

Pré-éclampsie

Prise en charge
multi-disciplinaire optimisée



Pr Alexandre Mignon

DAR Cochin Port-Royal

Maternité Port-Royal

alexandre.mignon@cch.aphp.fr



Plan

- Définition / Épidémiologie
- Nouvelle Physiopathologie
- Les formes spéciales (HELLP) et les complications
- Stratégie de prise en charge multi-disciplinaire
- Prise en charge en réanimation (Magnesium)
- Prise en charge anesthésique (ALR)
- Conclusions et recommandations

La pré-éclampsie

- Pathologie maternelle associant :
 - Hypertension artérielle
 - Protéinurie
 - Œdèmes
- Pathologie maternelle spécifique de la grossesse
 - N'existe pas en dehors de la grossesse*
 - Pathologie non retrouvée chez l'animal :
 - Pas de preeclampsie spontanée chez l'animal*
 - Pathologie 2°/3° trimestre
 - Origine placentaire :
 - *Spécifique de la grossesse*
 - *Existe en l'absence de fœtus (grossesses molaires)*
 - *Existe en cas de grossesse abdominale*
 - *Disparaît après l'ablation du placenta*

Définition et Epidémiologie

- **HTA essentielle :**
HTA > 140/90 en début de grossesse
- **HTA gravidique (HTAG) :**
HTA > 140/90 isolée après 20 semaines de grossesse
- **Pré éclampsie (P.E.) :**
HTAG + albuminurie > 300 mg / j (ou ++)
- **Pré éclampsie sévère (10% des PE) : Rôle du MAR +++**
PA > 160/110
ou albuminurie > 3.5 g / j
ou *signes de gravité associés*

Signes de gravité associés

Clinique

- Douleurs épigastriques, nausées, vomissements
- Céphalées, troubles visuels, hyper réflectivité
- Oligurie < 20 ml/h

Biologique

- Hémolyse
- ASAT > 3 fois la normale
- Thrombopénie < 100 000
- Créatininémie > 100 micromoles/l
- Uricémie > 360 mmol/l et accroissement > 60 mmol/24H

+ Cinétique des troubles

Définition et Epidémiologie

- **Complication grave et « fréquente » de la grossesse (↑)**
2 à 3% des grossesses
 - la primiparité
 - la multiparité « à partenaires multiples »
 - ethnies noires et antillaises
- **Mortalité et Morbidité maternelle +++**
 - Cause N°2 de mort maternelle en France (1996-2002)

| | |
|----------------------|------|
| Maladie VTE | 21 % |
| Maladie Hypertensive | 19 % |
| Hémorragies | 14 % |
| Infection | 12 % |
| Cardiopathies | 9 % |
| Anesthésie | 2 % |

Causes de mort maternelle
USA 1991-1999

Berg JC, *Obstet Gynecol* 2003; 101: 289

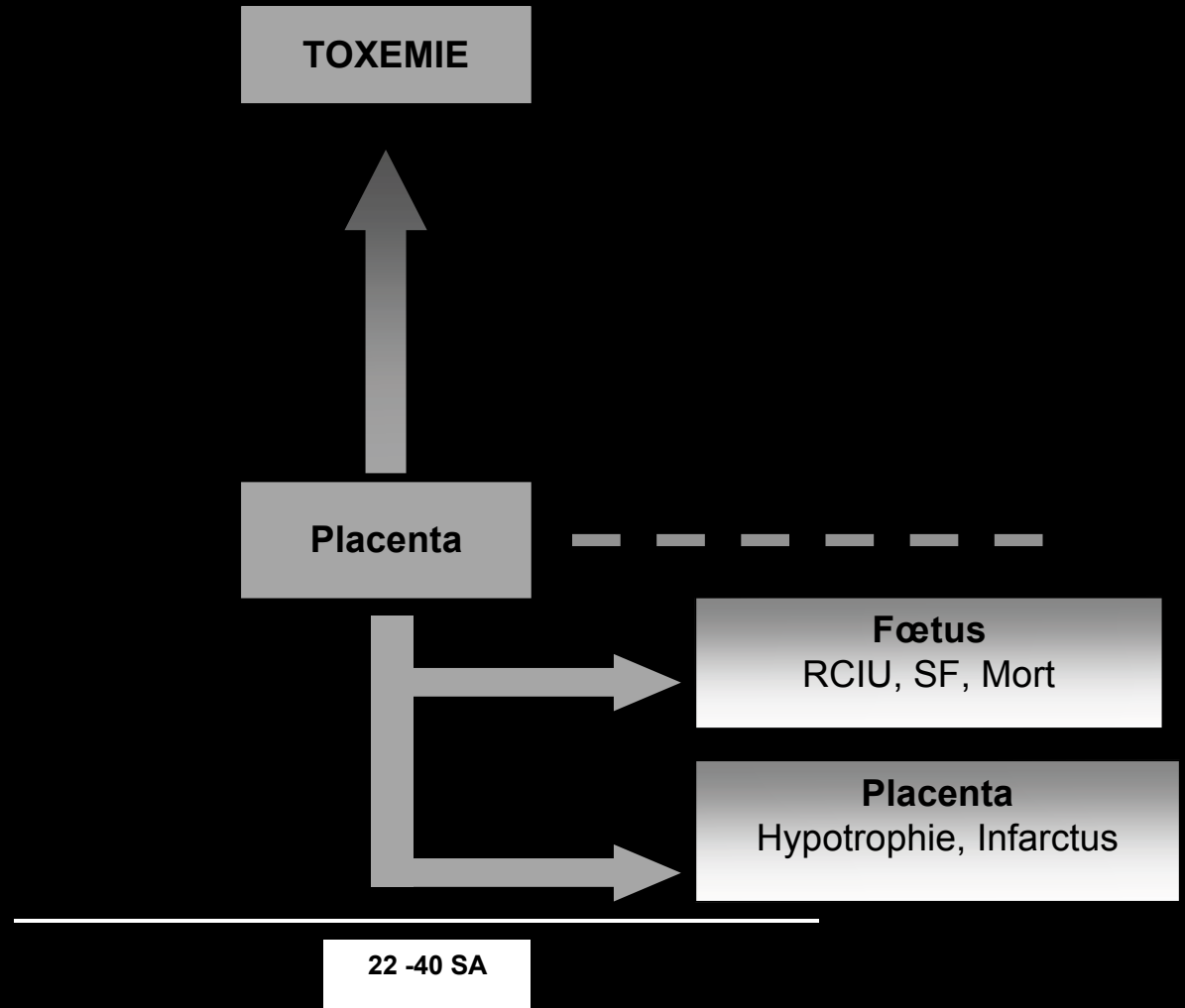
| | Cases (n=135) | | Controls (n=270) | | P |
|---|---------------|------|------------------|-----|--------|
| <i>Pregnancy Related Diseases</i> | n | % | n | % | |
| Preeclampsia and/or eclampsia | 30 | 22.2 | 0 | 0.0 | <0.001 |
| Postpartum hemorrhage | 30 | 22.2 | 2 | 0.7 | <0.001 |
| Pulmonary complications | 19 | 14.0 | 0 | 0.0 | <0.001 |
| Cerebrovascular event | 13 | 9.6 | 0 | 0 | <0.001 |
| Amniotic and/or blood clot embolism | 11 | 8.1 | 0 | 0 | 0.004 |
| Cardiac complications | 11 | 8.1 | 0 | 0.0 | <0.001 |
| Placental abruption | 7 | 5.2 | 1 | 0.4 | 0.002 |
| Anesthesia-related complications | 7 | 5.2 | 0 | 0.0 | <0.001 |
| Gestational diabetes | 6 | 4.4 | 4 | 1.5 | 0.09 |
| Acute renal failure | 5 | 3.1 | 0 | 0 | 0.004 |
| Infection | 4 | 3.0 | 2 | 0.7 | 0.10 |
| Placenta previa | 2 | 1.5 | 2 | 0.7 | 0.60 |

