	16,67
26 - 30	6	16,67
31 - 35	4	11,11
>35	4	11,11
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

##### **III-2-2. Recrutement selon le lieu d'origine**

Durant la période d'étude 6 patientes venaient de la région de Fatick, 4 patientes étaient évacuées de Kaffrine et 26 étaient de la maternité de Kaolack.

##### **III-2-3. Motifs d'hospitalisation**

Dans notre étude 15 patientes étaient reçues pour pré éclampsie sévère et 21 pour éclampsie.

### **III-2-4. Parité**

Nous avons classé les patientes selon la parité en 3 groupes, représentées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau II** : Répartition des patientes en fonction de la parité

<b>Parité</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Primipare	19	52,78
Paucipare II - III	11	30,55
Multipare IV et plus	06	16,67
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

La parité moyenne était de  $2,1 \pm 1,7$  enfants (1 – 9).

### **III-2-5. Antécédents médicaux**

Dans notre étude 9 patientes soit 25% ont présenté des antécédents médicaux. Le tableau III montre la répartition des patientes selon leurs antécédents médicaux.

**Tableau III** : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux

<b>Antécédents</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Pré éclampsie	02	5,55
Eclampsie	01	2,77
HTA Chronique	03	8,33
Cardiopathie	01	2,77
Asthme	01	2,77
Diabète	01	2,77

### **III-2-6. Antécédents obstétricaux**

La césarienne et l'HTA gravidique représentaient les antécédents médicaux les plus fréquents avec respectivement 19,44% et 8,33%.

Le tableau IV montre la répartition des patientes selon les antécédents obstétricaux.

**Tableau IV : Répartition des patientes selon les antécédents obstétricaux**

<b>Antécédents</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Césarienne	07	19,44
HTA gravidique	03	8,33
Avortement	02	5,55
Prématurité	01	2,77
GEU	01	2,77

### **III-2-7. Répartition en fonction âge gestationnel**

L'âge moyen de la grossesse était de  $34,9 \pm 5,5$  semaines (20 – 42).

Le tableau V montre la répartition des patientes selon leur âge gestationnel.

**Tableau V : Répartition des patientes selon leur âge gestationnel.**

<b>Age gestationnel(SA)</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
20-25	03	08,33
26-30	06	16,67
31-35	06	16,67
36-40	19	52,78
>40	2	05,55

### **III-2-8. Suivi de la grossesse**

Concernant le suivi de la grossesse, nous avons constaté que 69,44% des parturientes n'avaient pas été bien suivies lors de la grossesse actuelle (moins de trois CPN). Le nombre moyen de CPN était de  $1,6 \pm 1,3$  (0 – 4).

**Tableau VI** : Répartition des patientes selon leur suivi

<b>Grossesse</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Grossesse suivie	11	30,56
Grossesse non suivie	25	69,44
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

### **III-3. Données cliniques**

#### **III-3-1. Pression artérielle à l'admission**

L'étude de la pression artérielle systolique a été faite en précisant 3 niveaux de Sévérité.

PAS <150 mmHg (HTA modérée).

PAS : 150-199 mmHg (HTA moyenne).

PAS :  $\geq 200$ mmHg (HTA sévère).

Les niveaux de PAD ont été repartis en 3 niveaux :

PAD inférieur ou égale 90 mmHg (HTA Modérée). PAD : 100-115mmHg (HTA Moyenne).

PAD :  $>115$ mmHg (HTA sévère).

Les résultats sont représentés sur le tableau VII.

**Tableau VII : Répartition des malades selon la P.A**

HTA	PA (mmHg)	Nombre de Patientes	Pourcentage
<b>HTA modérée</b>	140 $\leq$ PAS $<$ 150	02	5,55
	90 $\leq$ PAD $\leq$ 99	04	11,11
<b>HTA moyenne</b>	150 $\leq$ PAS $\leq$ 199	19	52,78
	100 $\leq$ PAD $\leq$ 115	07	19,44
<b>HTA sévère</b>	PAS $\geq$ 200	04	11,11
	PAD $>$ 115	12	33,33

Les moyennes de PAS et de PAD étaient respectivement de  $185 \pm 29,7$  mmHg (130 – 240) et  $115 \pm 20$  mmHg (50 – 150)

### III-3-2. Oedèmes

Le tableau VIII montre 06 patientes n'avaient pas d'oedème, 12 malades avaient des oedèmes généralisés et 18 patientes avaient uniquement des oedèmes aux membres inférieurs.

**Tableau VIII : Répartition des patientes selon l'aspect des oedèmes**

Oedèmes	Nombre de cas	Pourcentage
oedèmes des membres inférieurs	18	50
oedèmes générales	12	33,33
Pas oedèmes	06	16,67
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

### **III-3-3. Score de Glasgow**

Le score de Glasgow moyen était de  $10,8 \pm 2,6$  (5 – 15).

Le tableau IX montre la répartition des patientes selon le score de Glasgow à l'admission.

**Tableau IX** : Répartition des patientes selon le score de Glasgow

<b>Score de Glasgow</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
11 – 15	20	55,55
9 – 10	09	25
3 – 8	07	19,45
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

### **III-3-4. Signes rénaux**

#### **III-3-4-1. Diurèse**

Les anomalies de la diurèse ont été retrouvées dans 38,88% des cas.

Le tableau X montre la répartition des patientes selon la diurèse.

**Tableau X** : Répartition des patientes en fonction de la diurèse à l'admission

<b>Diurèse (ml)</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
<500	3	08,33
500 – 1000	11	30,55
>1000	22	61,12
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

### **III-3-4-2. Protéinurie**

La protéinurie est négative dans 8,33% des cas.

Le tableau XI montre la répartition des patientes selon la protéinurie.

**Tableau XI : Répartition des patientes selon la protéinurie à la bandelette réactive**

<b>Protéinurie (en croix)</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Négative	03	08,33
+	05	13,89
++	07	19,44
+++	15	41,67
++++	06	16,67
Total	36	100

### **III-3-5. Signes cardiovasculaires**

#### **III-3-5-1. Œdèmes aigus du poumon**

Dans notre étude une patiente (2,77%) avait présenté un œdème aigu du poumon attesté par des râles crépitants, une dyspnée et une tachycardie avec des signes radiographiques pulmonaires.

#### **III-3-5-2. Electrocardiogramme**

Toutes nos patientes avaient bénéficié d'électrocardiogramme (ECG).

Le nombre d'ECG normal chez nos patientes était de 15 soit 41,67%.

Le nombre d'ECG qui présentait des anomalies était de 21 soit 58,33%.

