



**HAL**  
open science

**Republication de: recommandations formalisées d'experts. Prise en charge de la patiente avec une pré-éclampsie sévère–RFE communes Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR)–Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CGNOF)**

Marie Pierre Bonnet, Marc Garnier, Hawa Keita, Vincent Compere, Chloé J. Arthuis, Tiphaine Raia-Barjat, Paul Berveiller, Julien Burey, Lionel Bouvet, Marie Bruyère, et al.

► **To cite this version:**

Marie Pierre Bonnet, Marc Garnier, Hawa Keita, Vincent Compere, Chloé J. Arthuis, et al.. Republication de: recommandations formalisées d'experts. Prise en charge de la patiente avec une pré-éclampsie sévère–RFE communes Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR)–Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CGNOF). *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2022, 50 (1), pp.2-25. 10.1016/j.gofs.2021.11.003 . hal-03554179

**HAL Id: hal-03554179**

**<https://hal.science/hal-03554179>**

Submitted on 24 Mar 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Recommandations formalisées d'experts. Prise en charge de la patiente avec une pré-éclampsie sévère

Republication de : Recommandations formalisées d'experts. Prise en charge de la patiente avec une pré-éclampsie sévère–RFE communes  
Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR)–Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CGNOF)<sup>☆</sup>



Reprint of: *Severe pre-eclampsia: guidelines for clinical practice from the French Society of anaesthesiology and intensive care (SFAR) and the French College of gynaecologists and obstetricians (CNGOF)*

M.-P. Bonnet<sup>a,b,\*</sup>, M. Garnier<sup>c</sup>, H. Keita<sup>d</sup>, V. Compere<sup>e</sup>, C. Arthuis<sup>f</sup>, T. Raia-Barjat<sup>g</sup>,  
P. Berveiller<sup>h</sup>, J. Burey<sup>i</sup>, L. Bouvet<sup>j</sup>, M. Bruyère<sup>k</sup>, A. Castel<sup>l</sup>, E. Clouqueur<sup>m</sup>,  
M. Gonzalez Estevez<sup>n</sup>, V. Faitot<sup>o</sup>, C. Fischer<sup>p</sup>, F. Fuchs<sup>q</sup>, E. Lecarpentier<sup>r</sup>, A. Le Gouez<sup>s</sup>,  
A. Rigouzzo<sup>t</sup>, M. Rossignol<sup>u</sup>, E. Simon<sup>v</sup>, F. Vial<sup>w</sup>, A.J. Vivanti<sup>x</sup>, L. Zieleskewicz<sup>y</sup>,  
M.-V. Sénat<sup>z</sup>, T. Schmitz<sup>aa</sup>, L. Sentilhes<sup>ab</sup>

<sup>a</sup> Sorbonne Université, GRC 29, DMU DREAM, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Armand Trousseau University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>b</sup> Centre de Recherche épidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité (CRESS) U1153, INSERM, Obstetrical, Perinatal and Paediatric Epidemiology (EPOPE) Research Team, Université de Paris, Paris, France

<sup>c</sup> Sorbonne Université, APHP, GRC 29, DMU DREAM, Département d'Anesthésie-réanimation, CHU Tenon, Paris, France

<sup>d</sup> Département d'anesthésie-réanimation pédiatrique et obstétricale, hôpital Necker-Enfants malades, université de Paris, AP-HP, Paris, France

<sup>e</sup> Département d'anesthésie-réanimation, CHU de Rouen, Rouen, France

<sup>f</sup> Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier universitaire de Nantes, hôpital Mère-Enfant, Nantes, France

<sup>g</sup> Inserm, U 1059 SainBioSE, département de gynécologie, obstétrique, et médecine de la reproduction, CHU de Saint-Étienne, université de Saint-Étienne Jean-Monnet, 42023 Saint-Étienne, France

<sup>h</sup> Service de gynécologie-obstétrique, école nationale vétérinaire d'Alfort, CHI Poissy Saint-Germain, UVSQ, INRAE, BREED, Jouy-en-Josas, BREED, Poissy université Paris-Saclay, Maisons-Alfort, France

<sup>i</sup> Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital Tenon, AP-HP, Paris, France

<sup>j</sup> Service d'anesthésie-réanimation, groupement hospitalier Est, hospices civils de Lyon, Bron, Claude-Bernard Lyon 1, hôpital Femme Mère-Enfant, université de Lyon, Villeurbanne, France

<sup>k</sup> Service d'anesthésie-réanimation médecine périopératoire, hôpital Bicêtre, AP-HP, université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>l</sup> Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Paule-de-Viguière, Toulouse, France

<sup>m</sup> Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier de Tourcoing, Tourcoing, France

<sup>n</sup> Service d'anesthésie-réanimation et de médecine périopératoire, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHU de Lille, Lille, France

<sup>o</sup> Département d'anesthésie-réanimation, hôpital de Haute-pierre, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>p</sup> Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital Cochin, Paris, France

<sup>q</sup> UMR Inserm, service de gynécologie-obstétrique, institut Desbrest d'épidémiologie et de santé publique (IDESP), IURC, CHU de Montpellier, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, université de Montpellier, Campus Santé, Montpellier, France

<sup>r</sup> Inserm U955, département de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, CHIC de Créteil, institut biomédical Henri-Mondor, université Paris Est Créteil, Créteil, France

<sup>s</sup> Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, Clamart, France

<sup>t</sup> Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital Armand Trousseau, AP-HP, Paris, France

<sup>u</sup> Département d'anesthésie-réanimation et SMUR, hôpital Lariboisière, AP-HP, université de Paris, Paris, France

<sup>v</sup> Pôle de gynécologie-obstétrique et biologie de la reproduction, CHU de Dijon-Bourgogne, UFR Sciences de santé Dijon, université de Bourgogne, Bourgogne, France

<sup>w</sup> Service d'anesthésie-réanimation, maternité régionale universitaire-CHRU de Nancy, Nancy, France

<sup>x</sup> Université Paris Saclay, service de gynécologie-obstétrique, hôpital Antoine Béclère, AP-HP, Paris, France

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100901>

<sup>☆</sup> Cet article est une republication d'un article précédemment publié. Pour citer cet article, veuillez utiliser les détails de la publication originale : *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, Volume 40, Issue 5, 2021, 100901, ISSN 2352-5568, <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100901>.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [marie-pierre.bonnet@aphp.fr](mailto:marie-pierre.bonnet@aphp.fr) (M.-P. Bonnet).

<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.11.003>

2468-7189/© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

<sup>y</sup> Inserm, INRA, département d'anesthésie-réanimation, centre de recherche cardiovasculaire et de nutrition (C2VN), hôpital Nord, université d'Aix-Marseille, université Aix-Marseille, Marseille, France

<sup>z</sup> Inserm, service de gynécologie-obstétrique, UVSQ, CESP, hôpital Bicêtre, université Paris-Saclay, AP-HP, Villejuif, France

<sup>aa</sup> Inserm, équipe de recherche en épidémiologie obstétricale, périnatale et pédiatrique (EPOPé), service de gynécologie-obstétrique, centre de recherche épidémiologie et statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS), hôpital Robert-Debré, université de Paris, AP-HP, 75004 Paris, France

<sup>ab</sup> Service de gynécologie-obstétrique, maternité Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

## INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 12 novembre 2021

Mots clés :

Recommandation  
Prééclampsie sévère  
Morbidity maternelle  
Morbidity néonatale

Keywords:

Guidelines  
Severe preeclampsia  
Maternal morbidity  
Neonatal morbidity

## RÉSUMÉ

**Objectif.** – Émettre des recommandations pour la prise en charge de la femme avec une prééclampsie sévère.

**Conception.** – Un comité de 25 experts a été constitué. Une politique de déclaration et de suivi des liens d'intérêts a été appliquée et respectée durant tout le processus de réalisation du référentiel. De même, celui-ci n'a bénéficié d'aucun financement provenant d'une entreprise commercialisant un produit de santé (médicament ou dispositif médical). Le comité devait respecter et suivre la méthode GRADE<sup>®</sup> (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) pour évaluer la qualité des données factuelles sur lesquelles étaient fondées les recommandations. Peu de recommandations ont été non cotées.

**Méthodes.** – Les dernières recommandations SFAR-CNGOF sur la prise en charge de la femme avec une prééclampsie sévère ont été publiées en 2009. Nous avons souhaité réactualiser ces recommandations selon la méthodologie GRADE<sup>®</sup> en identifiant 7 champs différents. Chaque question a été formulée selon le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*). L'analyse de la littérature et les recommandations ont été formulées selon la méthodologie GRADE<sup>®</sup>.

**Résultats.** – Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 25 recommandations. Parmi les recommandations, 8 ont un niveau de preuve élevé (GRADE 1±) et 9 un niveau de preuve faible (GRADE 2±). Pour 7 questions, la méthode GRADE ne pouvant pas s'appliquer, la recommandation s'appuie sur des avis d'experts. Il n'a pas été possible de statuer pour trois questions.

**Conclusion.** – À partir d'un accord fort entre experts, nous avons pu formuler 25 recommandations sur la prise en charge des femmes avec une prééclampsie sévère.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## ABSTRACT

**Objective.** – To provide national guidelines for the management of women with severe preeclampsia. **Design.** – A consensus committee of 26 experts was formed. A formal conflict of interest (COI) policy was developed at the onset of the process and enforced throughout. The entire guidelines process was conducted independently of any industrial funding. The authors were advised to follow the principles of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE<sup>®</sup>) system to guide assessment of quality of evidence. The potential drawbacks of making strong recommendations in the presence of low-quality evidence were emphasized.

**Methods.** – The last SFAR and CNGOF guidelines on the management of women with severe preeclampsia was published in 2009. The literature is now sufficient for an update. The aim of this expert panel guidelines is to evaluate the impact of different aspects of the management of women with severe preeclampsia on maternal and neonatal morbidities separately. The experts studied questions within 7 domains. Each question was formulated according to the PICO (Patients Intervention Comparison Outcome) model and the evidence profiles were produced. An extensive literature review and recommendations were carried out and analyzed according to the GRADE<sup>®</sup> methodology.

**Results.** – The SFAR/CNGOF experts panel provided 25 recommendations: 8 have a high level of evidence (GRADE 1±), 9 have a moderate level of evidence (GRADE 2±), and for 7 recommendations, the GRADE method could not be applied, resulting in expert opinions. No recommendation was provided for 3 questions. After one scoring round, strong agreement was reached between the experts for all the recommendations.

**Conclusions.** – There was strong agreement among experts who made 25 recommendations to improve practices for the management of women with severe preeclampsia.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

La prééclampsie est une pathologie spécifiquement obstétricale, dont la prévalence est estimée entre 1 à 2 % des femmes enceintes et qui peut, dans ses formes sévères, mettre en jeu le pronostic vital maternel et de l'enfant à naître [1]. En France, la mortalité maternelle secondaire aux pathologies hypertensives gravidiques a diminué de 50 % en 10 ans, atteignant un ratio de 0,5/100 000 naissances vivantes en 2010-2012 selon le dernier rapport de l'enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles

[2]. Si elle ne représente pas la principale cause de mortalité maternelle en France, la prééclampsie sévère n'en demeure pas moins une de ses causes principales. Dans ce contexte, les décès maternels observés en France ont été jugés par les experts comme évitable dans 70 % des cas, principalement du fait d'inadéquations de la prise en charge des formes sévères. Par ailleurs, au-delà de la mortalité maternelle, la prééclampsie peut être à l'origine d'une morbidité maternelle sévère significative : dans 10 % des cas, la prééclampsie évolue vers une forme sévère, qui peut entraîner des dysfonctions aiguës d'organes, parfois persistantes à moyen et long

termes. La prééclampsie est également responsable d'un tiers des naissances prématurées en France [3].

Les dernières recommandations françaises émises par la SFAR et le CNGOF concernant la prise en charge de la prééclampsie sévère, très utilisées dans la pratique clinique, ont été publiées il y a plus de 10 ans [4]. De nouvelles recommandations nationales ont été diffusées en 2019 au Royaume-Uni par le NICE (National Institute for Clinical Excellence) ainsi qu'aux États-Unis par l'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) [5,6].

Compte tenu des publications et des progrès réalisés ces 10 dernières années dans la prise en charge des pathologies sévères maternelles de manière globale, et de la prééclampsie sévère en particulier, une réactualisation des dernières recommandations SFAR-CNGOF est apparue nécessaire. Les objectifs de ces nouvelles recommandations sont non seulement de proposer une définition actualisée de la prééclampsie sévère et de mettre à jour celles émises en 2009, tel l'algorithme de prise en charge de l'hypertension artérielle, mais également d'aborder des nouvelles questions concernant la prise en charge des formes sévères, telles que la place de l'imagerie cérébrale dans l'éclampsie, les indications de thromboprophylaxie, ou encore la formation des soignants par la simulation dans ce contexte. Ces recommandations ont été construites selon la méthode GRADE<sup>®</sup> et sont donc majoritairement fondées sur des preuves issues de la littérature internationale. Elles ont été conçues par des experts de manière multidisciplinaire, dans le but de constituer un outil actualisé et validé, afin d'aider les cliniciens pour la prise en charge des patientes présentant une forme sévère de prééclampsie.