Anesth Analg 2001; 93: 134

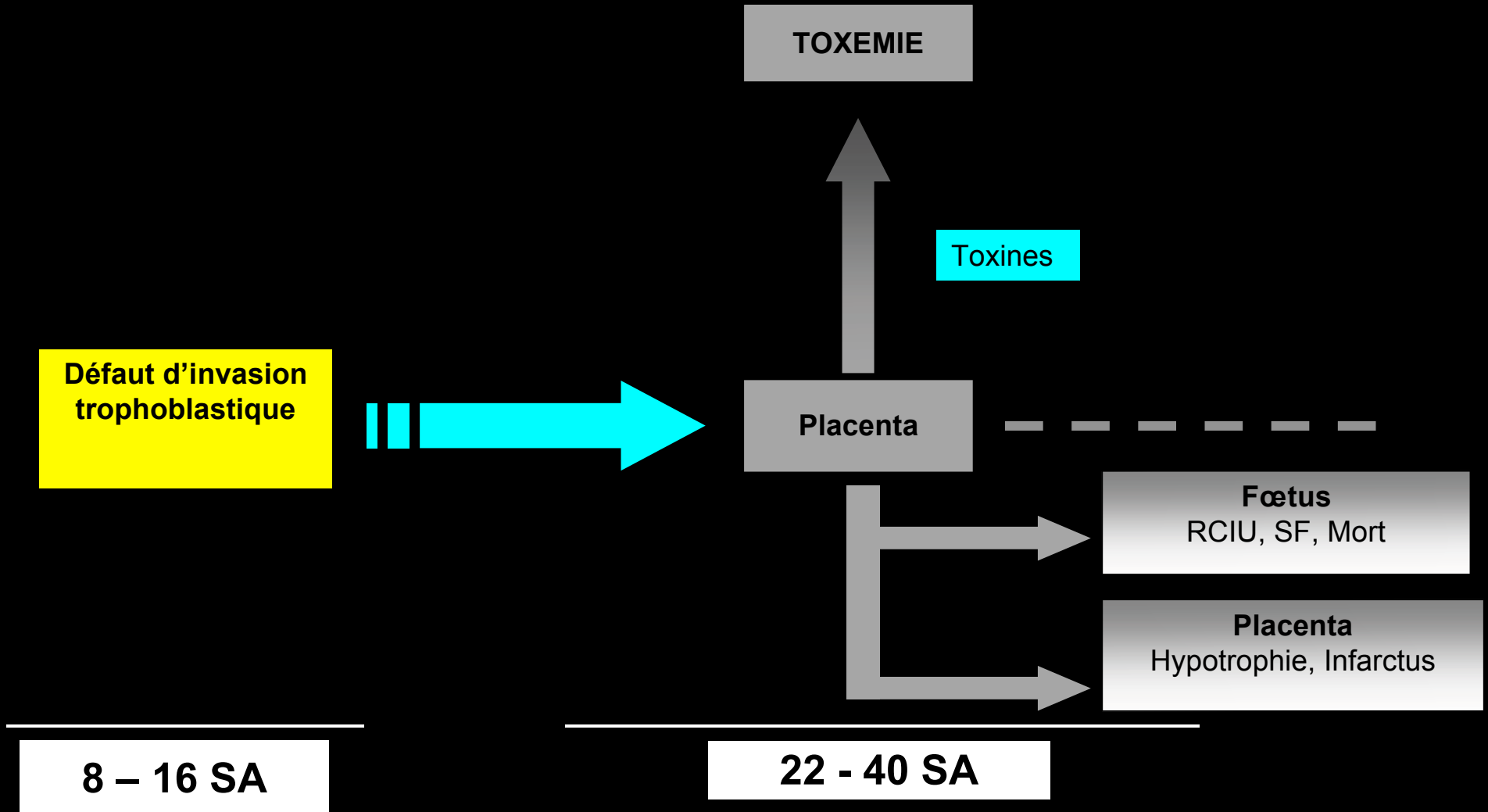
Physio-Pathologie

L'actualité c'est là !