Ces différentes anomalies sont représentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau XII : Répartition des patientes selon l'anomalie à l'ECG**

<b>Anomalie ECG</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Troubles du rythme	09	42,86
Troubles de la conduction	04	19,05
Hypertrophies	08	38,09
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

- Les troubles du rythme étaient de 09 cas soit 42,86% dont 08 cas de tachycardie régulière, sinusale et 01 cas de bradycardie régulière sinusale.
- Les troubles de la conduction étaient au nombre de 04 soit 19,05% dont 3 bloc de branche droit incomplet et 1 hémibloc antérieur.
- Les hypertrophies étaient au nombre de 08 soit 38,09% dont 7 hypertrophies ventriculaires gauches et 01 hypertrophie ventriculaire droite.
- Le rythme cardiaque était régulier et sinusal chez toutes nos patientes.
- La fréquence cardiaque moyenne était de 93,66 cycles par minute avec des extrêmes de 41 à 133 cycles par minute.

### **III-4. Données biologiques**

Nous notons que plus du tiers de nos patients avaient l'anémie soit 36,11%.

**Tableau XIII : Répartition des patientes selon les données biologiques**

<b>Données</b>	<b>Nombre de patientes</b>	<b>Pourcentage</b>
Hémoglobine <10g/dl	13	36,11
Plaquettes<150000	05	13,88
Cytolyse	06	16,66
Hyperuricémies	11	30,55
TP<50%	4	11,11
Créatininémie>13mg/l	8	22,22

### **III-5. Données de l'imagerie médicale**

#### **III-5-1. Radiographie du poumon**

Elle a été réalisée chez 12 patientes (33,33%) présentant des signes pulmonaires.

On a pu objectiver 1 OAP dans 12 cas (2,78%).

#### **III-5-2. Echographie abdominale**

Neuf cas d'ascite ont été objectivés soit 25 % des cas. Aucun cas d'hématome sous capsulaire du foie n'était objectivé.

### **III-6. TDM cérébrale**

Une seule patiente avait bénéficié d'une TDM cérébrale qui était indiqué devant des troubles de la conscience. La lésion était de type d'AVCH.

### **III-7. Les aspects thérapeutiques**

#### **III-7-1. Traitement de l'hypertension**

Le traitement comprenait l'administration de la nicardipine à la dilution de 0.5mg/ml à la seringue électrique avec une vitesse modulable en fonction de la PA dans 100% des cas, avec relais par voie orale de la forme Lp dosée à 50mg x 2/jour à partir du moment où la tension est stable par voie injectable.

#### **III-7-2. Ventilation**

Dix neuf (19) patientes avaient nécessité une ventilation artificielle, soit 52,78% des admissions sur des critères neurologiques, respiratoires ou hémodynamiques. La durée moyenne de la ventilation était de 3heures 37 minutes avec des extrêmes de 1h et 19jours.

#### **III-7-3. Traitement de l'insuffisance rénale:**

Neuf patientes (25%) avaient présenté une oligo-anurie nécessitant un traitement diurétique en sus du remplissage.

Le furosémide était utilisé en IVD ou à la PSE, 14 patientes (soit 38,38% des cas) en avaient reçu de façon systématique, 2 avaient bénéficié de dialyse.

#### **III-7-4. Traitement anticonvulsivant:**

Le principal médicament qui avait été utilisé systématiquement chez l'ensemble de nos patientes est le sulfate de magnésium.

#### **III-7-5. Apport des dérivés sanguins**

Les parturientes, nécessitant un apport de dérivés sanguins, étaient au nombre de 14 soit 38,88% des cas avec un taux d'hémoglobine inférieure à 8g/dl et ou avec des troubles de coagulation. Elles avaient reçu en moyenne 6 unités de plasma frais congelé, 8 culots globulaires.

#### **III-7-6. Traitement obstétrical**

Le mode d'accouchement était principalement la césarienne chez 22 patientes (61,11% des cas), dont la principale indication était le sauvetage maternel, réalisé sous anesthésie générale. Toutes les patientes qui présentaient des signes d'éclampsie ont été césarisées.

L'accouchement par voie basse était réalisé chez 14 patientes soit 38,89% des cas.

### **III-8. Evolution**

Dans notre étude nous avons recensé 3 cas de décès maternel soit un taux de mortalité maternelle de 8,33% et 33 patientes ont été transférées à la maternité.

## **DISCUSSION**

## **I. LA FREQUENCE**

La prééclampsie sévère avec ses complications est une pathologie préoccupante dans les pays en voie de développement où elle constitue un problème de santé publique [14].

Dans notre série, elle était de 25,17%, au Sénégal Sarr [93] à l'hôpital de Pikine a trouvé une fréquence de 15,07% et Diop [31] à l'hôpital de Touba avait 10%.

Dans les pays développés comme la France, les fréquences sont très basses et tournent autour de 1 à 2% dans la littérature ceci est en rapport avec un suivi de la grossesse qui reste régulier mais aussi les conditions socioéconomiques qui sont meilleures.

Dans la sous région, la prévalence est de 10,37% au Mali [1], au Nigéria Anorlu [94] a noté une fréquence à 7,6% alors qu'elle est plus basse au Gabon [94].

Les résultats de notre étude peuvent s'expliquer par le fait que :

- La réanimation de l'hôpital de kaolack est la seule structure de références en soins intensifs dans toute la zone. Les régions de kaolack, fatick et Kaffrine y reférent leurs patients graves, certainement lié au déficit de plateaux techniques pour pouvoir prendre en charge correctement ces patientes.
- De plus, dans cette zone les femmes ne font pas leur consultation prénatale comme recommander par l'organisation mondiale de la santé.

## **II. L'AGE MATERNEL**

Dans notre étude l'âge moyen était de 24,5 ans avec des extrêmes de 17 ans et 40 ans. Nos résultats confirment les études réalisées dans d'autres structures sanitaires du pays [31, 93].

L'âge jeune est mis en cause; il constitue un facteur déterminant car correspondant généralement à la première grossesse. Un rôle accordé à une certaine intolérance immunitaire maternelle dans la genèse de la prééclampsie est lié à la première grossesse.

Et selon Wade [106], il s'agit d'une pathologie de la femme de la trentaine en rapport avec une augmentation du nombre de femmes présentant une HTA essentielle après 35ans.

### **III. MODE DE RECRUTEMENT**

Notre série avait montré que 10 patientes venaient des autres régions. Ceci est lié au déficit de ressources humaines de qualité et manque de plateau technique des régions environnantes.

### **IV. LA PARITE**

Les résultats de notre étude sont conformes aux données de la littérature qui considèrent la primiparité comme étant l'un des facteurs de risque les plus importants avec une prévalence de 52,78%. Les multipares sont représentés dans 16,67% des cas [34].