## 2. Méthodologie

Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini, avec les coordonnateurs d'experts, les questions à traiter et a désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées selon le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*). Une recherche bibliographique extensive depuis 2004 a été réalisée à partir des bases de données PubMed et Cochrane. Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être postérieures à 2004 ou jugées très importantes par le groupe d'experts et en langue anglaise ou française.

### 2.1. Introduction générale sur la méthode GRADE<sup>®</sup>

La méthode de travail utilisée pour l'élaboration de ces recommandations est la méthode GRADE<sup>®</sup>. Cette méthode permet, après une analyse quantitative de la littérature, de déterminer séparément la qualité des preuves, et donc de donner une estimation de la confiance que l'on peut avoir de l'analyse quantitative et un niveau de recommandation. La qualité des preuves est répartie en quatre catégories :

- haute : les recherches futures ne changeront très probablement pas la confiance dans l'estimation de l'effet ;
- modérée : les recherches futures changeront probablement la confiance dans l'estimation de l'effet et pourraient modifier l'estimation de l'effet lui-même ;
- basse : les recherches futures auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et modifieront probablement l'estimation de l'effet lui-même ;
- très basse : l'estimation de l'effet est très incertaine.

L'analyse de la qualité des preuves est réalisée pour chaque critère de jugement puis un niveau global de preuve est défini à partir de la qualité des preuves des critères cruciaux.

La formulation finale des recommandations est toujours binaire : soit positive soit négative et soit forte soit faible :

- forte : il est recommandé de faire ou ne pas faire (GRADE 1+ ou 1-);
- faible : il est probablement recommandé de faire ou de ne pas faire (GRADE 2+ ou 2-).

### 2.2. Introduction générale sur la méthode GRADE Grid

La force de la recommandation est déterminée en fonction de cinq facteurs clés et validée par les experts après un vote, en utilisant la méthode GRADE Grid :

- estimation de l'effet ;
- le niveau global de preuve : plus il est élevé, plus probablement la recommandation sera forte ;
- la balance entre effets désirables et indésirables : plus celle-ci est favorable, plus probablement la recommandation sera forte ;
- les valeurs et les préférences : en cas d'incertitude ou de grande variabilité, plus probablement la recommandation sera faible ; ces valeurs et préférences doivent être obtenues au mieux auprès des personnes concernées (patient, médecin, décisionnaire) ;
- coûts : plus les coûts ou l'utilisation des ressources sont élevés, plus probablement la recommandation sera faible.

Pour valider une recommandation, au moins 50 % des participants doivent émettre une opinion lors du vote et moins de 20 % préfèrent la proposition contraire. Pour qu'une recommandation soit « forte » au moins 70 % des participants sont d'accord. Si les experts ne disposent pas d'études traitant précisément du sujet, ou si aucune donnée sur les critères principaux n'existe, aucune recommandation ne sera émise. Un avis d'experts pourra être donné tout en le différenciant clairement des recommandations. Un avis d'expert n'est validé que si plus 70 % des participants sont d'accord.

## 3. Résultats

### 3.1. Champs des recommandations

Nous avons volontairement choisi de traiter 20 questions réparties en 7 champs. Ces questions ont été sélectionnées pour trois raisons différentes : leur importance, des progrès significatifs depuis les précédentes recommandations, ou encore le fait qu'elles donnaient matière à discussion. Les champs et questions suivants ont été retenus pour le recueil et l'analyse de la littérature :

- Champ 1 : définition et score de prédiction
  - Comment définir la prééclampsie sévère ?
  - L'utilisation de scores de prédiction de complications de la prééclampsie sévère permet-elle de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?
- Champ 2 : prise en charge thérapeutique
  - Quels seuils tensionnels d'intervention thérapeutique et quelle voie d'administration permettent de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale chez les femmes avec une prééclampsie sévère ?
  - Chez les femmes avec une prééclampsie sévère, quelles thérapies anti-hypertensives permettent de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?
  - Chez les femmes avec une prééclampsie sévère, l'administration en anténatal de sulfate de magnésium permet-elle de réduire la morbidité maternelle ?

- Chez les femmes avec une prééclampsie sévère, le remplissage vasculaire systématique permet-il de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?
- Chez les femmes avec une prééclampsie sévère, l'administration de corticoïdes permet-elle de réduire la morbidité maternelle ?
- Chez les femmes ayant eu une crise d'éclampsie, l'administration de sulfate de magnésium en comparaison aux benzodiazépines permet-elle de réduire la morbidité maternelle dont la récurrence d'éclampsie ?
- **Champ 3 : surveillance/évaluation**
  - Chez les femmes avec une prééclampsie sévère, la réalisation d'une échographie thoracique (cardiaque et pulmonaire) dans l'objectif de guider le remplissage vasculaire permet-elle de réduire la morbidité maternelle par œdème aigu du poumon et/ou néonatale ?
  - Chez les femmes avec une prééclampsie sévère et des signes de gravité, la surveillance dans une unité permettant un monitoring maternel continu réduit-elle la morbidité maternelle et/ou néonatale ?
- **Champ 4 : critères d'arrêt de grossesse**
  - Chez les femmes avec une prééclampsie sévère entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée, la poursuite de la grossesse permet-elle de réduire la morbidité néonatale, sans augmenter de la morbidité maternelle en comparaison avec une naissance 48 heures après une cure de corticoïdes ?
  - Chez les femmes avec une prééclampsie sévère, la césarienne comparée à une tentative de voie basse permet-elle de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?
  - Chez les femmes ayant fait une crise d'éclampsie, dans quel délai doit-on faire naître l'enfant pour réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?
- **Champ 5 : prise en charge anesthésique**
  - Chez les femmes avec une prééclampsie sévère et nécessitant une césarienne, le recours à l'anesthésie périmédullaire en comparaison à l'anesthésie générale permet-elle de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?
  - Chez les femmes avec une prééclampsie sévère et nécessitant une anesthésie générale, l'adjonction d'un bolus de morphinique ou d'un agent antihypertenseur à l'induction permet-elle de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?
- **Champ 6 : prise en charge postpartum**
  - Chez les femmes avec une prééclampsie sévère, l'administration postnatale de sulfate de magnésium réduit-elle la morbidité maternelle ?
  - Chez les femmes avec une prééclampsie sévère, l'administration de diurétiques dans le postpartum réduit-elle la morbidité maternelle ?
  - Chez les femmes avec une prééclampsie sévère, quels moyens de prévention en pré- et en postpartum permettent de réduire la morbidité maternelle d'origine thromboembolique ?
  - Chez les femmes ayant présenté une crise d'éclampsie, la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale permet-elle de réduire la morbidité maternelle ?
- **Champ 7 : formation des équipes**
  - La simulation ou l'utilisation d'aides cognitives permet-elle de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?

### 3.2. Recommandations

Après synthèse du travail des experts et application de la méthode GRADE, 25 recommandations ont été formalisées. La totalité des recommandations a été soumise au groupe d'experts pour une cotation avec la méthode GRADE Grid. Après un tour de

cotations, un accord fort a été obtenu pour 100 % des recommandations. Parmi les recommandations, 8 ont un niveau de preuve élevé (GRADE 1±) et 10 un niveau de preuve faible (GRADE 2±). Pour 6 questions, la méthode GRADE ne pouvant pas s'appliquer, la recommandation s'appuie sur des avis d'experts. Il n'a pas été possible de statuer pour trois recommandations.

Ces RFE se substituent aux recommandations précédentes émanant de la SFAR et du CNGOF, sur un même champ d'application. Cependant, dans l'application de ces recommandations, chaque praticien doit exercer son jugement, prenant en compte son expertise et les spécificités de son établissement, pour déterminer la méthode d'intervention la mieux adaptée à l'état de la patiente dont il a la charge.

## 4. Champ 1 : Définition et score de prédiction

### 4.1. Question 1 : comment définir la prééclampsie sévère ?

Experts : Catherine Fischer, Paul Berveiller

R1.1 – En présence d'une prééclampsie, définie par une hypertension artérielle gravidique systolique  $\geq 140$  mmHg et/ou diastolique  $\geq 90$  mmHg, et une protéinurie  $\geq 0,3$  g/24 h après 20 semaines d'aménorrhée, les experts suggèrent de retenir au moins un des critères suivants pour définir la prééclampsie sévère : une HTA sévère (PAS  $\geq 160$  mmHg et/ou PAD  $\geq 110$  mmHg) ou non contrôlée ; une protéinurie  $> 3$  g/24 h ; une créatinémie  $\geq 90$   $\mu\text{mol/l}$  ; une oligurie  $\leq 500$  ml/24 h ou  $\leq 25$  ml/h ; une thrombopénie  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  ; une cytolyse hépatique avec ASAT/ALAT  $> 2N$

une douleur abdominale épigastrique et/ou une douleur de l'hypochondre droit « en barre » persistante ou intense ; une douleur thoracique, une dyspnée, un œdème aigu du poumon ; des signes neurologiques : céphalées sévères ne répondant pas au traitement, troubles visuels ou auditifs persistants, réflexes ostéotendineux vifs, diffusés et polycinétiques

R1.2 – Les experts suggèrent, qu'au-delà des valeurs seuils des paramètres biologiques mentionnés en R1.1, une aggravation de ces paramètres constituent également un critère diagnostique de prééclampsie sévère

R1.3 – Les experts suggèrent que parmi les critères définissant la prééclampsie sévère, certains soient considérés comme des signes cliniques ou biologiques de gravité : une PAS  $\geq 180$  mmHg et/ou une PAD  $\geq 120$  mmHg ; une douleur abdominale épigastrique et/ou de l'hypochondre droit « en barre » persistante ou intense ; des céphalées sévères ne répondant pas au traitement, des troubles visuels ou auditifs persistants, un déficit neurologique, des troubles de la conscience, des réflexes ostéotendineux vifs, diffusés, et polycinétiques ; une détresse respiratoire, un œdème aigu du poumon ; un HELLP syndrome ; une insuffisance rénale aiguë

## Avis d'expert (accord FORT)

Argumentaire : les recommandations publiées depuis 20 ans par les sociétés savantes des différentes spécialités impliquées (gynécologie-obstétrique, anesthésie-réanimation, cardiologie, néphrologie) ne proposent pas de définition consensuelle et précise de la prééclampsie sévère. Si les recommandations s'étaient attachées à la définir précisément en 2009, la distinction d'une forme sévère de prééclampsie est depuis remise en question par certains, qui considèrent que la prééclampsie est une seule entité présentant un continuum de sévérité [1]

Dans les différentes recommandations disponibles qui définissent la prééclampsie sévère, les critères cliniques et biologiques proposés correspondent tous à des marqueurs de dysfonction d'organe (Supplément en ligne). Ces critères permettent d'évaluer l'évolutivité de la maladie et d'orienter les décisions thérapeutiques. Cependant, il n'existe pas d'algorithme validé permettant de les stratifier, de préciser ceux qui seraient indispensables ou majeurs pour définir les formes sévères. Par ailleurs, l'âge gestationnel et le statut fœtal ne sont, le plus souvent, pas pris en compte dans les définitions les plus récentes qui distinguent prééclampsie et prééclampsie sévère

De manière générale, les données des études internationales s'intéressant à la prééclampsie sévère ne permettent pas non plus de valider une définition précise et homogène de la prééclampsie sévère. La définition n'est ni partagée au cours du temps (les recommandations étant régulièrement mises à jour et modifiées), ni entre les différentes études (selon les pays, les centres et les auteurs). En conséquence, les méta-analyses regroupent des études avec des définitions variables, voire divergentes. Les critères retenus par les experts pour chacune de ces différentes recommandations figurent dans l'Annexe 1. Nous avons choisi de ne pas intégrer dans la définition de la prééclampsie sévère des éléments de retentissement fœtal (âge gestationnel, estimation de poids fœtal, anomalies Doppler). En effet, si ces éléments sont isolés, sans autre signe de sévérité maternelle, les critères décisionnels d'arrêt de grossesse ne différeront pas de ceux pris en compte en cas de restriction de croissance intra-utérin [2]

Le rapport protéinurie/créatininurie n'a pas été pris en compte du fait de l'absence de donnée sur la performance de ce critère en termes de sévérité de la prééclampsie. Par contre, le groupe d'experts a choisi de conserver le critère de protéinurie comme un des critères de sévérité. En effet, même s'il n'est pas démontré que la protéinurie est associée à une augmentation de la morbidité maternelle et ou néonatale, la sensibilité est à privilégier par rapport la spécificité dans ce contexte clinique à haut risque de complications maternelles

Références  
1 : NICE guideline 25 June 2019 Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. [www.nice.org.uk/guidance/ng133](http://www.nice.org.uk/guidance/ng133)  
2 : Cadoret F, Vidal F, Parant O, Vayssiere C, Guerby P. Expectant versus active management of HELLP syndrome J Matern Fetal Neonatal Med. 2020 Mar 9;9:1-6

4.2. Question 2 : l'utilisation de scores de prédiction de complications de la prééclampsie sévère permet-elle de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?