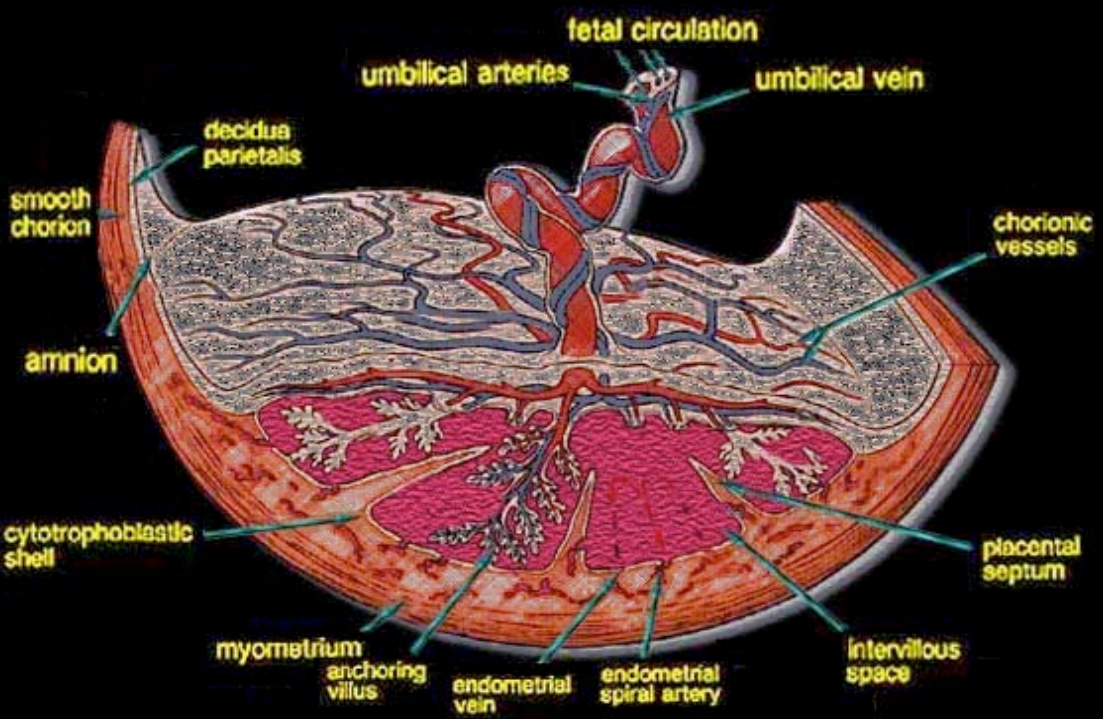
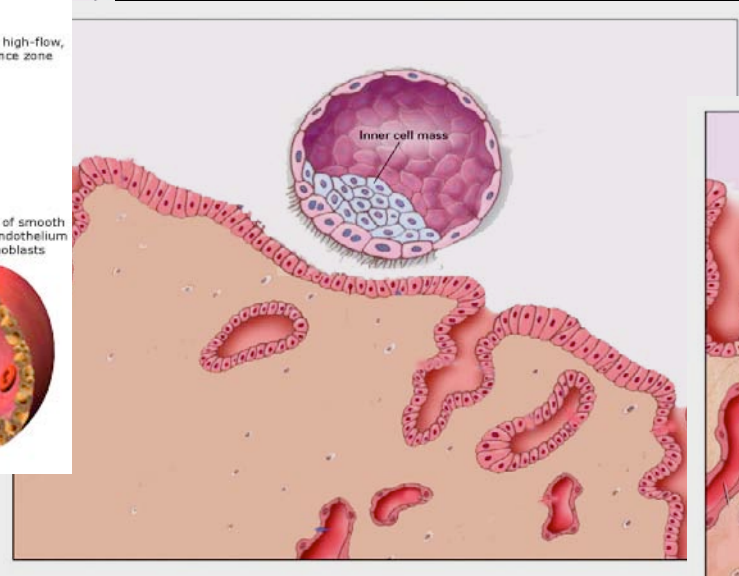
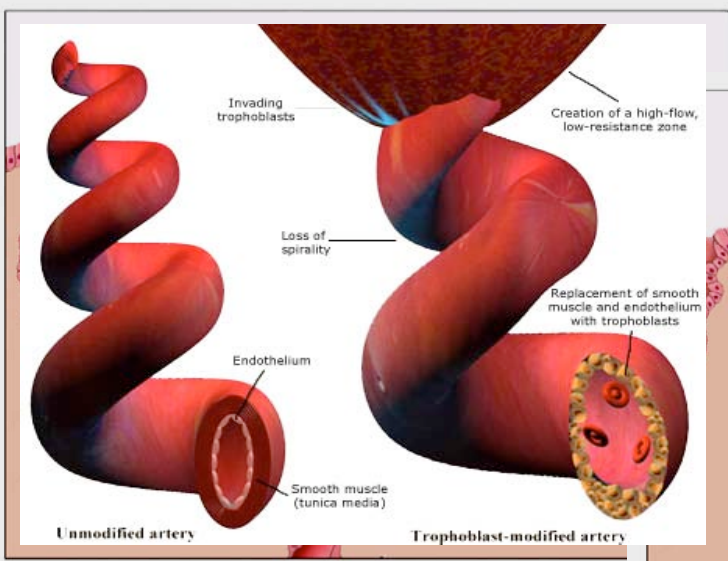
Historique de la pré-éclampsie



Historique de la pré-éclampsie



Physiopathologie



- Conflit Immun (greffe)
- Angiogénèse
 1. Limitée
 2. Syst. artériolaire

Faible résistance
Haut Débit
1000 ml/min à terme

Pré-éclampsie

- Invasion limitée des artères spiralées
 - Prédilection génétique ?
 - Expression inappropriée d'intégrines ?
 - Défaut d'angiogénèse

→ Réduction du diamètre artériel moyen

→ Maintien de l'innervation Σ

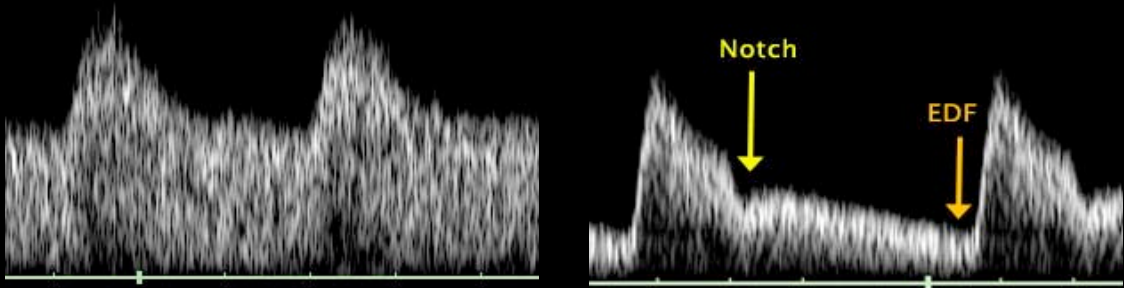
→ Réduction de la perfusion utéro-placentaire, perfusion intermittente