Selon Edouard [34], c'est la notion de parité qui explique le risque élevé de la prééclampsie et de l'éclampsie chez la femme jeune et non l'âge maternel. Pour Goffinet, l'incidence est multipliée par 3 en cas de grossesse multiple comparativement à une grossesse monofoetale aussi chez la primipare que chez la multipare [44].

De plus, la prééclampsie est 3 à 4 fois plus fréquente chez la primipare que chez la multipare. L'hypothèse immunologique est que cette réaction plus fréquente et plus grave est due à l'exposition première de la mère aux villosités trophoblastiques.

Au Sénégal, cette fréquence élevée peut être expliquée par la précocité des mariages et les multiples convictions religieuses, socio culturelles. Mais aussi la contraception n'y fait pas l'unanimité.

## V. ANTECEDENTS

- **Médicaux**

Les antécédents familiaux et personnels sont une source majeure d'informations que l'on peut recueillir précocement au cours de la grossesse voire en préconceptionnel.

Des études faites sur les antécédents des patientes pré éclamptiques ont relevé que les facteurs de risque réno-vasculaire sont les plus fréquents chez les femmes pré éclamptiques comparativement à la population normale [68].

En effet Rais [76] rapporte que 6,8% des patientes d'une série avaient des antécédents vasculo- rénaux dominés par une obésité, HTA, et le diabète.

Beaufils montre que 40% des patientes ont des antécédents familiaux de diabète ou d'hypertension et 20% sont obèses [8, 7]. Les antécédents rénovasculaires (HTA, diabète, néphropathie, cardiopathie, obésité, tabac, oestroprogrestatif) par les lésions vasculaires qu'ils déterminent, peuvent être responsables d'une ischémie placentaire et constituent donc des facteurs de risque dans la survenue des complications.

Concernant les formes sévères de la prééclampsie, l'étude de STONE et coll. [76] montre que les facteurs de risque se limitent à l'obésité sévère dans la population générale et aux antécédents de pré éclampsie chez les multiples.

D'après Sibai [95], le risque de récidive de prééclampsie, après une première grossesse compliquée de pré éclampsie sévère au deuxième trimestre est de 65% et de 21% pour la forme sévère.

Dans notre série, 04 de nos patientes étaient porteuses soit d'HTA chronique, de cardiopathie, d'asthme et de diabète. Alors que seulement deux patientes avaient des antécédents de pré éclampsie (5,55%) et une patiente avait un antécédent d'éclampsie (2,78%).

- **Gynéco-obstétricaux**

Dans notre série, 14 de nos patientes avaient des antécédents gynéco obstétricaux( l'HTA gravidique, les avortements, et la césarienne).

D'autres antécédents importants ne sont pas précisés sur nos dossiers médicaux (HRP, RCIU). KEIRSE [76] a montré que 35% des RCIU ont pour cause l'HTA et les syndromes vasculo-rénaux. UZAN et SIBAI [95] ont trouvé dans des études différentes que des multipares avaient des antécédents d'HRP et de RCIU et /ou de mort périnatale, en rapport avec une pathologie vasculaire évoquée par le contexte, clinique ou l'examen histologique du placenta. Ces mêmes patientes avaient plus de chance de développer une prééclampsie.

## **VI. TERME DE LA GROSSESSE**

Au total 52.78% de nos patientes étaient admises entre 36-40SA, alors que 47.22% patientes étaient admises avant 35 SA, ce qui pose un problème de prématurité. Ceci conforte l'étude de Sarr [93].

## **VII. SUIVI DE LA GROSSESSE**

On a pu constater que 69,44% des grossesses n'étaient pas suivies. Ceci est conforme aux résultats des séries retrouvées au Mali et au Maroc [1, 76].

Les grossesses à risque sont rarement détectées et prises en charges avant l'accouchement dans nos régions du fait de la faible couverture prénatale. Beaucoup d'auteurs ont souligné l'importance des consultations prénatales.

Edouard et Sibai [33, 34, 69] insistent sur le rôle primordial de ces consultations.

## **VIII. PROFIL CLINIQUE**

### **VIII-1. La pression artérielle**

La majorité de nos patientes soit 63,89% avaient une PAS $\geq$ 16mmhg, ce qui rejoint les résultats de la série de Moujahind au Maroc [76] et d'Agnide au Mali [1].

Les critères diagnostiques adoptés pour notre étude sont ceux de la conférence de consensus de la société française d'anesthésie réanimation 2003 où un seul signe est suffisant pour retenir le diagnostic.

Ainsi 30.35% de nos patientes avaient une PAD $<$ 11mmhg ce qui est conforme à la série de Moujahind au Maroc [76].

### **VIII-2. Œdèmes**

Les œdèmes sont présents chez 80,33% de nos patientes soit généralisés dans 50% ou localisés au niveau des membres inférieurs dans 30,33%. Ceci vient confirmer les études réalisées au Mali et au Maroc [1; 91]. Par ailleurs l'absence d'œdème n'élimine pas la gravité puisque elle était présente dans 16,67% des cas.

### **VIII-3. Protéinurie**

La protéinurie était positive chez 96,24% des parturientes, dont 58,34% d'entre elles avaient 3 croix ou plus. L'apparition de protéinurie est liée à une atteinte glomérulaire qui survient en cas de prééclampsie.

### **VIII-4. Etat de conscience**

L'étude montre que 19,45% de nos patientes avaient un Glasgow inférieur ou égal à 8.

Ce taux élevé est lié au retard de consultation et mais au déficit de personnels qualifiés dans cette zone retardant ainsi la prise en charge.

### **VIII-5. L'insuffisance rénale aigüe**

La diurèse est d'abord conservée dans les formes légères de la prééclampsie ensuite dans les formes sévères où elle est inférieure à 500 ml/24h nécessitant une surveillance attentive. En effet, l'oligurie signe l'aggravation du pronostic maternel avec une diurèse inférieure à 500ml/24h ou 0,5ml/kg pendant 2heures consécutives. Elle est due à une hypo volémie mais peut également être due à un spasme de l'artère rénale ou à une insuffisance cardiaque.

Dans notre série 8,33% de nos patientes avaient une insuffisance rénale aigüe avec une oligurie<500cc/24h.

### **VIII-6. Signes cardiovasculaires**

#### **VIII-6-1. Oedème aigu du poumon**

Une patiente (2,77%) avait présenté un œdème aigu du poumon attesté par des râles crépitants et une dyspnée avec confirmation du diagnostic par la radiographie du poumon. L'OAP était lié à un excès de remplissage.