Experts : Paul Berveiller, Catherine Fischer

En l'absence de données démontrant une diminution de la morbidité maternelle et/ou néonatale associée à l'utilisation de score prédictif de sévérité, il n'est pas possible d'émettre de recommandation sur l'utilisation en pratique courante de score de prédiction dans la surveillance des femmes avec une prééclampsie sévère

## Absence de recommandation

Argumentaire : Von Dadelszen *et al.* ont décrit le score le plus étudié et connu pour prédire les complications maternelles définies par un critère composite de morbi-mortalité maternelle (*fullPIERS model*) [1]. Il a été développé à partir de données prospectives multicentriques internationales recueillies chez 2023 femmes avec une prééclampsie. Au final, les facteurs prédictifs incluait l'âge gestationnel à l'admission, la présence d'une douleur thoracique ou d'une dyspnée, la désaturation, la numération plaquettaire, la créatininémie et le dosage plasmatique des enzymes hématiques [ASAT]. Ce modèle était discriminant avec une aire sous la courbe ROC (AUROC) de 0,88 [IC 95 % 0,84–0,92], une sensibilité de 76 % et une spécificité de 87 % pour les complications maternelles survenant dans les 48 h suivant l'admission, avec une bonne performance jusqu'à 7 jours avec une VPN > 99 %. Ce score a montré une bonne validité externe et interne afin de prédire les complications maternelles à 7 jours chez les patientes avec une prééclampsie, et ce, à tout âge gestationnel [1]. La validité externe de ce modèle a été retrouvée par plusieurs études et dans des populations très variées [2,3]. Un autre modèle, le *miniPIERS* a été développé pour les pays à faible niveau de ressources en utilisant les données prospectives de 2 081 femmes [4]. Ce modèle incluait l'âge gestationnel à l'admission, la parité, la présence de céphalées ou de troubles visuels, une éventuelle dyspnée ou douleur thoracique, des métrorragies associées à des douleurs abdominales, la pression artérielle systolique et la présence d'une protéinurie. Ce modèle a montré une bonne discrimination, bien que moindre que celle du modèle *fullPIERS*, avec une AUROC de 0,77 [IC 95 % 0,74–0,80]. À noter que les AUROC étaient différentes selon les pays où étaient réalisées les études. La sensibilité était plus faible que le score *fullPIERS* à 41 % et la spécificité à 92 %

D'autres modèles ont été publiés dans des contextes différents en termes de populations, de définitions de prééclampsie, de critères de jugement, ce qui rend leur interprétation plus complexe et leur utilisation en pratique clinique discutable. Souvent, ces modèles ont été testés dans des études rétrospectives, avec des échantillons de populations de faible taille

En revanche, il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude ayant exploré l'impact de l'utilisation de ces scores sur la diminution de la morbidité maternelle et/ou néonatale. C'est pourquoi, les experts ne peuvent pas conclure sur l'utilisation de ces scores en pratique courante

## Références

1. von Dadelszen P, Payne B, Li J, *et al.* Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011 Jan 15;377 (9761): 219-27
2. Ukah UV, Payne B, Hutcheon JA, *et al.* Assessment of the fullPIERS Risk Prediction Model in Women With Early-Onset Preeclampsia. *Hypertension*. 2018 Apr;71 (4): 659-65
3. Almeida ST, Katz L, Coutinho I, *et al.* Validation of fullPIERS model for prediction of adverse outcomes among women with severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Aug;138 (2):142-7
4. Payne BA, Hutcheon JA, Ansermino JM, *et al.* A risk prediction model for the assessment and triage of women with hypertensive disorders of pregnancy in low-resourced settings: the miniPIERS [Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk] multi-country prospective cohort study. *PLoS Med*. 2014 Jan;11 (1):e1001589

## 5. Champ 2 : prise en charge thérapeutique (Fig. 1 et 2)

### 5.1. Question 1 : quels seuils tensionnels d'intervention thérapeutique et quelle voie d'administration permettent de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale chez les femmes avec une prééclampsie sévère ?

Experts : Edouard Lecarpentier, Max Gonzalez Estevez

R2.1 – Il est recommandé d'administrer systématiquement un traitement antihypertenseur chez les patientes avec une prééclampsie sévère présentant une PAS  $\geq 160$  mmHg et/ou une PAD  $\geq 110$  mmHg au repos et persistant durant plus de 15 minutes, et de maintenir la pression artérielle en dessous de ces seuils, pour réduire la survenue de complications maternelles, fœtales et néonatales sévères.

GRADE 1+ (accord FORT)

R2.2 – En cas de prééclampsie sévère avec au moins un signe de gravité clinique ou biologique (Cf. R1.3), ou en cas d'HTA sévère persistant malgré un traitement antihypertenseur oral en mono- ou bithérapie, il est recommandé d'administrer le traitement antihypertenseur par voie intraveineuse

GRADE 1+ (accord FORT)

Argumentaire : L'essai contrôlé randomisé CHIPS [1] a comparé en cours de grossesse une stratégie de contrôle tensionnel strict (objectif de PAD = 80–85 mmHg) à une stratégie plus large (objectif de PAD = 100–105 mmHg) chez 987 patientes présentant une HTA chronique (75 % des patientes) ou une HTA gravidique (25 % des patientes). Le critère de jugement principal composite incluait la mortalité fœtale et néonatale et la morbidité néonatale sévère. Les patientes prééclampsiques ou avec une PAS  $\geq 160$  mmHg au moment du screening n'étaient pas incluses. L'étude n'était donc pas conçue pour tester un seuil d'intervention pour la prééclampsie sévère. Cependant, une analyse post-hoc des 334 (33 %) patientes incluses dans cette étude ayant développé une HTA sévère (définie par une PAS  $\geq 160$  mmHg et/ou une PAD  $\geq 110$  mmHg) a montré que la survenue d'une HTA sévère était significativement associée à une augmentation de la mortalité fœtale et de la morbidité néonatale sévère, à un poids de naissance  $< 10^e$  percentile, à la survenue d'une prééclampsie, à un accouchement prématuré avant 34 semaines d'aménorrhée, à une élévation des enzymes hépatiques et à une thrombopénie maternelles [2]. La majorité de ces femmes avec HTA sévère développait une prééclampsie (74,5 %). Après ajustement sur la prééclampsie, l'association restait significative entre HTA sévère et mortalité fœtale/morbidité néonatale sévère, poids de naissance  $< 10^e$  percentile, accouchement prématuré avant 34 SA, et élévation des enzymes hépatiques maternelles. L'HTA sévère est donc un facteur de risque de survenue d'événements maternels, fœtaux et néonataux majeurs

Le seuil de PAS  $\geq 160$  mmHg et/ou PAD  $\geq 110$  mmHg pour définir une HTA sévère nécessitant un traitement est corroboré par les méta-analyses d'essais randomisés de Duley *et al.*, Alafivard *et al.* et Sridharan *et al.* [3–5] dans lesquelles la majorité des études randomisées incluses utilisaient également ce seuil. De plus, Martin *et al.* ont montré dans une étude rétrospective portant sur 28 accidents vasculaires cérébraux (AVC) maternels dans un contexte de prééclampsie sévère ou d'éclampsie, qu'une PAS  $> 160$  mmHg était retrouvée dans 96 % des cas dans les heures qui précédaient l'AVC [6], renforçant la pertinence de ce seuil. Ces AVC étaient sévères (coma et décès dans 54 % des cas), majoritairement hémorragiques, et survenaient aussi bien en pré qu'en postpartum, principalement chez des patientes ne recevant pas de traitement antihypertenseur. Prévenir ces AVC (qui représentent environ 12 % des morts maternelles en France [7]), est donc un enjeu majeur de santé publique

Enfin, les sociétés savantes nord-américaine (ACOG) [8], britannique (RCOG) [9] et internationale (ISSHP) [10] considèrent également les valeurs de PAS  $\geq 160$  mmHg et/ou de PAD  $\geq 110$  mmHg (confirmées au repos et à 15 minutes d'intervalle) comme des seuils d'intervention thérapeutique devant faire débiter ou majorer un traitement antihypertenseur dans le contexte de la prééclampsie. Ces seuils s'appliquent que la patiente soit en pré- ou postpartum, qu'elle soit traitée ou non par un médicament antihypertenseur, qu'elle présente ou non une HTA chronique préexistante, et qu'elle bénéficie ou non d'une analgésie ou d'une anesthésie péri-médullaire

Il n'existe pas d'essai randomisé ayant comparé la morbidité maternelle et/ou néonatale chez les patientes avec une prééclampsie sévère en fonction de différentes valeurs cibles de PA à atteindre sous traitement antihypertenseur. Dans l'essai CHIPS portant sur des patientes avec une HTA pendant la grossesse sans prééclampsie [1], il n'y avait pas de différence de mortalité et de morbidité sévère néonatale entre le groupe « contrôle tensionnel strict » (objectif de PAD = 80–85 mmHg) et le groupe « contrôle tensionnel plus large » (objectif de PAD = 100–105 mmHg). En revanche, les patientes du groupe « contrôle tensionnel plus large » présentaient significativement plus d'épisodes d'HTA sévères que les patientes du groupe « contrôle tensionnel strict » (200/493 (41 %) vs 134/488 (27 %) ; OR 1,80 [1,34–2,38]) les exposant à un risque accru de complications. Ainsi, fixer comme objectif thérapeutique d'atteindre une PAS  $< 160$  mmHg et une PAD  $< 110$  mmHg, représentant les valeurs seuils de l'HTA sévère, est à ce jour la stratégie la plus recommandable

Concernant la voie d'administration du traitement antihypertenseur, l'intégralité des études randomisées incluses dans les 4 méta-analyses comparant l'efficacité de différents traitements antihypertenseurs dans l'HTA sévère en cours de grossesse ont utilisé la voie intraveineuse, à l'exclusion de la voie orale pour la nifédipine à libération immédiate [3–5, 11]. La nifédipine orale ne sera prochainement plus disponible en France du fait de l'arrêt de sa commercialisation. La voie d'administration utilisable disposant du plus de données sur son efficacité dans le traitement de l'HTA sévère en cours de grossesse est donc la voie intraveineuse. Il n'existe certes pas d'études randomisées contrôlées similaires dans le sous-groupe de patientes hypertendues sévères développant une prééclampsie sévère. Néanmoins, conduire un tel essai de nos jours ne serait pas éthique, du fait du risque de survenue d'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique maternel, d'œdème aigu du poumon, d'hématome rétro-placentaire, de mort fœtale in utero, de naissance prématurée et de complications néonatales sévères chez des patientes qui seraient insuffisamment traitées ou non traitées par antihypertenseur, avec une PA persistant au-dessus des seuils de PAS  $\geq 160$  mmHg et/ou PAD  $\geq 110$  mmHg

En conséquence, les experts ont unanimement décidé de relever le niveau de ces recommandations portant sur les femmes avec prééclampsie sévère d'un GRADE 2+ à un GRADE 1+, du fait de l'impact clinique important que représente la réduction des événements maternels, fœtaux et néonataux associés à l'HTA sévère, et du rapport bénéfice/risque très favorable du traitement antihypertenseur observé dans la population des patientes présentant une HTA sévère durant la grossesse