→ **Hypoxie/Réoxygénation**
(H/R) placentaire

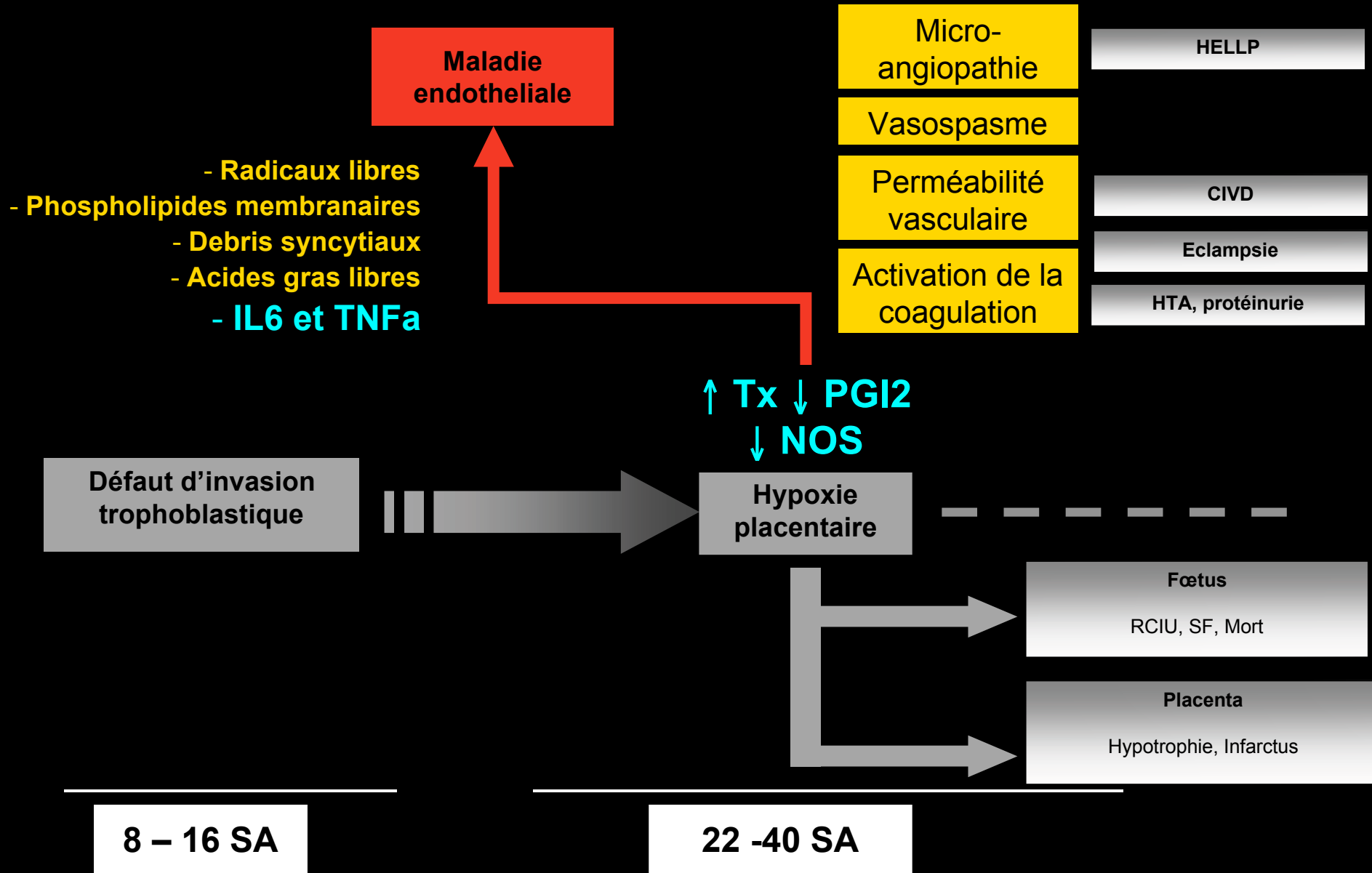
Dans la PE

- remodelage incomplet

flux de haute résistance
calibre anormalement petit

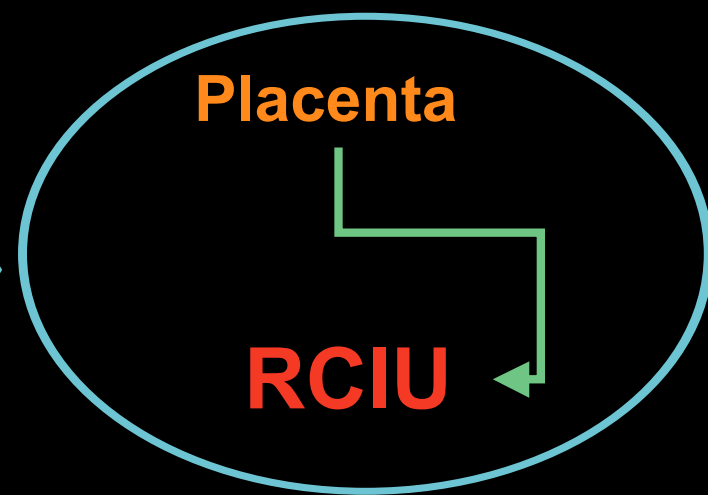


Physiopathologie de la pré-éclampsie



Clinique

HYPOXIE PLACENTAIRE
Maladie endothéliale



Cerveau

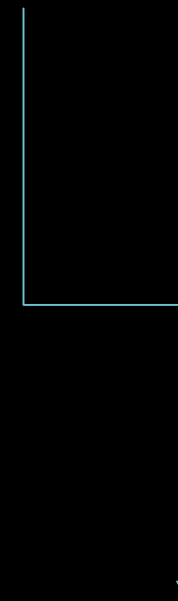
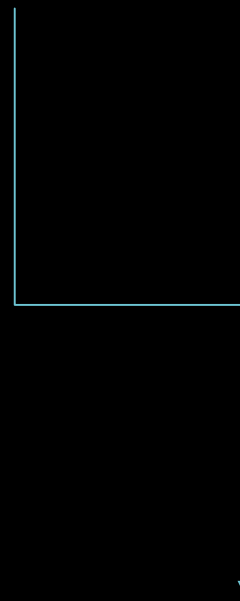
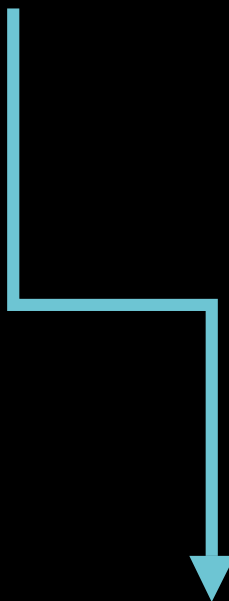
CV

Rein

Foie

Poumon

Coag.



Eclampsie

HTA

Albuminurie

HELLP

OAP

CIVD

HELLP

emolysis

Haptoglobin, schizocytes,
Bili > 12 mg.dl⁻¹, LDH > 600

levated

ASAT, ALAT > 70 UI

iver enzymes

ow

< 100.000 mm⁻³

latelets

Weinstein 1982

Dysfonction → Défaillance endothéliale : Microangiopathie

- Incidence : 10%
- Des cas précoces (graves → ITG)
- Des cas dans le post-partum (30%)
- HTA, protéinurie non constante
- Douleurs abdo +
- Gravité +++ Mortalité M : 0-4% Mortalité N : 5-20%

Complications maternelles

- **Hématome rétro-placentaire**
 - 25% des éclampsies et 2% des pré-éclampsies
 - 20 à 35% de mortalité périnatale
 - 10% de séquelles neurologiques parmi les enfants survivants à l'HRP
- **CIVD:**
 - Prédicative de survenue d'un hématome rétro-placentaire
- **Oedème aigu pulmonaire**
 - 3% des pré-éclampsies, mortalité maternelle 5%
- **Insuffisance rénale aiguë**
- **Hématome sous capsulaire du foie**
- **Hémorragie cérébrale, Œdème cérébral**
- **Troubles visuels, séquelles ...**
- **Hypertension artérielle persistante : 30%**
- **Récidive de prééclampsie : 30% (→ surveillance G)**

Complications foétales et néonatales

- **MFIU**
 - 5% des PE
 - 30% des HRP et HELLP
- **Hypoxie foetale chronique par insuffisance placentaire**
 - Hypotrophie
 - RCIU
- **Hypoxie aiguë (hématome retro-placentaire ou chute trop brutale de la tension artérielle)**
- **Prématurité**
 - Terme moyen de naissance : 32 SA (PE sévère, HELLP)

Prévenir ?