## **IX. PARACLINIQUE**

### **IX-1. Bilan biologique**

#### **IX-1-1. Fonction rénale**

Au cours de la prééclampsie, il existe des lésions anatomiques rénales pathognomoniques dites « endothélioses glomérulaires », ce qui entraîne une baisse du flux plasmatique rénal et la filtration glomérulaire causant ainsi la protéinurie, l'augmentation de la créatininémie et de l'uricémie [76]. La Protéinurie de 24h témoigne de l'atteinte glomérulaire ou d'un vasospasme, elle est peu sélective, d'ampleur variable, pouvant aboutir à un authentique syndrome néphrotique.

L'apparition d'une protéinurie de débit supérieur à 1g/24h est la marque de formes sévères de l'hypertension gravidique et a une valeur péjorative. Son importance est corrélée à la sévérité de l'atteinte rénale.

En ce qui concerne la créatininémie et l'urée sanguine, au cours de la grossesse normale, la filtration glomérulaire et le flux plasmatique rénal augmentent. Dans la prééclampsie cette double augmentation s'effectue moins bien.

Les valeurs observées restent légèrement supérieures à ce que l'on a eu en dehors de la grossesse normale [14]. Une créatininémie  $>80$  mmol/l (5mg/l), une urée sanguine  $>5$  mmol/l (0,39g/l) doivent être considérées comme pathologiques au cours de la grossesse. Leurs dosages devraient être effectués systématiquement lors du premier bilan afin de détecter les cas associés à une altération de la fonction rénale bien que rares.

le dosage de la créatininémie était effectué chez toutes les patientes et était pathologique ( $>13$ mg/l) chez 8 patientes soit 22,22%, valeurs superposables à celui de la série de Moujahid au Maroc [76] qui était à 18,05%. Cependant deux d'entre elles avaient présenté une insuffisance rénale organique ayant nécessité une épuration extra rénale.

### **IX-1-2. Numération formule sanguine, taux de plaquettes et Hémostase**

Au cours d'une grossesse normale, le taux d'hémoglobine et de l'hématocrite baissent à cause de l'hémodilution physiologique [76].

Pour contre l'hypovolémie est d'une grande fréquence dans la prééclampsie et constante dans les formes graves.

L'hématocrite devient supérieure à 40% traduisant ainsi l'hémoconcentration, qui augmente le risque de survenue du RCIU et de souffrance fœtale et / ou d'accidents aigus [76].

De plus, l'examen avait été effectué chez les 36 patientes. La thrombopénie apparaissait chez 13, 88% des patientes. Elle est de mauvais pronostic. Ce taux

reste identique à ceux trouvés dans la littérature ; Mjahed, Wahib, Kassimi ont trouvé respectivement 17,92%, 10,83%, 14,25% [14].

### **IX-1-3. Bilan hépatique**

Le HELLP syndrome complique la prééclampsie dans 5 à 20% des cas, alors que pour Edouard il est plus fréquent de l'ordre de 35% [31] or dans notre étude il était de l'ordre 10,06% comparé à la série de Moujahind [76] qui était à 13,4% , mais aussi ce taux reste inférieur à celui de Sarr[93] qui avait retrouvé 27,06%.

### **IX-2. Imagerie**

- Echographie abdominale

Elle doit être réalisée de façon systématique chez toute patiente éclamptique présentant des troubles de l'hémostase, ou un syndrome abdominal douloureux, pour faire le diagnostic d'hématome sous capsulaire du foie, le plus rapidement possible au stade de non rupture et pour préciser son étendue.

La survenue d'un hématome sous capsulaire du foie est une complication redoutable de la grossesse. Il survient, dans la majorité des cas, au décours d'un HELLP syndrome qu'il compliquerait dans 1,5 % des cas [5].

Elle a été indiquée chez 9 patientes (25%) ayant toutes en commun une ascite de moyenne à grande abondance, aucun cas d'HSCF n'a été observé sur la période d'étude.

- TDM cérébrale

Les répercussions maternelles de la PES ne se limitent pas à la période du perpartum. Ainsi, il est rapporté une incidence majorée d'hypertension artérielle et d'accident vasculaire cérébral chez des femmes ayant présenté une PES plusieurs années auparavant par rapport à des femmes témoins appariées sur l'âge et la date d'accouchement. Les lésions neuroradiologiques au cours de

l'éclampsie sont multiples et dominées par l'œdème cérébral localisé (48%) et l'ischémie (51,7%), hémorragiques dans 17,8% des cas [47]. Une seule de nos patientes avait bénéficié d'une TDM cérébrale qui avait mis en évidence les lésions à type d'accident vasculaire cérébral hémorragique soit 2.78%.

#### - RADIOGRAPHIE DU POUMON

Les complications cardio-pulmonaires sont plus rares, de 1 à 2% selon Sibai [76] ceci corrobore les résultats de nos études.

### **IX-3. Electrocardiogramme**

La PE et ses complications est associée à de profondes perturbations hémodynamiques dont la nature et l'importance restent controversées [65].

Plusieurs publications ont souligné l'importance du risque cardiovasculaire lié à la prééclampsie et à ses complications, mais aucune étude n'a étudié spécifiquement l'intérêt de l'ECG [4].

Dans notre série le nombre d'ECG pathologiques retrouvés était de l'ordre 58,33%.

Un suivi à long terme de ces patientes est capital quand on sait que les femmes enceintes qui ont souffert d'HTA gravidique et surtout de pré-éclampsie présentent à long terme un risque élevé d'évènement cardiovasculaire et/ou rénal. Le risque d'HTA chronique est multiplié par 18, le risque d'accident coronaire, cérébral, d'artériopathie et même de maladie thromboembolique veineuse est multiplié par 2 sur 5 à 15 ans après la grossesse [4].

### **X. PRISE EN CHARGE EN REANIMATION**

Lorsqu'un diagnostic de PES et/ou complications est posé, l'hospitalisation s'impose immédiatement dans une structure permettant la prise en charge des complications maternelles et fœtales en réanimation. Ceci passe par un bon conditionnement de la patiente avec un bilan minimum. Le choix et la

posologie des médicaments antihypertenseurs restent fondés sur la conférence d'expert de la SFAR de 2000 [80] et le seul bénéfice est de diminuer le risque de complication aigues maternelles.

L'objectif est d'obtenir une réduction d'environ 20% de la pression artérielle moyenne. Les inhibiteurs calciques sont les médicaments à utiliser en première intention seuls ou en association avec la clonidine par voie injectable intraveineuse ou en pousse seringue électrique. L'expansion volémique est indiquée en cas de chute brutale et significative de la pression artérielle lors de l'introduction des médicaments antihypertenseurs .