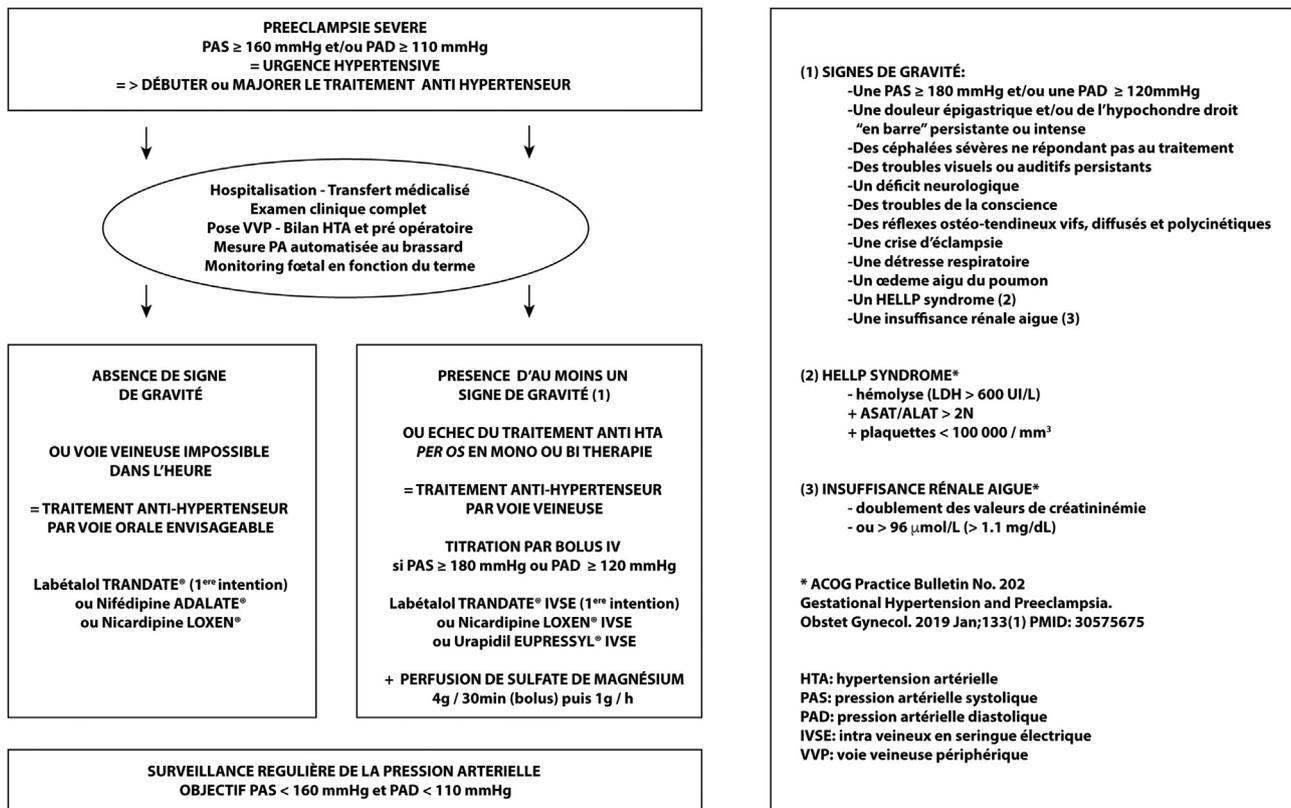


Fig. 1. Algorithme de prise en charge selon la présence ou non de signes de gravité chez les femmes avec une pré-éclampsie sévère.

Agent anti-hypertenseur IV	Modalités et précautions d'utilisation	Stratégie de titration par bolus IV (Indication: PAS ≥ 180 mmHg et/ou PAD ≥ 120 mmHg)	Perfusion continue IVSE
<b>Labétalol</b> (TRANDATE®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A privilégier en première intention</li> <li>• Hors contre-indications : (asthme, BPCO, bradycardie, présence ou antécédent de trouble de conduction intra-cardiaque, antécédent de réaction d'hypersensibilité)</li> </ul>	<p>1<sup>er</sup> bolus: 20 mg en IV sur &gt;2 minutes</p> <p>↓ si échec *</p> <p>2<sup>ème</sup> bolus: 40 mg en IV sur &gt;2 minutes</p> <p>↓ si échec *</p> <p>3<sup>ème</sup> bolus: 80 mg en IV sur &gt;2 minutes</p> <p>↓ si échec *</p> <p>4<sup>ème</sup> bolus: 80 mg en IV sur &gt;2 minutes</p> <p>↓ si échec *</p> <p>poursuite labétalol 1 mg/kg/h IVSE et ajout d'un 2<sup>ème</sup> antihypertenseur IVSE</p>	<p><b>0.5 à 1 mg/Kg/h</b></p> <p>Objectif : PAS &lt; 160 mmHg et PAD &lt; 110 mmHg</p>
<b>Nicardipine</b> (LOXEN®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A privilégier en seconde intention ou en association</li> </ul>	<p>Bolus de 0,5 mg en IV sur &gt;2 minutes à répéter 3 fois si échec*</p> <p>↓ si échec *</p> <p>Poursuite nicardipine 4 mg/h IVSE et ajout d'un autre antihypertenseur IVSE</p>	<p><b>0.5 à 4 mg/h</b></p> <p>Objectif : PAS &lt; 160 mmHg et PAD &lt; 110 mmHg</p>
<b>Urapidil</b> (EUPRESSYL®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A privilégier en seconde intention ou en association</li> </ul>	<p>Bolus de 6,25 à 12,5 mg en IV sur &gt;2 minutes à répéter 3 fois si échec*</p> <p>↓ si échec *</p> <p>Poursuite urapidil 50 mg/h IVSE et ajout d'un autre antihypertenseur IVSE</p>	<p><b>10 à 60 mg/h</b></p> <p>Objectif : PAS &lt; 160 mmHg et PAD &lt; 110 mmHg</p>

\* échec = persistance d'une PAS ≥ 180 mmHg et/ou d'une PAD ≥ 120 mmHg à 10 minutes (dès obtention de la PAS < 180 mmHg et de la PAD < 120 mmHg, contrôlées à 10 minutes, poursuite du traitement antihypertenseur IVSE continu à la dose minimale efficace pour PAS < 160 mmHg et PAD < 110 mmHg)

Fig. 2. Protocole d'administration des traitements antihypertenseurs par voie intra-veineuse chez les femmes avec une pré-éclampsie sévère.

## Références

1. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372 (5):407-17.
2. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, et al. The CHIPS Randomized Controlled Trial [Control of Hypertension in Pregnancy Study]: Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? *Hypertension*. 2016 Nov;68 (5):1153-9.
3. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 31;2013 (7):CD001449.
4. Alavifard S, Chase R, Janoudi G, Chaumont A, Lanes A, Walker M, et al. First-line antihypertensive treatment for severe hypertension in pregnancy: A systematic review and network meta-analysis. *Pregnancy Hypertens* 2019 Oct;18:179-87.
5. Sridharan K, Sequeira RP. Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Sep;84 (9):1906-16.
6. Martin JN, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105 (2):246-54.
7. Les morts maternelles en France: mieux comprendre pour mieux prévenir. 5e rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles [ENCMM] 2010-2012.:231.
8. ACOG Committee Opinion No. 767 Summary: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. 2019 Feb;133(2):409-12.
9. NICE guideline 25 June 2019 Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. [www.nice.org.uk/guidance/ng133](http://www.nice.org.uk/guidance/ng133)
10. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Jul;13:291-310.
11. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 1;10 (10):CD002252.

5.2. Question 2 : chez les femmes avec une prééclampsie sévère, quelles thérapeutiques anti-hypertensives permettent de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?

Experts : Edouard Lecarpentier, Max Gonzalez Estevez

R2.3 – Lorsqu'un antihypertenseur intraveineux est indiqué, il est probablement recommandé d'utiliser le labétalol en première intention chez les femmes avec une prééclampsie sévère

## GRADE 2+ (accord FORT)

Argumentaire : les méta-analyses de Duley *et al.* [1], Alavifard *et al.* [2] et Sridharan *et al.* [3] ne montraient pas de différence d'efficacité du contrôle tensionnel entre labétalol IV et hydralazine IV, évaluée par le nombre de femmes ayant une HTA persistante malgré traitement (RR = 0,36 [0,55–3,74] [2 études], OR = 0,71 [0,29–1,73] (3 études) et RR = 1,4 [0,7–2,8] (14 études), respectivement). L'hydralazine IV est actuellement très peu utilisée en France, à l'inverse du labétalol IV, qui dispose de données solides dans la littérature. L'efficacité du labétalol a été évaluée dans onze essais randomisés dans le contexte d'HTA sévère, que cela soit en perfusion continue IVSE ou en bolus, avec peu d'effets secondaires maternels ou fœtaux [4–14]. De plus, les délais de contrôle tensionnel de l'HTA sévère avec le labétalol IV sont inférieurs à 1 heure (12 à 45 minutes selon les auteurs, quel que soit le protocole utilisé) [8,11,15,16]. Le labétalol est, pour toutes ces raisons, l'antihypertenseur intraveineux à privilégier en France dans cette indication. Malgré une utilisation large en pratique clinique, il n'existe pas de données issues d'essai randomisé contrôlé testant l'efficacité de la nicardipine IV pour la prise en charge de l'HTA dans le contexte de la prééclampsie sévère. C'est pourquoi les experts ne recommandent pas cette molécule en première intention

## Références

1. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. Jul 31;2013 (7):CD001449.
2. Alavifard S, Chase R, Janoudi G, Chaumont A, Lanes A, Walker M, et al. First-line antihypertensive treatment for severe hypertension in pregnancy: A systematic review and network meta-analysis. *Pregnancy Hypertens*. Oct 2019;18:179-87.
3. Sridharan K, Sequeira RP. Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Sept;84 (9):1906-16.
4. Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, Amon E. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1987 Sept;70 (3 Pt 1):328-33.
5. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, Vega-Malek JC, de Mena FT, López JC, et al. Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Oct;128 (1-2):157-62.
6. Delgado De Pasquale S, Velarde R, Reyes O, De La Ossa K. Hydralazine vs labetalol for the treatment of severe hypertensive disorders of pregnancy. A randomized, controlled trial. *Pregnancy Hypertens*. 2014 Janv;4 (1):19-22.
7. Morris R, Sunesara I, Darby M, Novotny S, Kiprono L, Bautista L, et al. Impedance cardiography assessed treatment of acute severe pregnancy hypertension: a randomized trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2016;29 (2):171-6.
8. Patel P, Koli D, Maitra N, Sheth T, Vaishnav P. Comparison of Efficacy and Safety of Intravenous Labetalol Versus Hydralazine for Management of Severe Hypertension in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India*. 2018 Oct;68 (5):376-81.
9. Khan A, Hafeez S, Nasrullah FD. Comparison of Hydralazine and Labetalol to lower severe hypertension in pregnancy. *Pak J Med Sci*. 2017;33 (2):466-470
10. Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Oct;181 (4):858-61.

11. Raheem IA, Saaid R, Omar SZ, Tan PC. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy: a randomised trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2012 Janv;119 (1):78-85.
12. S. Shekhar, C. Sharma, S. Thakur, S. Verma, Oral nifedipine or intravenous labetalol for hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial, *Obstet. Gynecol.* 122 (5) (2013) 1057–1063.
13. B. Dhananjaya, R. Jamuna, Oral nifedipine versus intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy: a randomised trial, *Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci.* 2015;6 (2):1673–1681.
14. Shi D-D, Yang F-Z, Zhou L, Wang N. Oral nifedipine vs. intravenous labetalol for treatment of pregnancy-induced severe pre-eclampsia. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Dec;41 (6):657-61.
15. Zulfeen M, Tatapudi R, Sowjanya R. IV labetalol and oral nifedipine in acute control of severe hypertension in pregnancy-A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 May;236:46-52.
16. Elatrous S, Nouira S, Ouanes Besbes L, Marghli S, Boussarssar M, Sakkouhi M, et al. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nicardipine and labetalol. *Intensive Care Med.* 2002 Sept;28 (9):1281-6.

3. Elatrous S, Nouira S, Ouanes Besbes L, Marghli S, Boussarssar M, Sakkouhi M, et al. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nicardipine and labetalol. *Intensive Care Med.* 2002 Sept;28 (9):1281-6.
4. Seki H, Takeda S, Kinoshita K. Long-term treatment with nicardipine for severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2002 Feb;76 (2):135-41.
5. Aya AG, Mangin R, Hoffet M, Eledjam JJ. Intravenous nicardipine for severe hypertension in pre-eclampsia—effects of an acute treatment on mother and foetus. *Intensive Care Med.* 1999 Nov;25 (11):1277-81.
6. Wacker J, Werner P, Walter-Sack I, Bastert G. Treatment of hypertension in patients with pre-eclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1998 Feb;13 (2):318-25.
7. Wacker JR, Wagner BK, Briese V, Schauf B, Heilmann L, Bartz C, et al. Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Aug;127 (2):160-5.
8. Carles G, Helou J, Dallah F, Ibrahim N, Alassas N, Youssef M. [Use of injectable urapidil in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2012 Nov;41 (7):645-9.

R2.4 – Il est probablement recommandé d'utiliser la nicardipine ou l'urapidil en association au labétalol IV si la pression artérielle n'est pas contrôlée, ou à la place du labétalol IV en cas de contre-indication aux bêtabloquants.

GRADE 2+ (accord FORT)

Argumentaire : cinq études ont évalué la nicardipine IV dans le traitement de la prééclampsie avec HTA sévère [1-5]. Ces travaux montrent une bonne efficacité à assurer un contrôle tensionnel, dans des délais quasi systématiquement inférieurs à 1 heure, et sans effet indésirable majeur hormis des cas de tachycardie ou de céphalées pouvant interférer avec la surveillance des signes de gravité de la prééclampsie. Un seul essai randomisé de petite taille et monocentrique compare l'efficacité sur le contrôle tensionnel de la nicardipine IV au labétalol IV (30 patientes avec une prééclampsie sévère dans chaque groupe), sans mettre en évidence de différence significative en termes d'efficacité et de sécurité entre les 2 groupes [3]. Face à la rareté des données, la nicardipine ne peut donc pas être recommandée en première intention en l'absence de contre-indication au labétalol.