| | Pregnancy outcome | Recommendation |
|---|---|--|
| Diet and exercise (I) Protein or salt (II) restriction | No reduction in pre-eclampsia | Insufficient evidence to recommend* |
| Magnesium or zinc supplementation (I) | No reduction in pre-eclampsia ⁵ | Not recommended* |
| Fish-oil supplementation and other sources of fatty acids (I) | No effect in low-risk or high-risk populations ¹¹² | Insufficient evidence to recommend* |
| Calcium supplementation (I) | Reduced pre-eclampsia in those at high risk and with low baseline dietary calcium intake No effect on perinatal outcome ¹¹³ | Recommended for women at high risk of gestational hypertension, and in communities with low dietary calcium intake |
| Low-dose aspirin (I) | 19% reduction in risk of pre-eclampsia, 16% reduction in fetal or neonatal deaths ¹¹⁴ | Consider in high-risk populations ¹¹⁵ |
| Heparin or low-molecular-weight heparin (III-3) | Reduced pre-eclampsia in women with renal disease ¹¹⁶ and in women with thrombophilia ¹¹⁷ | Lack of randomised trials, not recommended |
| Antioxidant vitamins (C, E) (II) | Reduced pre-eclampsia in one trial ¹¹⁸ | Insufficient evidence to recommend ^{5,6*} |
| Antihypertensive medications in women with chronic hypertension (I) | Risk of women developing severe hypertension reduced by half, but not risk of pre-eclampsia ¹¹⁹ | No evidence to recommend for prevention |

Levels of evidence (I–IV) as outlined by the US Preventive Task Force. *Insufficient evidence=small trials or inconclusive results.

Table: Methods to prevent pre-eclampsia ~0

Aspirine ?

Méta-analyse en données individuelles
63 essais, 38 026 patientes à risque ...

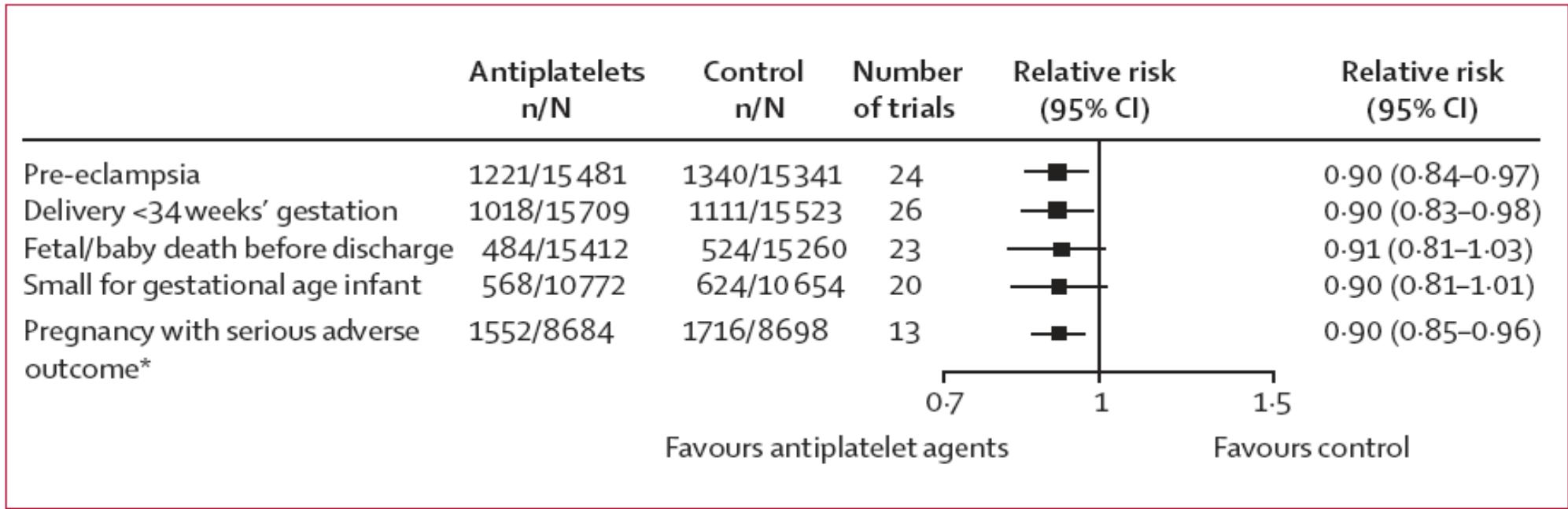


Figure 1: Main outcomes for mother and baby

*Pregnancy with any of four main outcomes above or maternal death. Fixed effect model used to calculate relative risks.

Nombre à traiter

Prééclampsie : ↓ 10 %

114

Naissance < 34 SA ↓ 10 %

168

Askie Lancet 2007; 369: 1791

Guérir ???

Plus raisonnablement, traiter ...

Traitement

L'unique traitement de la P.E.

LA DELIVRANCE : Enlever le placenta

faire naître l'enfant (déclenchement, césarienne)

- Très rarement, ITG pour sauvetage maternel
- En fonction du terme de la grossesse
 - Essai de différer la naissance (24 à 48 H)**
 - traitement corticoïde (Celestène)
 - accélérer la maturité pulmonaire fœtale
- Place du traitement conservateur ? **NON**
 - Expérience de Visser, Subtil à Lille
 - Méta-analyse (Churchill Cochrane 2002) 133 patientes ...

EPICURE : survie et devenir neurologique à 6 ans

UK et Irlande 1995

60 % corticothérapie, 84 % surfactant

| | Survie | Pas de séquelles à 6 ans |
|-------|--------|--------------------------|
| 22 SA | 1% | 0% |
| 23 SA | 11% | 1% |
| 24 SA | 22% | 3% |
| 25 SA | 44% | 8% |