Dans la prééclampsie sévère, il est admis de manière consensuelle que le traitement doit permettre d'amener la pression artérielle diastolique entre 90 et 100mmHg ou la PAM entre 105 et 125mmHg [74].

La prévention des crises d'éclampsie en cas de PE sévère repose sur l'administration de sulfate de magnésium surtout devant l'apparition de signes neurologiques à la posologie de 1 g/h.

Les benzodiazépines peuvent être utilisées pour traiter une crise convulsive, à petites doses. Si la conscience est très perturbée, une intubation et une ventilation s'imposent, mais exposent au risque d'intubation impossible du fait de l'œdème des muqueuses, fréquent en cas de PES.

Le diazépam a été administré chez près de 100% des patientes avant leur admission en réanimation. Le principal médicament qu'on a utilisé systématiquement chez l'ensemble de nos patientes est le sulfate de magnésium à la dose de 4g en 20 minutes à la pousse seringue électrique puis 1g /h pendant 48h.

Le sulfate de magnésium reste le traitement de choix pour prévenir les récidives de crises convulsives au cours de l'éclampsie aussi bien pendant le travail que dans le post-partum.

L’association sulfate de magnésium et antihypertenseur reste la meilleure alternative pour la prévention mais avec précaution surtout si cette association est faite avec les inhibiteurs calciques [31].

La transfusion avait été effectuée chez 14 de nos patientes, il faut signaler à ce niveau le déficit de produits sans labiles surtout pour PFC.

## **XI. EVOLUTION**

Nous avons recensé 3 décès soit un taux de mortalité de 8,33%. L’évolution des patientes au cours de la période d’étude était marquée par la survenue des complications à type de Hellp Syndrome (10,06%), d’IRA (22,22%), d’AVC hémorragique (2,78), et d’OAP (2,78%). Cette IRA serait liée à une hypovolémie non corrigée avant l’admission, à un spasme de l’artère rénale ou à une insuffisance cardiaque.

La mortalité maternelle est de 8,33% dans notre série, ce taux de mortalité a tendance à régresser en Afrique, même s’il reste élevé comparativement aux pays développés.

Les décès survenus étaient dus : à un retard de référence, un manque de moyen financier pour la continuité des soins, le retard de PEC pour la dialyse et au manque de produits sanguins labiles.

## **CONCLUSION**

La pré-éclampsie est une maladie de l'endothélium maternel dont l'origine est placentaire. Elle est spécifique à l'espèce humaine. Elle est spécifique de la grossesse car elle disparaît quelques jours après l'accouchement et n'est pas décrite en dehors de la grossesse(en dehors du post partum).

L'origine est le plus souvent une anomalie de la perfusion placentaire (hypoperfusion, phénomènes d'hypoxie ré-oxygénation).

Cette dysfonction placentaire est responsable de la libération dans la circulation maternelle de facteurs d'origine trophoblastique qui sont responsables de l'atteinte endothéliale générale retrouvée chez les femmes pré-éclamptiques.

La prééclampsie sévère et ses complications restent encore fréquentes dans les pays en voie de développement. Elles sont grevées d'une lourde mortalité et d'une morbidité maternelle.

Le pronostic de ces patientes dépend aussi de ces atteintes qui peuvent être cardiaque, rénale, pulmonaire, neurologique et hématologique.

Notre étude avait pour objectif général d'étudier les signes de la pré-éclampsie sévère et de ses complications

Les objectifs spécifiques étaient:

- d'étudier les signes cliniques ;
- d'étudier les signes paracliniques (biologie, électrocardiogramme et imagerie) ;
- d'évaluer les mesures de prise en charge.

Ce travail concerne une série de patientes admises au service de réanimation de l'hôpital régional de Kaolack pour pré-éclampsie sévère et ses complications.

L'étude avait été réalisée sur la période allant du 1<sup>er</sup> Mai 2015 au 31 Décembre 2015 et avait comme cadre d'étude le service d'Anesthésie et de Réanimation de l'Hôpital régional de Kaolack.

Les critères d'inclusion étaient basés sur l'admission de patiente à la réanimation pour éclampsie sévère et ses complications et avec comme critère de non exclusion tout patient admis pour une autre pathologie différentes de ces dernières.

Notre étude portait sur 36 patientes sur 143 patients admis à la réanimation durant cette période soit une fréquence de 25,17%.

L'âge moyen était de 27,5 ans avec des extrêmes de 17ans à 40 ans.

Les primipares étaient plus représentées dans l'étude avec un pourcentage de 52,78% suivi des paucipares 30,55 et enfin les multipares qui représentaient 16,67%.

Notre travail avait montré que 69,44% des patientes n'avait pas été bien suivies lors de leur grossesse.

Plus de la moitié des patientes avaient une HTA sévère, des oedèmes étaient présentes sur 30 de nos patientes (83,33%) avec une protéinurie aux bandelettes urinaires à trois croix d'albumine (41,67%).

Des examens de grande valeur pronostique comme la numération formule sanguine, la créatininémie, le bilan de coagulation, les transaminases hépatiques, étaient accessibles en urgence (100%).

Par ailleurs le nombre d'ECG qui présentait des anomalies était de 58,33%.

Sur le plan thérapeutique, la nicardipine était le principal agent antihypertenseur utilisé associé au sulfate de magnésium comme anticonvulsivant. L'efficacité du traitement médico-chirurgical était satisfaisante.

Dans notre étude nous avons recensé 3cas de décès maternel soit un taux de mortalité maternelle de 8,33%.

A l'issue de ce travail, il ressort, l'existence d'atteintes cardiaques dans la prééclampsie sévère, ce que nous amène à formuler les recommandations suivantes :

- le suivi correct des CPN par un professionnel et doit être faite en nombre suffisant avec dépistage des femmes avec un risque cardiovasculaire.
- instaurer à la dernière CPN un bilan biologique de routine.
- Instaurer à la dernière CPN une visite pré anesthésique.
- la surveillance de la pression artérielle de manière régulière chez toute femme enceinte.
- faire une étude sur un grand échantillon et sur une plus longue durée afin de mieux apprécier les complications cardiovasculaires au cours de la prééclampsie sévère et ses complications.

## BIBLIOGRAPHIE

**1- Agnide M**

Prise en charge et pronostic de l'eclampsie en réanimation polyvalente au CHU Poing G de Bamako.  
Thèse Méd.2010.Bamako.

**2- Anorlu R.i, Nmandi C, Iwuala and Célestine U.Odum.**

Risk factors for pré eclampsia in logos, Nigeria.  
Am J Obstet Gynecol 2008 ;95 :1524-39.