Trois études ont évalué l'efficacité de l'urapidil dans l'HTA sévère pendant la grossesse : 2 essais randomisés le comparant à l'hydralazine [6,7] et une étude observationnelle [8]. Ces travaux montrent une bonne efficacité à assurer un contrôle tensionnel comparable à celle de l'hydralazine et sans effet indésirable materno-fœtal significatif. Dans l'étude de Carles *et al.* [8], le délai moyen de contrôle tensionnel était également inférieur à 1 heure (26 minutes).

À notre connaissance, il n'existe aucune donnée dans la littérature concernant l'efficacité de la clonidine par voie intraveineuse dans le traitement de l'HTA sévère chez la femme enceinte ; aucune recommandation concernant l'utilisation de cette molécule ne peut donc être émise.

Références

1. Carbonne B, Jannet D, Touboul C, Khelifati Y, Milliez J. Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993 Jun;81 (6):908-14.
2. Hanff LM, Vulto AG, Bartels PA, Roofthoof DW, Bijvank BN, Steegers EAP, et al. Intravenous use of the calcium-channel blocker nicardipine as second-line treatment in severe, early-onset pre-eclamptic patients. *J Hypertens.* 2005 Dec;23 (12):2319-26.

R2.5 – En cas de prééclampsie sévère avec une HTA contrôlée par un antihypertenseur intraveineux, les experts préconisent de poursuivre le traitement et de faire un relais par un antihypertenseur par voie orale, pour réduire le risque de récurrence d'une HTA sévère et ses conséquences maternelles, fœtales et néonatales.

Avis d'experts (accord FORT)

Argumentaire : la méta-analyse d'Abalos *et al.* regroupait 58 essais randomisés (5 909 patientes) et comparait l'efficacité de différents antihypertenseurs oraux pour prévenir la survenue d'une HTA sévère chez des patientes présentant une HTA modérée durant la grossesse [1]. Quel que soit le traitement antihypertenseur administré (20 essais regroupant 2 558 patientes), l'incidence d'HTA sévère était moins importante qu'en l'absence de traitement ou de prise de placebo (RR = 0,49 [0,4–0,6]). De plus, dans l'essai contrôlé randomisé CHIPS [2] réalisé chez des patientes présentant une HTA chronique ou gravidique non sévère, l'incidence d'une HTA sévère (définie par une PAS  $\geq$  160 mmHg et/ou une PAD  $\geq$  110 mmHg) était significativement plus élevée dans le bras « contrôle tensionnel moins strict » que dans le bras « contrôle tensionnel strict » (respectivement 200/493 [40,6 %] et 134/488 [27,5 %], OR 1,80 [1,34–2,38]). Il semble donc justifié, dans le cadre de la prééclampsie sévère, d'adopter une stratégie visant à poursuivre un traitement antihypertenseur per os chez les patientes ayant une HTA contrôlée sous traitement intraveineux

Références

1. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct;10 (10):CD002252.
2. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2015 Janv 29;372 (5):407-17.

R2.6 – En cas de prééclampsie sévère avec HTA contrôlée sous traitement antihypertenseur intraveineux (PAS < 160 mmHg et PAD < 110 mmHg), il est probablement recommandé d'utiliser en relais le labétalol en première intention comme antihypertenseur oral

GRADE 2+ (accord FORT)

R2.7 – Les experts suggèrent d'utiliser la nicardipine ou l'alpha-méthyl-dopa en association au labétalol per os si la pression artérielle n'est pas contrôlée, ou à la place du labétalol en cas de contre-indication aux bêtabloquants.

Avis d'expert (accord FORT)

Argumentaire : dans la méta-analyse d'Abalos *et al.*, les bêtabloquants per os [RR = 0,38[0,26-0,57]] et l'alpha-méthyl-dopa per os [RR = 0,32[0,17-0,58]] permettent, en cas d'HTA non sévère, d'éviter la survenue d'une HTA sévère en comparaison à l'absence de traitement ou un placebo, contrairement aux inhibiteurs calciques [RR = 0,81[0,6-1,11]] [1]. Néanmoins, du fait des nombreuses données existantes et d'une meilleure qualité méthodologique des études concernant le labétalol, nous proposons de l'utiliser préférentiellement à l'alpha-méthyl-dopa en relais du traitement IV lorsque l'HTA sévère a été contrôlée. Dans un essai prospectif randomisé ouvert réalisé en Inde sur 2 307 femmes à l'inclusion, Easterling *et al.* ont évalué l'efficacité par voie orale du labétalol (200 mg renouvelable deux fois), de la nifédipine (10 mg renouvelable deux fois) et de l'alpha-méthyl-dopa (1 000 mg en dose unique) chez des patientes après 28 semaines d'aménorrhée avec HTA sévère (PAS ≥ 160 mmHg et/ou PAD ≥ 110 mmHg) [2]. Le critère de jugement principal était le contrôle de la pression artérielle (défini comme une pression artérielle systolique de 120–150 mmHg et une pression artérielle diastolique de 70–100 mmHg) dans les 6 heures sans hypotension ou autre effet secondaire. Bien que le critère de jugement principal était atteint significativement plus fréquemment chez les femmes du groupe nifédipine que chez celles du groupe alpha-méthyl-dopa (249 (84 %) vs 230 (76 %) ; p = 0,03) et qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes nifédipine et labétalol (249 (84 %) contre 228 (77 %) ; p = 0,05) ou les groupes labétalol et alpha-méthyl-dopa (p = 0,80), les trois molécules permettaient de traiter efficacement l'HTA sévère dans plus de 3/4 des cas. L'arrêt prochain de commercialisation en France de la nifédipine per os, et la large utilisation en France de la nicardipine orale, incitent les experts à proposer que la nicardipine et l'alpha-méthyl-dopa per os constituent une option thérapeutique pertinente en cas d'HTA insuffisamment contrôlée sous labétalol seul ou en cas de contre-indication au labétalol

Références

1. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct;10 (10):CD002252.
2. Easterling T, Mundle S, Bracken H, Parvekar S, Mool S, Magee LA, et al. Oral antihypertensive regimens [nifedipine retard, labetalol, and methyl-dopa] for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2019 Sep 21;394 (10203):1011–21.

5.3. Question 3 : chez les femmes avec une prééclampsie sévère, l'administration anténatale de sulfate de magnésium permet-elle de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?

Experts : Thiphaine Barjat, Lionel Bouvet

R2.8 – Il est recommandé d'administrer en anténatal du sulfate de magnésium aux femmes avec une prééclampsie sévère avec au moins un signe clinique de gravité (Cf. R1.3) afin de réduire le risque de survenue d'une éclampsie

GRADE 1+ (accord FORT)

R2.9 – Il est probablement recommandé d'administrer en anténatal du sulfate de magnésium aux femmes avec une prééclampsie sévère avec au moins un signe clinique de gravité (Cf. R1.3) afin de réduire le risque de survenue d'un hématome rétro-placentaire

GRADE 2+ (accord FORT)

Argumentaire : une méta-analyse de la Cochrane a étudié les effets du traitement par sulfate de magnésium dans le contexte de la prééclampsie sévère sur le pronostic maternel [1]. L'essai Maggie représente deux tiers de l'effectif inclus dans cette méta-analyse [2]

En prévention primaire de l'éclampsie, la méta-analyse de la Cochrane retrouve une diminution significative du risque d'éclampsie lorsque les patientes avec une prééclampsie sévère (3 études, n = 3 555 femmes) sont traitées par sulfate de magnésium administré en prénatal ou postpartum en comparaison à un placebo (RR 0,37, IC 95 % [0,22–0,54] [1]. Concernant l'administration en anténatal de sulfate de magnésium, la méta-analyse a inclus six études (n = 10 109 ; prééclampsie sévère : 2 études, n = 913 femmes ; prééclampsie sévère ou modérée : 1 étude, n = 8 775 dont 26 % de prééclampsies sévères ; prééclampsie modérée : 3 études, n = 421 femmes), et montre une diminution du risque d'éclampsie avec un risque relatif de 0,40 [0,27–0,57] [1]. Au final, la qualité de la preuve en faveur de l'administration anténatale de sulfate de magnésium chez les patientes avec une prééclampsie sévère est donc élevée pour prévenir le risque d'éclampsie. Cet effet ne se traduit toutefois pas en termes de mortalité maternelle chez les femmes avec prééclampsie sévère (RR 0,54 [0,19–1,51]) [2,4]

Concernant l'hématome rétroplacentaire, le risque est significativement diminué (RR 0,64, [0,50–0,83] chez les patientes traitées par sulfate de magnésium en comparaison au placebo selon la méta-analyse de deux essais randomisés contrôlés (8 838 femmes) [1], dont un de grande taille (8 774 femmes) rassemblant principalement des patientes avec une prééclampsie modérée [2], l'autre ayant analysé un petit effectif de patientes avec une prééclampsie sévère (64 femmes), avec une qualité méthodologique incertaine [5]

Concernant les autres composantes de la morbidité maternelle (accident vasculaire cérébral, œdème aigu pulmonaire, arrêt cardiaque, arrêt respiratoire, traitement par plus de trois anti-hypertenseurs, morbidité hématologique, hépatique, rénale, complications thromboemboliques, admission en réanimation), aucune différence significative n'a été mise en évidence entre un traitement par sulfate de magnésium et l'abstention thérapeutique ou le placebo, avec toutefois un niveau de preuve bas à modéré [1]. Enfin, la recommandation d'administrer du sulfate de magnésium en cas de prééclampsie sévère avec signes de gravité ne repose pas sur des données d'amélioration du pronostic fœtal ou néonatal (mortalité néonatale (RR 1,02 [0,88–1,18], I<sup>2</sup> 17 %), mortalité périnatale (RR 0,98 [0,88–1,1]) et mortalité fœtale in utero (RR 0,99 [0,87–1,12] [1] ; pas de différence significative concernant l'incidence de convulsions néonatales, le poids de naissance inférieur à 2 500 g et le score d'Appgar < 7 à 5 minutes de vie [2]). Rappelons toutefois que l'administration de sulfate de magnésium avant 32 SA réduit les risques de paralysie cérébrale et de troubles du développement moteur de l'enfant né prématurément [6,7]

#### Références

- Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;2010 (11):CD000025.
- Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2002 Jun 1;359 (9321):1877–90.
- Moodley J, Moodley VV. Prophylactic Anticonvulsant Therapy in Hypertensive Crises of Pregnancy – The Need for a Large, Randomized Trial. *Hypertens Pregnancy.* 1994;13:245–52.
- Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Mar;105 (3):300–3.
- Chen FP, Chang SD, Chu KK. Expectant management in severe preeclampsia: does magnesium sulfate prevent the development of eclampsia? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995 Mar;74 (3):181–5.
- Marret S, Ancel P-Y. Neuroprotection for preterm infants with antenatal magnesium sulphate. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2016 Dec;45 (10):1418–33.
- Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Protection of brain development by antenatal magnesium sulphate for infants born preterm. *Dev Med Child Neurol.* 2019 Jan;61:25–30.

5.4. Question 4 : parmi les femmes avec une prééclampsie sévère, le remplissage vasculaire systématique permet-il de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?

Experts : Mathias Rossignol, Chloé Arthuis

R2.10 – Il n'est pas recommandé de réaliser un remplissage vasculaire systématique des femmes avec une prééclampsie sévère pour réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale.

GRADE 1- (accord FORT)

Argumentaire : une revue de la littérature regroupant trois études anciennes avec un petit nombre de patientes (61 au total) comparant le remplissage vasculaire par colloïdes à l'absence de remplissage, ne retrouve aucun bénéfice au remplissage systématique en termes de gestion des traitements anti-hypertenseurs, d'utilisation du sulfate de magnésium, du taux de césarienne, de survenue d'hématome rétro-placentaire, de prématurité, de mortalité périnatale, de poids de naissance < 2 500 g ou d'Appgar < 7 à 5 minutes [1]. Les tendances suggèrent même un effet délétère du remplissage sur tous les critères étudiés. Une deuxième méta-analyse plus récente regroupant 6 études et incluant 557 patientes compare le remplissage vasculaire par colloïdes à la restriction hydrique ou à la simple hydratation par cristalloïdes [2]. Cette méta-analyse ne retrouve aucune différence en termes de taux de survenue d'un œdème pulmonaire, de décès néonatal, de prématurité ou de césarienne. De plus, il existe une tendance à l'augmentation de ces complications dans le groupe « remplissage ». La plus grande étude randomisée incluse dans cette méta-analyse (216 patientes, soit presque la moitié de l'effectif total) compare une expansion volémique de 800 ml/jour (500 ml d'HEA + 300 ml de NaCl 0,9 %) avec une restriction hydrosodée et ne retrouve pas de différence sur la morbidité maternelle (définie par la survenue d'un hématome rétro-placentaire, d'un œdème pulmonaire d'une hémorragie cérébrale, d'un hématome du foie, d'une insuffisance rénale sévère, d'un sepsis, d'une complication thromboembolique sévère ou d'une encéphalopathie). En revanche, il y a significativement plus de césariennes dans le groupe expansion volémique que dans le groupe contrôle, sans différence de terme de naissance entre les deux groupes (terme de naissance de 31,6 SA [26,4–38,6] groupe contrôle vs 31,4 [26,3–37,0] dans le groupe traitement) [3]. Enfin, une étude évaluant l'intérêt du remplissage guidé par monitoring hémodynamique invasif (cathétérisme artériel pulmonaire) montre qu'il suffit de 600 ml d'expansion volémique pour atteindre plus de 16 mmHg de pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), soit une pression de remplissage du ventricule gauche très élevée [4].