Amélioration de la prise en charge de la prématurité

- Réseau
- Corticothérapie (48H)
 - Celestène 12 mg IM X 2

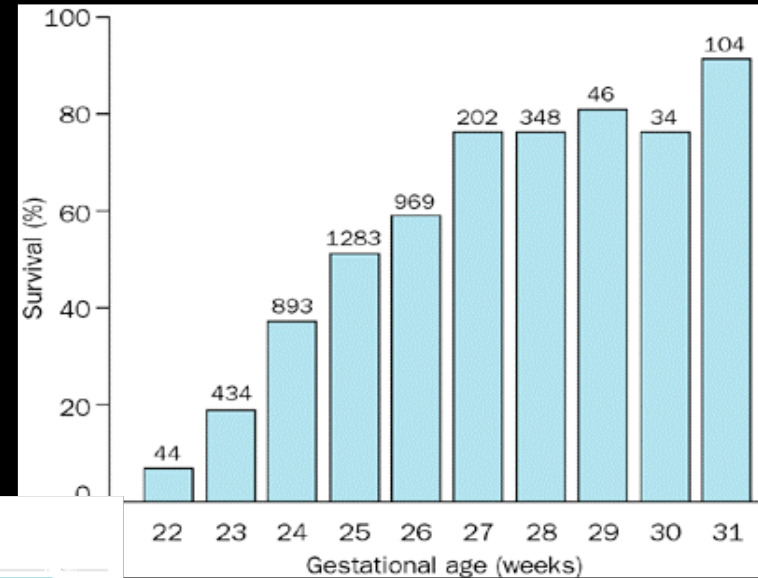
Table 4
Perinatal and neonatal outcome

| | |
|---|------------------|
| Gestational age at delivery (weeks) | 31.2 (22.3–37.7) |
| Birthweight (g) | 1102 (180–2370) |
| Below 10 th percentile | 149 (58.7%) |
| Below 2.3 rd percentile | 37 (14.6%) |
| Perinatal mortality | 52 (20.5%) |
| Fetal deaths | 31 |
| Gestational age (weeks) | 27.1 (22.3–34.4) |
| Birthweight (g) | 680 (180–2370) |
| Neonatal deaths | 21 |
| Gestational age (weeks) | 30.0 (26.6–33.7) |
| Birthweight (g) | 990 (480–1510) |
| Infant deaths | 8 |
| Primary cause of neonatal death | |
| Respiratory insufficiency | 16 |
| Sepsis | 3 |
| Ruptured cerebral aneurysm | 1 |
| Lethal congenital abnormality | 1 |
| Neonatal morbidity | |
| Apgar score at 5 min < 7 | 25 |
| Platelet count < 100 × 10 ⁹ /l | 30 |
| Cerebral bleeding | |
| Grade I-II | 8 |
| Grade III | 2 |
| Artificial ventilation | 115 |
| Duration (days) | 5 (0.1–61) |
| Bronchopulmonary dysplasia | 25 |

OBSTETRICS
GYNECOLOGY

Table 3
Maternal outcome

| | |
|---|-------------|
| Prolongation of pregnancy (days) | 14 (0–62) |
| Termination within 48 h | 32 (12.6%) |
| Prolongation in remaining patients (days) | 17 (3–62) |
| Antepartum resolution of HELLP | 48 (45.7%) |
| Prolongation of pregnancy (days) | 22 (8–62) |
| Maternal mortality | 0 |
| Maternal morbidity | |
| Eclampsia | 1 |
| Visual disturbances | 3 |
| Abruptio placentae | |
| Complete | 1 |
| Partial | 12 |
| Hemorrhagic problems | 15 |
| HELLP syndrome | |
| Antepartum | 20 |
| Postpartum | 4 |
| Pulmonary edema | 4 |
| Termination of pregnancy | |
| Vaginal delivery | 43 (16.9%) |
| Spontaneous labor | 9 |
| Induced labor | 34 |
| Caesarean section | 211 (83.1%) |
| Fetal indication | 181 |
| Maternal indication | 22 |
| Combined indication | 8 |

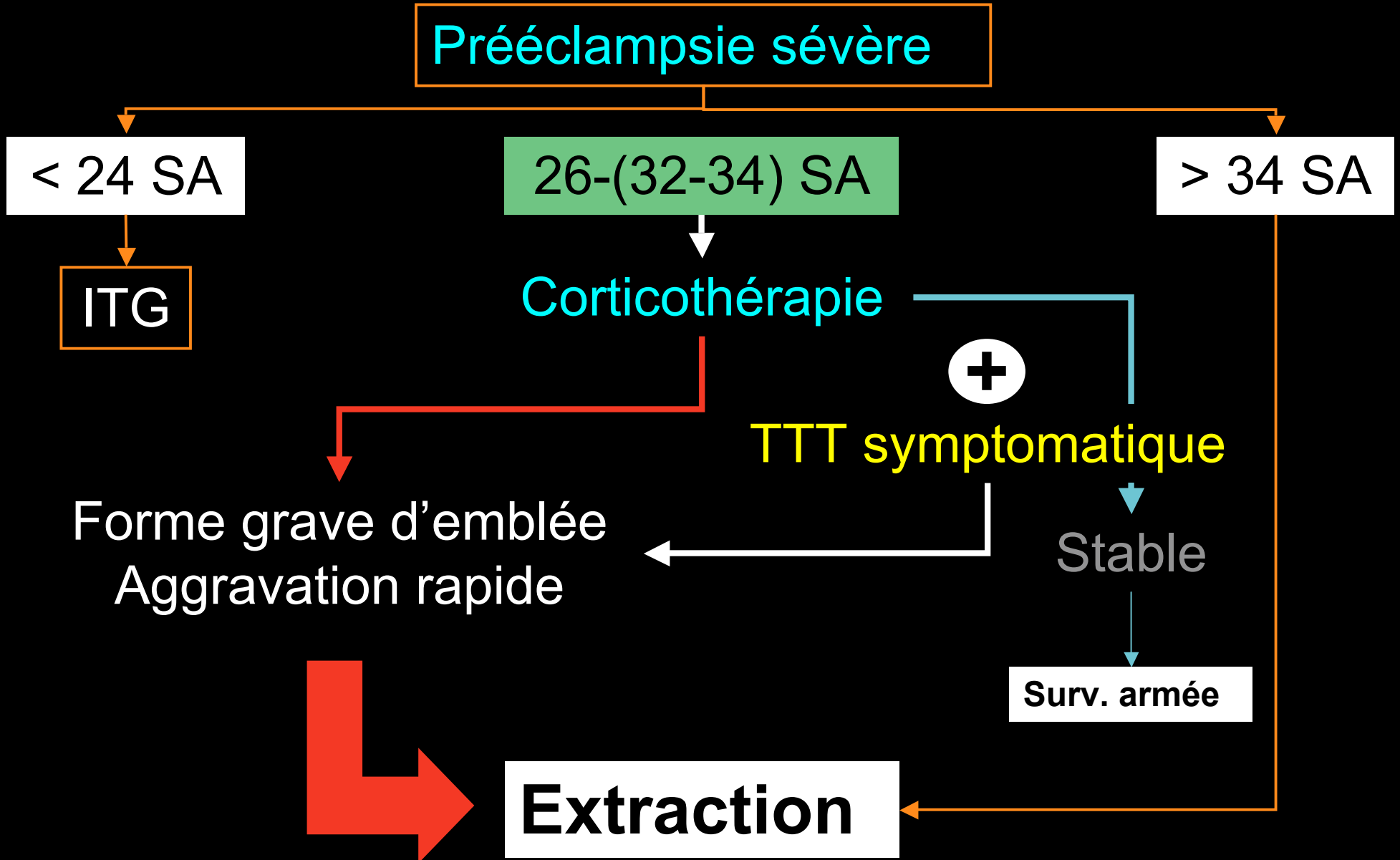


N Engl J Med 2005

*Eur Journal
Obstetrics & Gynecology
1995*

Stratégie

1) Transfert vers un centre de type III



Réanimation

Remplissage Vasculaire

- Hypovolémie efficace vs rétention hydrosodée
- Absence d'effet morbidité/mortalité maternelle ou F
- Risque d'OAP
- Risque d'œdème cérébral
- En fonction de la diurèse et Hb avec RL
- Place de l'albumine : hypoprotidémie profonde
- Monitoring ?