**3- Aya AG,Vialles N,Ripart J.**

Anesthésie et prééclampsie.  
Ann Fr Anesth Réanim 2010 ; 29 :141-147

**4- Baragou S, et al.**

Hypertension artérielle et grossesse à Lomé (Afrique sub-saharienne) : aspects épidémiologiques, diagnostiques et facteurs de risque. Ann Cardiol Angeiol (Paris) (2014),

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2014.05.006>; 07/08/2017

**5- Bacq Y**

Foie et grossesse.  
Encycl. Méd. Chir, Hépatologie.1996 ;7-041-G-15,  
Gynécologie/obstétrique, 5- 045-E-10 :8p.

**6- Beaufils M**

Hypertension gravidique Encycl. Méd.  
Chir., néphrologie urologie. 2001 ;18-058-D-10,  
gynécologie/obstétrique, 5-036-A-10,  
Cardiologie, 11-302-K-10 :1-15

**7- Beaufils M.**

Aspirine et prévention de la prééclampsie.  
Rev Med Interne 2000; 21: 68-74.

**8- Beaufils M, Haddad B**

Hypertension artérielle pendant la grossesse : aspects physiopathologiques et pronostic à long terme.

Encycl. Med Chir. Obstétrique (5-036-A-10).

**9- Belfort M, Anthony J, Saad G, Clark S, Didly G, Thompson.**

Prematurity represents an Independent Risk for eclampsia in preeclamptic women being treated with MGSO4.

AJOG.2006 ;10 :486.

**10- Benjamin D, Hamar MD, Irina A, Buhimschi MD, Anna K.**

Sérum and urine inhibin A but not free activin A are endocrine biomarkers of severe pre-eclampsia.

Am J Obstet Gynecol 2006 ;195 :1636-45.

**11- Benjamin D, Hamar MD, Irina A, Buhimschi MD, Anna K, Sfakianaki MD,**

Sérum and urine inhibin A but not free activin A are endocrine biomarkers of severe pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2006 ;195 :1636-45.

**12- Berkane N**

Prééclampsie ou Toxémie gravidique: hospitalier, suivre à distance, prévenir.

Concours médical(Paris) 2010 ;132(8) :338-339.

**13- Berkane N.**

Définitions et conséquences des hypertension artérielles de la grossesse.

Ann Fr Anesth Réanim 2010 ;29 :1-6

**14- Beye M D, Diouf E, Bah MD, Ndoye M, Kane O, Sall-ka B.**

Prise en charge du HELLP syndrome en réanimation à Dakar.

Ann Fr Anesth Réanim 2006 ; 25 :291-295.

**15- Beye M , Diouf E, Kane O, Ndoye MD, Seydi A, Ndiaye PI, Sall BK.**

Prise en charge de l'éclampsie grave en réanimation en milieu

Tropical africain. A propos de 28 cas.

Ann Fr Anesth Réanim 2003 ;22 :25-29.

- 16- Bouaggad A, Laraki M, Bouderka MA, Harti A, EL Mouknia M, Barrou H, et al.**  
Les facteurs du pronostic maternel dans l'éclampsiegrave.  
Rev Fr gynécol obstét .1995 ; 90 :205-7.
- 17- Boutroy M J**  
Utilisation des antihypertenseurs en obstétrique.  
Obstétrique (5-036-A-20).
- 18- Bretelle F, Sabatier F, Shojai R, Agostini A, Dignat-George,F.**  
Avancées dans la physiopathologie de la prééclampsie : Place de la réponse inflammatoire.  
Gynécologie obstétrique -fertilité :2004 ;32:482-489.
- 19- Bresson S-just, Houfflin V-Debarge, Herchin-Decobert, MoranneO, Codaccioni X, Subtil D.**  
Elévation majeure de l'uricémie associée à des vomissements au cours du troisième trimestre de la grossesse.  
Gynécologie Obstétrique Fertilité 2004 ; 32 :713-715.
- 20- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R.**  
The "Great Obstetrical Syndromes"are associated with disorders of deep placentation.  
Am J Obstet Gynecol 2011;204(3):193–201.
- 21- Bulmer JN, Morrison L, Longfellow M, Ritson**  
A, Pace D. Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies.  
Hum Reprod 1991;6(6):791–8
- 22- Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. Best**  
Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011;25(3): 287–99
- 23- Burton GJ, Jauniaux E.**  
Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia.  
J Soc Gynecol Investig 2004;11(6):342–52

- 24- Carmeliet P.**  
Developmental biology. One cell, two fates.  
Nature 2000;408(6808):43–5
- 25- Cissé C T, Ba SA, Ndiaye M F, Diouf B.**  
Hypertension artérielle de la femme enceinte en Afrique Noire  
Sem.Hop.Paris ; 1995 ;71 :167-177.
- 26- Collinet P, Delemer M-Lefebvre, Dharancy S, Lucot J-P.**  
Le HELLP syndrome : diagnostic et prise en charge thérapeutique.  
Gynécologie obstétrique Fertilité 2006 ; 34 :94-100.
- 27- Corinna Wicke MD, Philippe L. Pereira MD, Eva Neeser MD, Ingo Flesch C,**  
Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome:Evaluation of diagnostic and  
therapeutic ,optionsdA unicenter study  
Am J Obstet Gynecol 2004;190: 106-112
- 28- Craven CM, Morgan T, Ward K. Decidual**  
Spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts.  
Placenta 1998;19(4):241–52
- 29- Dailland ph , Belkacem H1 Lamour ,**  
Conférences d'actualisation de la SFAR 1999 :323-351
- 30- DiFederico E, Genbacev O, Fisher SJ.**  
Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts  
within the uterine wall.  
Am J Pathol 1999;155(1):293–301.
- 31- Diop F.**  
Prise en charge de l'éclampsie à l'hôpital de Touba  
Mémoire de fin de spécialisation d'Anesthésie Réanimation ;UCAD 2010,N°423
- 32- Dumas Stéphane.**  
Toxémie gravidique, pré éclampsie, signes oculaires.  
Revue 17-02-2003.