#### Références

- Duley L WJ, Henderson-Smart DJ. Plasma volume expansion for treatment of women with pre-eclampsia. Review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD001805.
- Pretorius T, van Rensburg G, Dyer RA, Biccard BM. The influence of fluid management on outcomes in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obstet Anesth.* 2018 May 1;34:85–95.
- Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, Fetter WPF, van Sonderen L, De Vries JJP, Wolf H, PETRA investigators. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol.* 2005 Oct;112 (10):1358–68.
- Belfort M, Uys P, Dommissie J, Davey DA. Haemodynamic changes in gestational proteinuric hypertension: the effects of rapid volume expansion and vasodilator therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989 Jun;96 (6):634–41.

5.5. Question 5 : chez les femmes avec une prééclampsie sévère, l'administration de corticoïdes permet-elle de réduire la morbidité maternelle ?

Experts : Mathias Rossignol, Chloé Arthuis

R2.11 – Chez les femmes avec une prééclampsie sévère, il n'est pas recommandé d'administrer des glucocorticoïdes pour réduire la morbidité maternelle, y compris en cas de HELLP syndrome

GRADE 1- (accord FORT)

Argumentaire : les seules études explorant l'efficacité du traitement par glucocorticoïdes sur la morbidité maternelle dans le contexte de la prééclampsie sévère ont inclus uniquement des patientes présentant un HELLP syndrome.

Une méta-analyse incluant 11 études (550 patientes) comparant les glucocorticoïdes avec un placebo ou l'absence de traitement chez les femmes avec une prééclampsie sévère associée à un HELLP syndrome, ne rapporte pas de différence en termes de mortalité maternelle (RR 0,95 [0,28–3,21]), de morbidité maternelle sévère (RR 0,27 [0,03–2,12]), du taux de plaquettes (différence de moyenne standardisée (SMD) 0,67 [0,24–1,10]) ou du bilan biologique hépatique (SMD -0,55 [-1,09 – -0,02]) [1]. Un essai randomisé français plus récent incluant 70 patientes, a évalué l'effet de doses élevées de 180 mg de méthylprednisolone pendant 36 h versus placebo, sur la thrombopénie < 100 G/L [2]. Celui-ci ne retrouvait pas de différence sur la profondeur de la thrombopénie (RR 0,98 [0,80–1,20] ; p = 0,82), ni sur les paramètres biologiques hépatiques, l'incidence du HELLP, le taux d'analgésie péridurale, le taux de transfusion plaquettaire, la morbidité maternelle et la tolérance du traitement

Références

1. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8; (9):CD008148.
2. Pourrat O, Dorey M, Ragot S, de Hauteclocque A, Deruelle P, Dreyfus M, et al. High-Dose Methylprednisolone to Prevent Platelet Decline in Preeclampsia: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016 Jul;128 (1):153–8.

5.6. Question 6 : chez les femmes ayant eu une crise d'éclampsie, l'administration de sulfate de magnésium en comparaison aux benzodiazépines permet-elle de réduire la morbidité maternelle dont la récurrence d'éclampsie ?

Experts : Thiphaine Barjat, Lionel Bouvet

R2.12 - Il est recommandé d'administrer du sulfate de magnésium en première intention chez des femmes ayant eu une crise d'éclampsie afin de réduire le risque de mortalité maternelle et le risque de récurrence d'éclampsie

GRADE 1+ (accord FORT)

Argumentaire : sept essais randomisés contrôlés, dont deux non publiés, ont évalué l'effet de l'administration de sulfate de magnésium IV (4 g en dose de charge puis entretien) en comparaison au diazépam IV sur la mortalité maternelle chez des patientes ayant eu une crise d'éclampsie. Une méta-analyse de ces essais randomisés contrôlés incluant 1 396 patientes retrouvait une réduction de la mortalité maternelle (n = 1 396, RR 0,59 [0,38–0,92]) et des récurrences de convulsions (n = 1 390, RR 0,42 [0,33–0,54]) dans le groupe sulfate de magnésium par rapport au groupe diazépam [1]. Cependant, en comparaison au diazépam, le sulfate de magnésium n'est pas associé à une réduction significative des risques de morbidité maternelle hématologique et rénale, d'accident vasculaire cérébral, d'œdème aigu du poumon, de dépression respiratoire, d'arrêt cardiaque, de recours à une ventilation artificielle, de morbidité maternelle hépatique et d'admission maternelle en réanimation

Références

1. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;2010 (12):CD000127.

## 6. Champ 3 : surveillance/évaluation

6.1.1. Question 1 : parmi les femmes avec une prééclampsie sévère, la réalisation d'une échographie thoracique (cardiaque et pulmonaire) dans l'objectif de guider le remplissage vasculaire permet-elle de réduire la morbidité maternelle par œdème aigu du poumon et/ou néonatale ?

Experts : Laurent Zieleskiewicz, Florence Vial

Compte tenu de l'absence de données sur le guidage du remplissage vasculaire par l'échographie thoracique (cardiaque et pulmonaire) dans la population des femmes avec une prééclampsie sévère et de son impact sur la morbidité maternelle et/ou néonatale, il n'est pas possible d'émettre de recommandation

Absence de recommandation

Argumentaire : il n'existe aucune étude contrôlée ayant évalué spécifiquement l'impact d'une prise en charge hémodynamique guidée par l'échographie en cours de grossesse. Cependant, de nombreux arguments issus de la littérature hors grossesse [1,2], de la physiopathologie de la prééclampsie ou d'études observationnelles en contexte obstétrical suggèrent un probable intérêt de l'échographie thoracique pour la gestion hémodynamique des patientes prééclamptiques sévères

Hors grossesse, dans des méta-analyses incluant de larges effectifs, le monitoring du remplissage vasculaire est associé à une diminution de la mortalité (OR 0,59 [0,42–0,83]), de la durée de séjour (DMS -1,16 jour [-1,97 -0,36]) et de ventilation mécanique (DMS -2,98 h [-5,08–0,89]) chez les patients de réanimation [1] et à une diminution des complications postopératoires chez les patients en péri-opératoire (RR 0,77 [0,71–0,83]) [2]

La prise en charge des femmes avec une prééclampsie sévère doit prendre en compte d'un côté un risque d'hypo-perfusion tissulaire et de l'autre un risque élevé d'œdème pulmonaire (jusqu'à 24 % des femmes [3–6]). Le contrôle du remplissage apparaît d'autant plus important que les critères cliniques sont peu contributifs et qu'une minorité des patientes avec une prééclampsie sévère sont préchargées dépendantes, même en cas d'oligurie [7,8] Par conséquent, une évaluation de la précharge-dépendance en utilisant des outils validés en ventilation spontanée et pendant la grossesse sont nécessaires. Dans une étude réalisée chez les patientes prééclamptiques et oliguriques, les variations du volume d'éjection systolique induites par une épreuve de lever de jambes mesurées par échographie cardiaque prédisent correctement la réponse au remplissage et pourrait permettre de réserver un éventuel remplissage vasculaire aux seules patientes qui en bénéficieraient potentiellement [8]

L'échocardiographie cardiaque est également la méthode de surveillance non invasive du débit cardiaque la mieux validée et la plus adaptée au contexte de la grossesse, notamment chez les femmes prééclamptiques [9–12]. Par ailleurs, plusieurs études observationnelles ont exploré l'utilisation de l'échographie pulmonaire pendant la grossesse [13] et la pré éclampsie sévère [6,7,14]. Les patientes ayant un syndrome interstitiel échographique ont majoritairement des pressions de remplissage élevées et une absence de précharge-dépendance, ce qui n'est pas favorable à la réalisation d'un remplissage vasculaire [6,7,14]

Ainsi, au vu de l'apport de cette technique en population générale, les experts soulignent l'intérêt potentiel de l'échographie thoracique (cardiaque et pulmonaire) pour guider le remplissage dans le contexte clinique de la prééclampsie sévère. La réalisation d'études de haut niveau de preuve évaluant l'intérêt du monitoring hémodynamique non invasif dans le contexte obstétrical pour guider le remplissage vasculaire apparaît nécessaire. La formation des anesthésistes travaillant en obstétrique à l'échographie cardiaque semble souhaitable

#### Références

1. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, Funk D, Turgeon AF, Abou-Setta AM, Zarychanski R. Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2017 Sep;45 (9):1538-1545.
2. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, Grocott MP, Ahern A, Griggs K, Scott R, Hinds C, Rowan K; OPTIMISE Study Group. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014 Jun 4;311 (21):2181-90.
3. Leone M, Einav S. Severe preeclampsia: what's new in intensive care? *Intensive Care Med*. 2015 Jul;41 (7):1343-6.
4. Dennis AT, Solnordal CB. Acute pulmonary oedema in pregnant women. *Anaesthesia*. 2012 Jun;67 (6):646-59.
5. Dennis AT, Castro J, Carr C, Simmons S, Permezel M, Royse C. Haemodynamics in women with untreated pre-eclampsia. *Anaesthesia*. 2012 Oct;67 (10):1105-18.
6. Ortnier CM, Krishnamoorthy V, Neethling E, Flint M, Swanevelder JL, Lombard C, Fawcus S, Dyer RA. Point-of-Care Ultrasound Abnormalities in Late-Onset Severe Preeclampsia: Prevalence and Association With Serum Albumin and Brain Natriuretic Peptide. *Anesth Analg*. 2019 Jun;128 (6):1208-1216.

7. Ambrozic J, Brzan Simenc G, Prokselj K, Tul N, Cvijic M, Lucovnik M. Lung and cardiac ultrasound for hemodynamic monitoring of patients with severe pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jan;49 (1):104-109.

8. Brun C, Zieleskiewicz L, Textoris J, Muller L, Bellefleur JP, Antonini F, Tourret M, Ortega D, Vellin A, Lefrant JY, Boublil L, Bretelle F, Martin C, Leone M. Prediction of fluid responsiveness in severe preeclamptic patients with oliguria. *Intensive Care Med*. 2013 Apr;39 (4):593-600.

9. Cornette J, Laker S, Jeffery B, Lombaard H, Alberts A, Rizopoulos D, Roos-Hesslink JW, Pattinson RC. Validation of maternal cardiac output assessed by transthoracic echocardiography against pulmonary artery catheterization in severely ill pregnant women: prospective comparative study and systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jan;49 (1):25-31.

10. Kyung Choi S, Chul Shin J, Gyu Park Y, Yang Park I, Young Kwon J, Sun Ko H, Hee Kim Y. The efficacy of peripartum transthoracic echocardiography in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2017 Oct;10:187-191.

11. Dennis AT. Transthoracic echocardiography in women with preeclampsia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015 Jun;28 (3):254-60.

12. Dennis AT. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists. *Anaesthesia*. 2012 Sep;67 (9):1009-20.

13. Hammad Y, Hasanin A, Elsakka A, Refaie A, Abdelfattah D, Rahman SA, Zayed M, Hassabelnaby Y, Mukhtar A, Omran A.

Thoracic fluid content: a novel parameter for detection of pulmonary edema in parturients with preeclampsia. *J Clin Monit Comput*. 2019 Jun;33 (3):413-418.

14. Zieleskiewicz L, Contargyris C, Brun C, Touret M, Vellin A, Antonini F, Muller L, Bretelle F, Martin C, Leone M. Lung ultrasound predicts interstitial syndrome and hemodynamic profile in parturients with severe preeclampsia. *Anesthesiology*. 2014 Apr;120 (4):906-14.