Voie Veineuse périphérique

Ringer Lactate

Pas d'albumine (aucune donnée scientifique)

Traitement hypotenseur

- Le traitement de l'hypertension sévère diminue
mortalité maternelle
morbidité maternelle
- Le traitement de l'hypertension ne modifie pas la PE
Méta-analyse de Magee, BMJ 1999; 318: 1332
- Pas de supériorité d'une famille de médicaments
17 essais (> 1000 patientes)
Tous équivalents sauf alpha-methyldopa
Cochrane Abalos 2001
- Baisse trop importante de pression artérielle : Danger !
Von Dadleszen, Lancet 2000; 355: 87
- *En France, Nicardipine et Labetalol (Loxen® et Trandate®)*

Le sulfate de Magnésium

■ Le

■ Le

| | N | Traitement antihypertenseur | Récidive d'Eclampsie RR | Mortalité maternelle RR |
|--|----|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Dommissse. 1990 | 22 | Dihydralazine | - | - |
| Greuther. 1990 | 51 | Dihydralazine | 0.8 (0.33 - 2.2) | |
| Posologie | | | | |
| Bolus initial | | 4 g en 20 minutes | | |
| Entretien | | 1 à 2 g/h, en perfusion continue | | |
| Durée du traitement | | Prévention éclampsie : 24 h postpartum Traitement éclampsie : 24-48 h postpartum | | |
| Surveillance horaire de la tolérance (USI ou réanimation) | | Abolition des réflexes ostéo-tendineux Diminution de la force musculaire Fréquence respiratoire, SpO ₂ Nausées, troubles élocution, diplopie, somnolence Pour certains: dosage plasmatique à H1, puis / 6h | | |

■ Pr

■ As

Mage
of se
Obste

■ Dépression neuromusculaire

Attention : curares non dépolarisants

sk
J

Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial

The Magpie Trial Collaborative Group*

- Essai randomisé multicentrique MgSO₄ vs placebo
- 2 à 4g IV puis 1g/H
- 10141 patientes, MgSO₄=5071, placebo=5070
- **Résultats en faveur du MgSO₄**
 - éclampsie 0.8% vs 1.9%, RR=0.58 (0.40-0.71)
 - mortalité maternelle RR=0.55 (0.26-1.14)
 - HRP 0.2% vs 0.4%, RR=0.67 (0.45-0.89)
- **Oui, mais : NNT > 100 et pas d'effets dans nos contrées ...**

Le sulfate de Magnésium

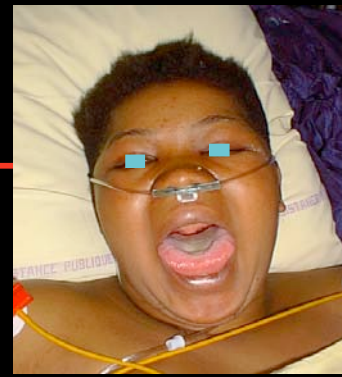
Le magnésium : un inhibiteur calcique ?

| | Nimodipine (N=819) | MgSO4 (N=831) | p |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------|----------|
| Eclampsie | 21 (2,6%) | 7 (0,8%) | 0,01 |
| Recours TTT anti-HTA | 374 (45%) | 451 (54%) | <0,001 |
| Flush | 13 (1,6%) | 59 (7,1%) | <0,001 |
| HPP | 8 (1%) | 20 (2,4%) | 0,03 |

- Survenue en post-partum des éclampsies +++
- Après césarienne
- Biodisponibilité nimodipine per os ?

Anesthésie

Anesthésie pour césarienne



L'AG est plus dangereuse que l'ALR

- Risques liés à la poussée hypertensive lors de l'intubation
AVC, OAP
- Risques accrus d'intubation difficile, surtout si hypoxie
- L'ALR est donc la technique de choix
 - En l'absence de troubles de la coagulation
 - Après correction de l'hypovolémie (RL)
- En cas d'AG :
 - Réévaluation des difficultés d'intubation
 - Poursuite du traitement anti HTA IV
 - Loxen, magnésium (attention curares)
 - Remifentanil ou autre morphinique

Ngan Kee Anesthesiology 2006;104:14-20

Soutien néonatalogique

Anesthésie pour césarienne : Place de l'ALR

- Extension des indications d'ALR chez les pré-éclamptiques
- En l'absence de CI
- Bonne tolérance des effets hypotenseurs de la rachianesthésie
moins de compression aorto-cave
moins besoin de vasoconstricteurs (éphédrine)

| | General (N=35) | Spinal (N=35) | p |
|-------------------------|---------------------------|--------------------------|----------|
| Neonatal weight (g) | 2335 (730) | 2140 (615) | - |
| Apgar < 7 | 0 | 0 | - |
| UA pH | 7,23 (7,05-7,4) | 7,20 (6,93-7,34) | 0,046 |
| UA PCO2 (mmHg) | 50 ± 10 | 48 ± 12 | 0,44 |
| UA PO2 (mmHg) | 22 ± 18 | 21 ± 19 | 0,67 |
| UA Base deficit (mEq/l) | 4,7 ± 3,3 | 7,13 ± 4,1 | 0,02 |
| UA Bicarbonate (mEq/l) | 20,4 ± 3,0 | 18,4 ± 3,3 | 0,04 |

Le Post-Partum

Période à risque

- Prévention de l'œdème aigu du poumon
- Prévention primaire de l'éclampsie, durée ?
- Place des corticoïdes : le HELLP ?