- 33- Edouard D.**  
Prééclampsie. éclampsie.  
Encycl. Med Chir. Anesthésie-réanimation.2003 ; 36-980-A-10.
- 34- Edouard D.**  
Toxémie gravidique. In: Karman S, editor. Anesthésie réanimation chirurgicale.  
3e édition. Paris : Flammarion .2003 : 1211–21.
- 35- Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie**  
G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases.  
J Clin Invest 2003;111(5):707–16.
- 36- Fan X, Rai A, Kambham N, Sung JF, Singh N, Petitt M, et al.**  
Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications. J Clin Invest 2014;124(11): 4941–52
- 37- Ferrara N.**  
Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress.  
Endocr Rev 2004;25(4):581–611.
- 38- Fontenot Todd, MD, Davis F, Lewis, MD, Frederik Brian J,**  
A prospective randomized trial of magnesium sulfate in severe preeclampsia.  
Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 :1788-94.
- 39- Foster RR, Hole R, Anderson K, Satchell SC, Coward RJ, Mathieson PW, et al.**  
Functional evidence that vascular endothelial growth factor may act as an autocrine factor on human podocytes.  
Am J Physiol Renal Physiol 2003;284(6):F1263–73
- 40- Fraser R, Whitley GS, Johnstone AP, Host AJ, Sebire NJ, Thilaganathan B, et al.**  
Impaired Decidual natural killer cell regulation of vascular remodelling in early human pregnancies with high uterine artery resistance.  
J Pathol 2012;228(3):322–32
- 41- Gaber LW, Spargo BH, Lindheimer MD. Renal**  
Pathology in pre-eclampsia. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1994;8(2):443–68.

- 42- Gerber HP, Condorelli F, Park J, Ferrara N.**  
Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor receptor genes, Flt-1, but not Flk-1/KDR, is upregulated by hypoxia.  
J Biol Chem 1997;272(38):23659–67.
- 43- Girard F, Bureau G , Bayoumeu F , Fresson J , bouvier- colle M. H Boutroy JL**  
Les complications sévères de la grossesse et de l'accouchement : état des lieux en lorraine dans le cadre de l'enquête européenne.  
J Gynécol Obstet Biol reprod .2001 ; 30(suppl. au n°6) : 210-217.
- 44- Goffinet F.**  
Epidémiologie de la prééclampsie  
Ann Fr Anesth Réanim 2010 ;29 :7-12
- 45- Haddad B, Beaufils M, Bavoux F**  
Prise en charge de la prééclampsie.  
Encycl. Méd. Chir. Obstétrique (56-036-A-20).
- 46- Haddad B, Louis – sylvestre C, Doridot V, Touboul C, Abirached F, B.J. Paniel.**  
Critères d'extraction foetale dans la prééclampsie.  
Gynecol Obstet Fertil 2002; 30: 467-73.
- 47- Harandou M et Coll.**  
Apport de l'imagerie neurologique chez les éclamptique.  
Ann Fr Anesth Réanim 2006 ;25 :77-83
- 48- Heydarian M, McCaffrey T, Florea L, Yang Z, Ross MM, Zhou W, et al.**  
Novel splice variants of sFlt1 are upregulated in preeclampsia.  
Placenta 2009;30(3):250–5.
- 49- Hiby SE, Apps R, Sharkey AM, Farrell LE,**  
Gardner L, et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2.  
J Clin Invest 2010;120(11):4102–10.

- 50- Hornig C, Barleon B, Ahmad S, Vuorela P, Ahmed A, Weich HA.**  
Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids.  
Lab Invest 2000;80(4):443–54
- 51- Hubel CA.**  
Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia.  
Proc Soc Exp Biol Med 1999;222(3):222–35.
- 52- Hung TH, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ.**  
Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia.  
Circ Res 2002;90(12):1274–81.
- 53- Huppertz B, Kingdom J, Caniggia I, Desoye G, Black S, Korr H, et al.**  
Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation.  
Placenta 2003;24(2–3):181–90
- 54- Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin R W, Magann E F.**  
Maternal mortality associated with hellp syndrome.  
Am J Obstet Gynecol 1999;4: 181.
- 55- Jaeger F, Schneider, Tarantino M, Meziani F, Bartholin F, B. Viville,**  
Hypertension artérielle de la grossesse : pas de révolution mais des avancées à petits pas.  
Réanimation 2002 ; 11 : 516-23.
- 56- Kaufmann P, Black S, Huppertz B.**  
Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia.  
Biol Reprod 2003;69(1):1–7
- 57- Kbadza K, Baeta S, Kotor kT, Hodonou A.K.S**  
L'éclampsie à la clinique de gynécologie-obstétrique du C.H.U tokoin-lome (Togo)  
Médecine d'Afrique noire 1996;43 :3.

- 58- Kichou B, et al.**  
Épidémiologie de la prééclampsie dans la région de Tizi-ouzou (Algérie).  
Ann Cardiol Angeiol Paris2015 ; 04 : 4-5
- 59- Kendall RL, Thomas KA.**  
Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90(22):10705–09.
- 60- Khalil RA, Granger JP.**  
Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models.  
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002;283(1): 29–45.
- 61- Knapen MF, van Altena AM, Peters WH, Merkus HM, Jansen JB, Steegers EA.**  
Liver function following pregnancy complicated by the HELLP syndrome.  
Br J Obstet Gynecol 1998; 105:11.
- 62- Labib.S**  
Eclampsie : épidémiologie et facteurs pronostiques en milieu de réanimation.  
Thèse Med 2005 N° 232 Casablanca
- 63- Lankoande J, Toure B, Ouedraogo A, Ouedraogo C.M.R, Ouattaret T, Bonane B**  
Les éclampsies à la maternité du centre hospitalier national YALGADO OUEDRAOGO de OUAGADOUGOU (BURKINA FASO).  
Médecine d’Afrique Noire . 1998 ;45 : 6.
- 64- Lash GE, Schiessl B, Kirkley M, Innes BA, Cooper A, Searle RF, et al.**  
Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy. J Leukoc Biol 2006;80(3):572–80.
- 65- Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Gil S, Tsatsaris V.**  
Placenta humain.  
EMC -Obstétrique/Gynécologie 2015;0(0):1–18

- 66- Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al.**  
Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia.  
N Engl J Med 2006;355(10):992–1005.
- 67- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al.**  
Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med 2004;350(7):672–83.
- 68- Léye P A.**  
Réanimation des formes graves de prééclampsie sévère au CHU le Dantec  
Thèse Med., Dakar, 2010 ; N°04 : 104p
- 69- Mabie WC, Sibai B.M.**  
Treatment in an obstetric intensive care unit.  
Am J Obstet Gynecol 1990; 162(2) : 1-4.
- 70- Mattar F., Sibai B.M.**  
Preeclampsia (clinical characteristics and pathogenesis).  
Clinical in liver disease, 1999, 3, n°1 : 1-12.
- 71- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al.**  
Excess placental soluble fmslike tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia.  
J Clin Invest 2003;111(5):649–58.
- 72- Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A.**  
A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies.  
Br J Obstet Gynaecol 1994;101(8):669–74
- 73- Mjahed K, Hammamouchi B, Hammoudi D, Harti A, Miguil M.**  
Analyse critique des troubles de l'hémostase au cours de l'éclampsie ( A propos de 106 cas).  
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1998; 27: 607-610
- 74- Moignet C, Diemunsch P, Pottecher T.**  
Anesthésie réanimation et prééclampsie.  
Conférences d'actualisation de la SFAR 2003 : 387-406.