6.2. *Question 2 : chez les femmes avec une prééclampsie sévère et des signes de gravité, la surveillance dans une unité permettant un monitoring maternel continu réduit-elle la morbidité maternelle et/ou néonatale ?*

Experts : Florence Vial, Laurent Zieleskiewicz

R3.1 – En cas de prééclampsie sévère avec signes de gravité (Cf. R1.3), les experts suggèrent une surveillance multidisciplinaire dans une unité permettant un monitoring maternel continu, dans le but de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale. L'identification du lieu de surveillance pourra être décidée localement en fonction de l'organisation des soins

Avis d'expert (accord FORT)

Argumentaire : il n'existe aucune étude prospective randomisée, ni méta-analyse explorant l'intérêt d'une surveillance dans une unité avec monitoring maternel continu en comparaison avec une surveillance hospitalière classique sur la morbidité maternelle et/ou néonatale. Cependant, malgré l'absence d'études randomisées, le NICE et le WHO recommandent en cas de prééclampsie sévère une surveillance materno-fœtale continue en cas de temporisation de césarienne, et/ou en cas de traitement par sulfate de magnésium [1,2]. Les experts suggèrent compte tenu du pronostic péjoratif, d'hospitaliser les femmes avec prééclampsie sévère et qui présentent des signes de gravité en pré- ou postpartum en unité de soins permettant le monitoring continu maternel

Par ailleurs, les antihypertenseurs intraveineux (notamment en bolus) doivent être utilisés prudemment car ils peuvent entraîner des diminutions importantes et rapides de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et de la pression artérielle maternelles [3-5], pouvant induire une baisse du débit utéro-placentaire et des anomalies du rythme cardiaque fœtal [6,7]. Dans tous les cas, il est impératif de dépister précocement ces modifications pour adapter rapidement la posologie des antihypertenseurs en conséquence. Un monitoring rapproché de la pression artérielle maternelle ainsi qu'un enregistrement continu du rythme cardiaque fœtal jusqu'à la normalisation et stabilisation de la pression artérielle maternelle, permettent d'améliorer le pronostic maternel et fœtal

#### Références

- 1 : WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/>
- 2 : Webster K, Fishburn S, Maresh M, Finlay SC, Chappell LC, Guidelines Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2019 Sep 9;366: I5119.
3. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0216392.htm>
4. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229769.htm>
5. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0296012.htm>
6. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2018 Jan;73 (1):71-92.
7. Skillman CA, Plessinger MA, Woods JR, Clark KE. Effect of graded reductions in uteroplacental blood flow on the fetal lamb. *Am J Physiol*. 1985;249 (6 Pt 2):H1098-1105.

## 7. Champ 4 : critères d'arrêt de grossesse

7.1. Question 1 : chez les femmes avec une prééclampsie sévère entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée, la poursuite de la grossesse permet-elle de réduire la morbidité néonatale, sans augmenter la morbidité maternelle en comparaison avec une naissance 48 heures après une cure de glucocorticoïdes ?

Experts : Alexandre Vivanti, Agnès Rigouzzo

R4.1 – En cas de prééclampsie sévère entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée, il est recommandé de poursuivre la grossesse jusqu'à 34 semaines d'aménorrhée, en l'absence de signes de gravité surajoutés maternels ou fœtaux (Cf. R1.3), afin de réduire la morbidité néonatale, sans augmenter significativement la morbidité maternelle.

## Grade 1+ (accord FORT)

Argumentaire : Deux méta-analyses incluant respectivement sept et six essais randomisés, ont évalué, entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée, l'impact d'une attitude expectative par rapport à une prise en charge avec un accouchement 48 h après une corticothérapie anténatale [1,2]. En l'absence de détresse maternelle immédiate (défaillance d'organe, HTA sévère décompensée ou éclampsie) ou fœtale (anomalie du rythme cardiaque fœtal), une attitude expectative n'augmente pas significativement le risque de morbidité maternelle tel que l'éclampsie, d'œdème pulmonaire, de décompensation rénale et de HELLP syndrome. Un accouchement à l'issue de la corticothérapie permettrait de diminuer le risque de survenue d'un hématome rétroplacentaire (7/238=2,9 % bras « extraction » versus 17/245=6,9 % bras « expectative » : RR 0,43 [0,19–0,98]), mais sans différence mise en évidence sur les pourcentages de score d'Apgar inférieur à 7 à 5 min et d'encéphalopathie anoxo-ischémique. En revanche, une naissance 48 h après la cure de corticoïdes en comparaison à l'expectative augmenterait le risque d'hémorragie intraventriculaire néonatale sévère (38/274=13,9 % bras « extraction » versus 17/252=6,7 % bras « expectative » : RR=1,94 [1,15–3,28]), mais sans différence ni sur les taux de mortalités in utero, périnatale ou néonatale, ni sur les incidences de convulsions, de dysplasie broncho-pulmonaire, d'entérococolite ulcéro-nécrosante, ou de sepsis.

Il n'existe pas d'étude comparant expectative et arrêt de la grossesse après 34 semaines d'aménorrhée en cas de prééclampsie sévère

#### Références

1. Wang Y, Hao M, Sampson S, Xia J. Elective delivery versus expectant management for pre-eclampsia: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Mar;295 (3):607-622.
2. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HS, Walker KF. Interventionist Versus Expectant Care for Severe Pre-Eclampsia Between 24 and 34 Weeks' Gestation *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 5;10 (10):CD003106.

7.2. Question 2 : chez les femmes avec une prééclampsie sévère, la césarienne comparée à une tentative d'accouchement par voie basse permet-elle de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?

Experts : Alexandre Vivanti et Agnès Rigouzzo

R4.2 – Compte tenu de l'absence de bénéfice associé à la pratique d'une césarienne programmée, les experts suggèrent de ne pas réaliser de césarienne systématique en cas de prééclampsie sévère  
Avis d'expert (accord FORT)

Argumentaire : deux essais randomisés comparant césarienne programmée versus induction du travail en contexte de prééclampsie sévère ont été exclus de la méta-analyse de la Cochrane s'intéressant au mode d'accouchement car l'éclampsie était un critère d'exclusion [1]. Aucune autre étude n'ayant été identifiée dans la recherche bibliographique, cette méta-analyse est non concluante

L'essai randomisé de Seal *et al.* incluait 200 patientes éclampsiques en Inde après 34 SA [2]. L'existence d'une suspicion de disproportion fœto-pelvienne, d'un diabète maternel et d'un HELLP syndrome représentaient des critères d'exclusion.

L'induction du travail a été réalisée à l'aide de misoprostol (25 µg/4 h par voie vaginale). La surveillance fœtale en cours de travail était faite par auscultation intermittente des bruits du cœur. Dans ce travail, 101 patientes étaient randomisées dans le bras « césarienne élective » et 99 patientes dans le bras « induction du travail ». L'analyse était réalisée en intention de traiter. Les auteurs ne notaient pas de différence sur le critère principal de mortalité maternelle (RR 0,98 [0,14–6,83]) ni sur les critères maternels secondaires suivants : œdème aigu du poumon (RR 1,47 [0,25–8,61]), défaillance hépatique (RR 0,99 [0,06–15,62]), accident vasculaire cérébral (RR 0,98 [0,14–6,83]), recours à la transfusion (RR 0,65 [0,11–3,83]). Sur le versant néonatal, les auteurs ne notaient pas de différence sur le critère principal de mortalité périnatale (RR 0,59 [0,14–2,40]), ni sur le critère secondaire de pourcentage de score d'Apgar < 7 à 5 min (RR 0,63 [0,31–1,29]). Compte tenu des différences importantes de prise en charge globale entre l'Inde et la France, on ne peut pas conclure à partir de ces données pour le contexte de soins français. Une étude de cohorte monocentrique prospective observationnelle [3] et plusieurs études rétrospectives aux effectifs variables [4–7] suggèrent que la césarienne élective ne diminuerait pas la morbidité maternelle et/ou néonatale en contexte de prééclampsie sévère par rapport à une tentative de voie basse. Cependant, un biais d'indication ne peut être écarté. En effet, plusieurs de ces études démontrent que le taux de césarienne en urgence, après tentative de voie basse, est inversement proportionnel à l'âge gestationnel de naissance : la probabilité d'accouchement par voie basse après induction est de 7 % à 27 % avant 28 SA, de 35 % à 42 % avant 32 SA et de 62 % à 68 % après 32 SA [4–6]. Enfin, une étude de cohorte prospective de faible effectif [8] suggère que la mortalité périnatale serait plus importante chez les enfants nés par voie basse par rapport aux enfants nés par césarienne élective ou en cours de travail. Cependant, les populations d'enfants nés par voie basse et nés par césarienne ne sont pas comparables (terme de naissance et taux d'enfants nés en retard de croissance) rendant difficile l'interprétation de ces résultats

Références

1. Amorim MM, Souza ASR, Katz L. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for severe pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 23;10 (10):CD009430.
2. Seal SL, Ghosh D, Kamilya G, Mukherji J, Hazra A, Garain P. Does route of delivery affect maternal and perinatal outcome in women with eclampsia? A randomized controlled pilot study. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Jun;206 (6):484.e1-7.

3. Amorim MMR, Katz L, Barros AS, Almeida TSF, Souza ASR, Faúndes A. Maternal outcomes according to mode of delivery in women with severe preeclampsia: a cohort study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2015;28 (6):654-660.

4. Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, Gómez-Marín O, Beydoun S. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Nov;179 (5):1210-1213.

5. Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful? *Obstet Gynecol.* 1999 Apr;93 (4):485-488.

6. Blackwell SC, Redman ME, Tomlinson M, et al. Labor induction for the preterm severe pre-eclamptic patient: is it worth the effort? *J Matern Fetal Med.* 2001 Oct;10 (5):305-311.

7. Alanis MC, Robinson CJ, Hulsey TC, Ebeling M, Johnson DD. Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Sep;199 (3):262.e1-6.

8. Mashiloane CD, Moodley J. Induction or caesarean section for preterm pre-eclampsia? *J Obstet Gynaecol.* 2002 Jul;22 (4):353-356.

7.3. Question 3 : chez les femmes ayant fait une crise d'éclampsie, dans quel délai doit-on faire naître l'enfant pour réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?

Experts : Alexandre Vivanti, Agnès Rigouzzo

R4.3 – Après une crise d'éclampsie, les experts suggèrent, en l'absence d'urgence vitale maternelle ou fœtale, de stabiliser l'état clinique maternel et d'initier le traitement par sulfate de magnésium avant la décision de naissance

Avis d'expert (accord FORT)

Argumentaire : la plupart des études disponibles concernant l'éclampsie, sont des études rétrospectives monocentriques, dont l'objectif est souvent différent, mais qui fournissent quelques données indirectes sur l'impact du délai d'accouchement : une étude de cohorte incluant 366 éclampsies explorait les facteurs de risque maternels d'hospitalisation en réanimation [1] et retrouvait en analyse multivariée, une augmentation de l'admission en réanimation au-delà d'un délai de 12 h après l'évènement par rapport à un accouchement dans les 12 h ; deux études rétrospectives [2,3] suggèrent une tendance à l'augmentation de la morbi-mortalité périnatale lorsque la naissance se fait au-delà des 6 heures qui suivent l'éclampsie. La contribution de ces deux études est modeste : il s'agit dans les deux cas d'analyses descriptives de cohortes de patientes éclampsiques mais sans analyse statistique complète ; une seule étude randomisée a comparé dans une population de patientes éclampsiques en Inde dont le terme était supérieur à 34 SA, un groupe « déclenchement du travail » et un groupe « césarienne précoce » [4] : les délais entre éclampsie et naissance ne sont pas rapportés dans l'article pour chacun des groupes.

Références

1. Muganyizi PS, Shagbara MS (2011) Predictors of extra care among magnesium sulphate treated eclamptic patients at Muhimbili National Hospital, Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011 Jun 3;11:41.
2. P.V. Raghava Rao, C. Anuradha. Eclampsia and Perinatal Outcome: A Retrospective Study in a Tertiary Centre. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2015 Apr 6;4 (28):4755-4761.

3. Rajasri G, Yaliwal, Jaju PB, Vanishree M. Eclampsia and perinatal outcomes. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2011 Oct;5 (5): 1056-1059.

4. Seal SL, Ghosh D, Kamilya G, Mukherji J, Hazra A, Garain P. Does route of delivery affect maternal and perinatal outcome in women with eclampsia? A randomized controlled pilot study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jun;206 (6):484.e1-7.

## 8. Champs 5 : prise en charge anesthésique

8.1. Question 1 : chez les femmes ayant une prééclampsie sévère et nécessitant une césarienne, le recours à l'anesthésie périmédullaire en comparaison à l'anesthésie générale permet-elle de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?

Experts : Marie Bruyère, Agnes Le Gouez

R5.1 – Il est probablement recommandé de réaliser une anesthésie périmédullaire plutôt qu'une anesthésie générale en cas de césarienne chez les femmes prééclamptiques sévères pour réduire la morbidité maternelle.

Grade 2+ (accord FORT)

Argumentaire : En dehors du contexte de la prééclampsie, les techniques d'anesthésie périmédullaire sont largement préférées à l'anesthésie générale pour la césarienne, compte tenu des bénéfices reconnus de l'anesthésie périmédullaire pour l'anesthésie de la femme enceinte [1,2].

Dans le contexte de la prééclampsie sévère, 2 essais randomisés de petite taille en ouvert ont comparé l'anesthésie générale à l'anesthésie périmédullaire, avec comme critère de jugement principal l'hémodynamique maternelle pour l'une [3] et des marqueurs de souffrance néonatale pour l'autre [4]. Wallace *et al.* ont randomisé 80 patientes avec une prééclampsie sévère en 3 groupes : anesthésie générale (AG), rachianesthésie (RA) et péri-rachianesthésie combinée (PRC) [3]. La pression artérielle moyenne maternelle était plus basse dans les groupes RA et PRC ( $p < 0,001$ ). Les paramètres néonataux (score d'APGAR, base déficit, pH) étaient normaux et similaires entre les groupes. La seconde étude de Dyer *et al.*, comparant l'AG à la RA pour césarienne chez des femmes avec une prééclampsie retrouvaient des valeurs de base déficit (BD) et de pH néonatal significativement plus péjoratives dans le groupe RA par rapport au groupe AG [4]. Néanmoins, les différences observées apparaissent comme cliniquement peu pertinentes et les scores d'APGAR à 5 min étaient similaires entre les 2 groupes. Ces études sont limitées par leur design en ouvert, cependant inévitable compte tenu de l'intervention explorée (AG vs ALR).