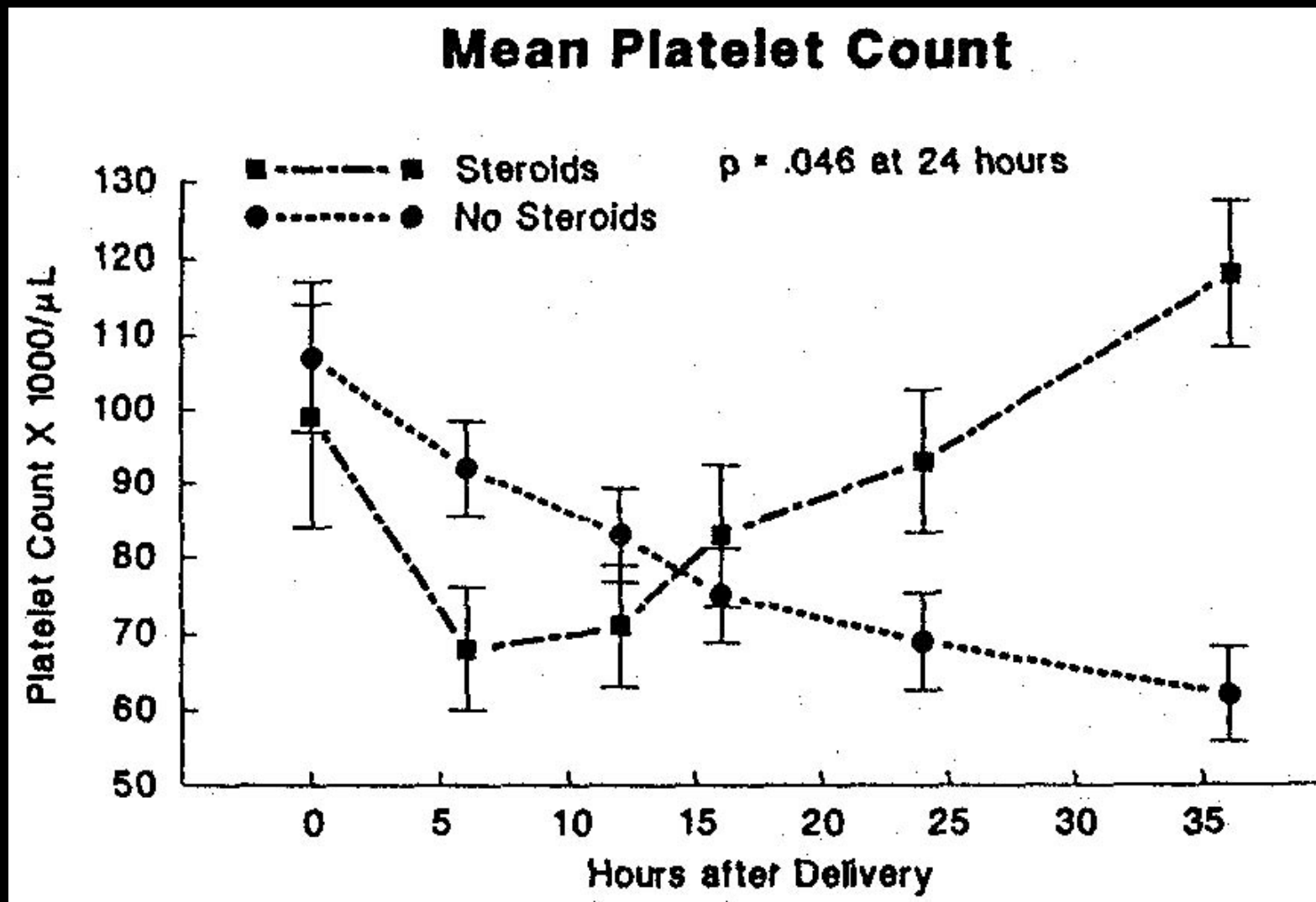
Magann et al. Am J Obstet Gynecol, 1994
Tompkins et al. Am J Obstet Gynecol, 1999
Méta-analyse de Matchaba Cochrane 2004

- Sevrage du traitement anti-hypertenseur
- Relance de la diurèse
- Prévention de la maladie thrombo-embolique +++
- Surveillance 48H, quelle structure ?

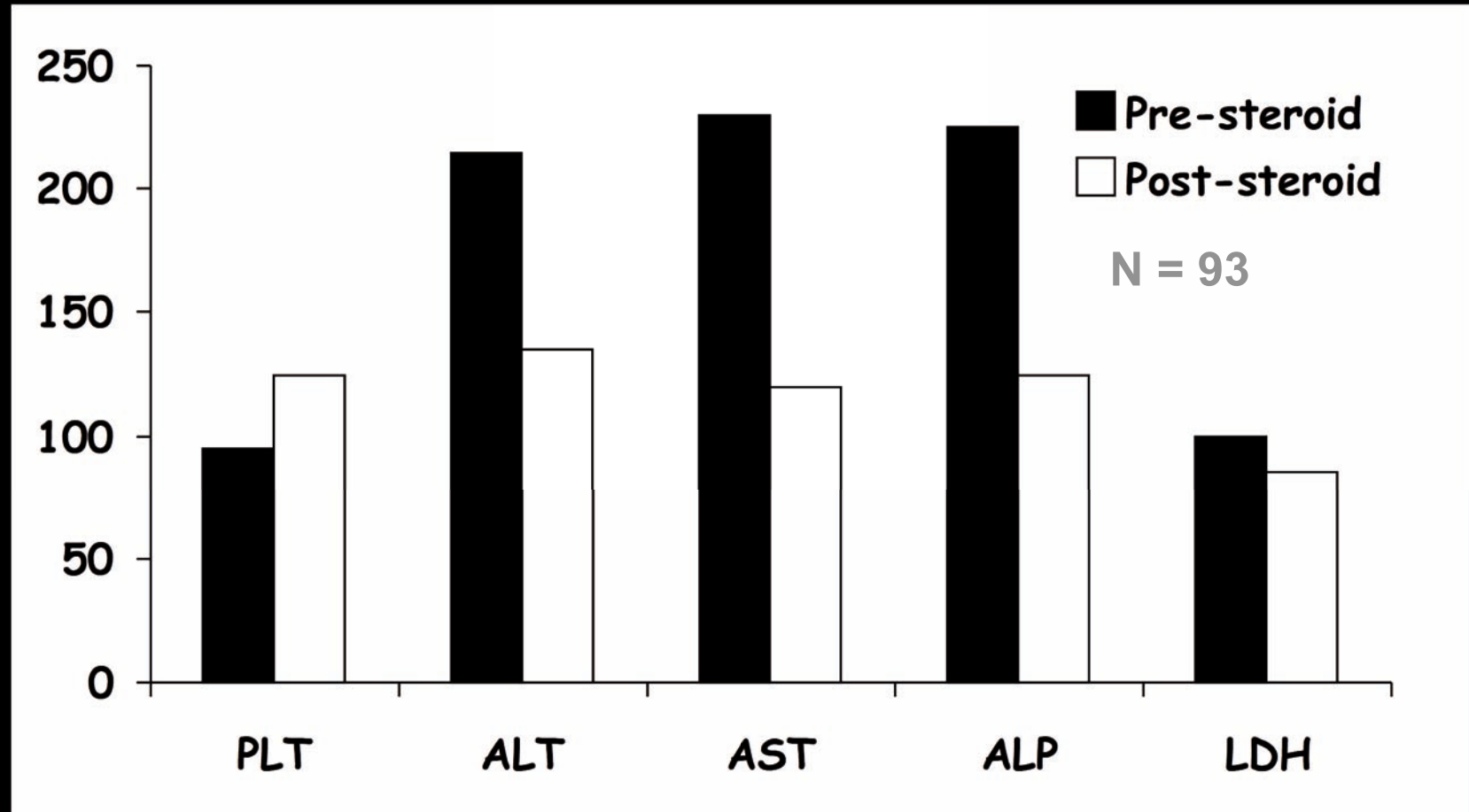
Conclusions

- Maladie potentiellement grave
- Pronostic maternel et fœtal (+++)
- Optimisation des prises en charge
 - équipe pluri-disciplinaire
 - homogénéisation des pratiques
- Modèle de maladie endothéliale
- Nouvelle physiopathologie, nouveaux traitements ?

Antepartum steroids and HELLP



Antepartum steroids and HELLP



Tompkins et al. Am J Obstet Gynecol, 1999

Postpartum Steroids and HELLP