- 75- Moulin B, Hertig A, Rondeau E.**  
Rein et prééclampsie.  
Ann Fr Anesth Reanim 2010 ;29(1) :83-90.
- 76- Moujahid H**  
Prise en charge de la prééclampsie sévère et de l'éclampsie en réanimation chirurgicale au CHU de Fès  
Thèse Méd.2007, N°24.Fès
- 77- Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Franken F, et al.**  
Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast.  
Hum Reprod 2008;23(6):1407–15.
- 78- Osol G, Moore LG.**  
Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy.  
Microcirculation 2014;21(1):38–47.
- 79- Palot M, Kesleer P, Visseaux H, Botmans C.**  
Toxémie gravidique.  
Département d'anesthésie –réanimation, CHU de Reims.  
Conférences d'actualisation de la SFAR 1997 :633-50.
- 80- Pottecher T (SFAR).**  
Réanimation des formes graves de pré éclampsie.  
Conférence d'experts de la SFAR 2000 :1-16.
- 81- Pottecher T, Luton D, Zupan V, Collet M.**  
Prise en charge en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie.  
Ann Fr Anesth Réanim 2009 ;28(3) :275-81.
- 82- Pourrat O.**  
Pré éclampsie et éclampsie : progrès thérapeutique.  
Service de réanimation méd. et médecine interne, CHU de Poitiers.  
Actualités néphrologiques 2004

- 83- Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M.**  
The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies.  
Placenta 2006;27(9–10):939–58.
- 84- Ragheb T.**  
La pré-éclampsie de point de vue de l'obstétricien.  
Thèse Med 2002, N° 26. Casablanca
- 85- Raikwar NS, Liu KZ, Thomas CP.**  
Protein kinase C regulates FLT1 abundance and stimulates its cleavage in vascular endothelial cells with the release of a soluble PIGF/VEGF antagonist.  
Exp Cell Res 2013;319(17): 2578–87.
- 86- Rajakumar A, Cerdeira AS, Rana S, Zsengeller Z, Edmunds L, Jeyabalan A, et al.**  
Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia.  
Hypertension 2012;59 (2): 256–64
- 87- Rajakumar A, Whitelock KA, Weissfeld LA, Daftary AR, Markovic N, Conrad KP.**  
Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2 alpha, in placentas from women with preeclampsia.  
Biol Reprod 2001;64(2):499–506
- 88- Redman CW, Sargent IL.**  
Latest advances in understanding preeclampsia.  
Science 2005;308(5728):1592–4
- 89- Reister F, Frank HG, Kingdom JC, Heyl W,**  
Kaufmann P, Rath W, et al. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women.  
Lab Invest 2001.
- 90- Repke JT, Robinson JN.**  
The prevention and management of pre-eclampsia and eclampsia.  
Inter J Gynecol Obstet 1998; 62 :1-9.

- 91- Rizk NW, Kalassian KG, Gilligan T, Druzin M. I,Danieln D. L.**  
Obstetric complications in pulmonary and critical care medicine.  
Chest 1996 ; 110(3) : 791-808.
- 92- Roberts JM.**  
Endothelial dysfunction in preeclampsia.  
Semin Reprod Endocrinol 1998;16(1):5-15.
- 93- Sarr J.B**  
La prise en charge de la prééclampsie sévère : étude prospective à propos de 133 cas au service de Réanimation à l'Hôpital de Pikine.  
Mémoire DES Anesthésie Réanimation UCAD- Dakar ; 2014 n° 927
- 94- Schappes JP, Jhustin J, Thoumsin HJ.**  
Physiopathologie placentaire  
Encyclopédie Med Chir., obstétrique.1990 ;10 :5037A10 .
- 95- Sibai B.M.**  
Eclampsia. VII. Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis.  
Am J Obstet Gynecol 1992; 166 : 1757-63.
- 96- Smith G, Crossley J, A taken D.**  
The risk factors of pre eclampsia.  
AJOG, 2006, 10.532.
- 97- Soydemir F, Kenny.**  
Hypertension in pregnancy.  
Current Obstetrics-Gynaecology 2006; 16:315-320.
- 98- Staff AC, Ranheim T, Khoury J, Henriksen T.**  
Increased contents of phospholipids, cholesterol, and lipid peroxides in decidua basalis in women with preeclampsia.  
Am J Obstet Gynecol 1999;180(3 Pt 1):587-92.
- 99- Suresh M. S**  
The high-risk obstetric patient : hellp syndrome (An anesthesiologist's perspective).  
Anesthesiol Clin North Am 1998; 16(2) : 331-348.

- 100- Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, et al.**  
Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences.  
J Clin Endocrinol Metab 2003;88(11):5555–63.
- 101- Uzan S, Merviel Ph, Sannes S, Dumont A, Iraki B, Guyot B, Uzan**  
Indications de terminaisons de la grossesse en cas de pré éclampsie, d'hypertension, de retard e croissance intra utérin, d'hepatopathie gravidique et de cardiopathie.  
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1995 ; 24, suppl: 33-40
- 102- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al.**  
Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia.  
Nat Med 2006;12(6):642–9.
- 103- Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al.**  
New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia.  
Hypertension 2014;63(2): 346–52.
- 104- Vidal F, Aragonés J, Alfranca A, de Landázuri MO.**  
Up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 after endothelial denudation: role of transcription factor Egr-1.  
Blood 2000;95(11):3387–95.
- 105- Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T,**  
Ugolini S. Functions of natural killer cells.  
Nat Immunol 2008;9(5):503–10.
- 106- Wade KA.**  
La prééclampsie: épidémiologie et difficultés de prise en charge de ses complications.  
Mémoire de fin de Spécialisation en Anesthésie réanimation ;UCAD 2005
- 107- Yallampalli C, Garfield RE.**  
Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia.  
Am J Obstet Gynecol 1993;169(5):1316–20

- 108- Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al.**  
Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374 (1):13–22.
- 109- Zhao S, Gu Y, Fan R, Groome LJ, Cooper D, Wang Y.**  
Proteases and sFlt-1 release in the human placenta.  
*Placenta* 2010;31(6):512–8
- 110- Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ, et al.**  
Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice.  
*Nat Med* 2008;14(8):855–62.
- 111- Zhou Y, Bellingard V, Feng KT, McMaster M,**  
Fisher SJ. Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PIgf, and VEGF-C.  
*Dev Biol* 2003;263(1):114–25