Une méta-analyse, portant sur 14 études rétrospectives mono- ou multicentriques et publiées après 1990, a comparé les complications maternelles et fœtales selon le type d'anesthésie réalisé pour une césarienne chez des femmes prééclamptiques, dans des pays à faible niveau de ressources [5]. Les résultats montrent une augmentation significative de la morbi-mortalité maternelle et néonatale chez les femmes avec une prééclampsie opérées sous anesthésie générale en comparaison aux femmes prééclamptiques opérées sous anesthésie périmédullaire : mort maternelle OR 7,7 [1,9–31,0] ; admission en réanimation OR 16,3 [9,0–29,0] ; ventilation mécanique OR 45,0 [8,2–248,1] ; œdème aigu du poumon OR 5,16 [2,5–10,4] ; hémorragie du postpartum OR 6,53 [2,3–18,9] ; hypertension artérielle peropératoire OR 17,5 [5,4–56,4] ; hypertension artérielle postopératoire OR 13,4 [2,5–73,4] ; mort fœtale OR 3,0 [1,4–6,5] ; APGAR bas à 5 min OR 4,7 [2,4–9,5] ; admission en réanimation néonatale OR 2,8 [1,5–5,0]. Cependant, un biais d'indication de l'anesthésie générale chez les patientes prééclamptiques les plus sévères ne peut être écarté, compte tenu du design observationnel des études.

Incluse dans la méta-analyse, une étude taiwanaise rétrospective en population portant sur 305 330 femmes opérées de césarienne a comparé la survenue d'accident vasculaire cérébral chez les femmes prééclamptiques ( $n = 8 567$ ) selon le type d'anesthésie réalisée [6]. Les auteurs rapportent une incidence plus élevée d'accident vasculaire cérébral chez les femmes prééclamptiques opérées d'une césarienne sous anesthésie générale par rapport à l'anesthésie périmédullaire (Hazard Ratio 2,38 [1,33–4,28] –  $p = 0,004$ ). Par ailleurs, la survie à 6 ans sans accident vasculaire cérébral était statistiquement inférieure chez les femmes prééclamptiques opérées sous anesthésie générale par rapport aux femmes opérées sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie ( $p = 0,008$  et  $p < 0,001$  respectivement). En analyse avec score de propension, permettant de prendre en compte le biais d'indication de l'anesthésie générale dans le contexte de la prééclampsie sévère, le risque d'accident vasculaire postopératoire était 2,3 fois supérieur dans le groupe anesthésie générale vs anesthésie périmédullaire. De plus, la durée d'hospitalisation, les risques d'admission en soins intensifs, d'hémorragie du postpartum et la sévérité de la prééclampsie étaient statistiquement supérieurs dans le groupe anesthésie générale par rapport au groupe anesthésie périmédullaire ( $p < 0,001$ ).

À noter enfin que la dernière mise à jour de 2016 des recommandations de l'ASA (*American Society of Anesthesiology*) sur l'anesthésie en obstétrique recommande de réaliser une anesthésie périmédullaire précoce chez les patientes prééclamptiques, afin d'éviter l'anesthésie générale en urgence [2].

### Références

1. caesarean-section-pdf-35109507009733.pdf. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg132/resources/caesarean-section-pdf-35109507009733>.
2. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology*. 2016 Feb;124:270–300.
3. Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, Giesecke AH, Shearer VE, Sidawi JE. Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1995 Aug;86 (2):193–9.
4. Dyer RA, Els I, Farbas J, Torr GJ, Schoeman LK, James MF. Prospective, randomized trial comparing general with spinal anesthesia for cesarean delivery in preeclamptic patients with a nonreassuring fetal heart trace. *Anesthesiology*. 2003 Sep;99 (3):561–9.

5. Sobhy S, Dharmarajah K, Arroyo-Manzano D, Navanatnarajah R, Noblet J, Zamora J, et al. Type of obstetric anesthesia administered and complications in women with preeclampsia in low- and middle-income countries: A systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2017 Nov ;36 (4):326–36.
6. Huang C-J, Fan Y-C, Tsai P-S. Differential impacts of modes of anaesthesia on the risk of stroke among preeclamptic women who undergo Caesarean delivery: a population-based study. *Br J Anaesth*. 2010 Dec;105 (6):818–26.

8.2. *Question 2 : parmi les femmes avec une prééclampsie sévère et nécessitant une anesthésie générale, l'adjonction d'un bolus de morphinique ou d'un agent antihypertenseur à l'induction permet-elle de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale ?*

Experts : Agnès Le Gouez, Marie Bruyère

R5.2 – En cas d'anesthésie générale chez des femmes ayant une prééclampsie sévère, il est probablement recommandé au cours de l'induction de l'anesthésie, d'injecter un morphinique ou un agent antihypertenseur, afin de limiter les conséquences hémodynamiques de l'intubation trachéale

GRADE 2+ (accord FORT)

R5.3 – Il est probablement recommandé d'utiliser en première intention un bolus de 0,5 µg/kg de rémifentanil dans cette indication. L'alfentanil et l'esmolol représentent des alternatives thérapeutiques

GRADE 2+ (accord FORT)

Argumentaire : il n'existe pas d'étude publiée explorant spécifiquement l'effet de l'adjonction de bolus de morphiniques ou d'un agent antihypertenseur à l'induction de l'anesthésie générale sur la morbidité maternelle et/ou néonatale. Cependant des essais randomisés contrôlés explorent l'effet de ces molécules sur la réponse hémodynamique à l'induction et à l'intubation lors d'une anesthésie générale pour césarienne, qui correspond à un critère de jugement indirect de morbidité maternelle dans des populations de femmes prééclamptiques sévères.

Concernant le rémifentanil, cinq essais randomisés contrôlés ont évalué l'efficacité d'un bolus de rémifentanil à l'induction de l'anesthésie générale sur le contrôle hémodynamique maternel dans le contexte de prééclampsie sévère. Dans une étude randomisée contrôlée, incluant 42 patientes traitées par sulfate de magnésium, le rémifentanil (1 µg/kg) administré juste avant l'induction a permis de diminuer significativement la PA après intubation par rapport au placebo [1]. La même équipe a réalisé une autre étude chez 48 femmes présentant une prééclampsie sévère traitées par sulfate de magnésium et a montré qu'un bolus unique de rémifentanil de 0,5 µg/kg était aussi efficace qu'un bolus de 1 µg/kg pour atténuer la réponse hémodynamique à l'intubation, avec moins d'hypotensions artérielles maternelles [2].

Concernant les autres opiacés, un bolus de fentanyl de 50 µg est moins efficace qu'une très faible dose de rémifentanil (0,05 µg/kg/min) pour contrôler la PAS pendant l'intubation de patientes prééclamptiques sévères [3]. Dans une étude randomisée ouverte incluant 24 femmes prééclamptiques, l'alfentanil en bolus à l'induction de 10 µg/kg permettait de maintenir une stabilité hémodynamique à l'intubation chez 75 % des patientes [4]. Aucune étude n'a exploré l'efficacité du sufentanil dans ce contexte.

Concernant les bêtabloquants, une seule étude randomisée a comparé l'esmolol 2 mg/kg et l'esmolol 1 mg/kg associé ou non à la lidocaïne 1,5 mg/kg (soit 4 groupes au total), chez 80 patientes présentant une HTA gravidique [5]. Si l'esmolol seul à 1 mg/kg ne prévenait pas efficacement l'apparition d'une tachycardie et une élévation de la pression artérielle à l'intubation, l'esmolol seul à 2 mg/kg et l'esmolol à la dose de 1 ou 2 mg/kg en association avec la lidocaïne étaient efficaces sur le contrôle hémodynamique lors de l'intubation. Cette efficacité se fait aux dépens d'un risque de bradycardie maternelle transitoire. Il existe également un risque théorique de bradycardie fœtale. Une seule étude, a exploré l'efficacité du labétalol 20 mg suivi de bolus de 10 mg pour atteindre la dose totale de 1 mg/kg vs contrôle dans cette indication, montrant une atténuation de la réponse hypertensive et de la tachycardie en réponse à la laryngoscopie [6]. Cependant du fait de sa demi-vie longue, les patientes traitées par labétalol sont exposées à des hypotensions plus prolongées après l'induction anesthésique. Des effets secondaires à type d'hypotensions modérées et/ou de bradycardies néonatales ont été rapportés [7]. Le labétalol paraît donc moins intéressant que l'esmolol dans cette indication. Il n'existe pas d'étude à l'heure actuelle comparant l'efficacité des bêtabloquants à celle des morphiniques dans cette indication.

Concernant les inhibiteurs calciques utilisés dans la prééclampsie, la littérature rapporte des résultats contradictoires concernant l'efficacité de la nifédipine per os sur le contrôle hémodynamique lors de l'induction de l'anesthésie générale [8, 9]. Il n'existe aucune étude publiée explorant l'effet de la nicardipine. En conséquence, les inhibiteurs calciques ne peuvent pas être recommandés dans cette indication.

Enfin, concernant les autres molécules testées dans cette indication (dexmédétomidine à 0,5 µg/kg et fentanyl à 1 µg/kg), elles sont moins efficaces qu'une faible dose de rémifentanil de 0,1 µg/kg/min [10]

Références

- Yoo KY, Jeong CW, Park BY, Kim SJ, Jeong ST, Shin MH, et al. Effects of remifentanil on cardiovascular and bispectral index responses to endotracheal intubation in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery under general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009 Jun;102 (6):812-9.
- Park BY, Jeong CW, Jang EA, Kim SJ, Jeong ST, Shin MH, et al. Dose-related attenuation of cardiovascular responses to tracheal intubation by intravenous remifentanil bolus in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery. *Br J Anaesth*. 2011 Jan;106 (1):82-7.
- Pournajafian A, Rokhtabnak F, Kholdbarin A, Ghodrati M, Ghavam S. Comparison of remifentanil and fentanyl regarding hemodynamic changes due to endotracheal intubation in pre-eclamptic parturient candidate for cesarean delivery. *Anesthesiol Pain Med*. 2012;2 (2):90-3.
- Allen RW, James MFM, Uys PC. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in hypertensive proteinuric pregnant patients by lignocaine, alfentanil and magnesium sulphate. *Br J Anaesth*. 1991 Feb;66 (2):216-23.
- Bansal S, Pawar M. Haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in patients with pregnancy-induced hypertension: effect of intravenous esmolol with or without lidocaine. *Int J Obstet Anesth*. 2002 Jan;11 (1):4-8.
- Ramanathan J, Sibai BM, Mabie WC, Chauhan D, Ruiz AG. The use of labetalol for attenuation of the hypertensive response to endotracheal intubation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Sep;159 (3):650-4.

Heida KY1, Zeeman GG, Van Veen TR, Hulzebos CV. Neonatal side effects of maternal labetalol treatment in severe preeclampsia. *Early Hum Dev.* 2012 Jul;88 (7):503-7.

Kumar N, Batra YK, Bala I, Gopalan S. Nifedipine attenuates the hypertensive response to tracheal intubation in pregnancy-induced hypertension. *Can J Anaesth.* 1993 Apr;40 (4):329-33.

Safavi M, Honarmand A, Azari N. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in severe preeclampsia: relative efficacies of nitroglycerine infusion, sublingual nifedipine, and intravenous hydralazine. *Anesthesiol Pain Med.* 2011;1 (2):81-9.

El-Tahan MR, El Kenany S, Abdelaty EM, Ramzy EA. Comparison of the effects of low doses of dexmedetomidine and remifentanyl on the maternal hemodynamic changes during caesarean delivery in patients with severe preeclampsia: a randomized trial. *Minerva Anesthesiol* 2018 Dec;84 (12):1343-51.

## 9. Champ 6 : prise en charge post-partum

9.1. Question 1 : chez les femmes avec une prééclampsie sévère, l'administration postnatale de sulfate de magnésium réduit-elle la morbidité maternelle ?

Experts : Lionel Bouvet, Tiphaine Barjat

R6.1 – Il est recommandé d'introduire un traitement par sulfate de magnésium en cas de survenue d'éclampsie inaugurale en postpartum pour réduire le risque de récurrence d'éclampsie.

GRADE 1+ (accord FORT)

R6.2 – Il n'est probablement pas recommandé d'initier ou de poursuivre en postpartum un traitement par sulfate de magnésium chez des femmes avec une prééclampsie sévère sans éclampsie, afin de réduire le risque de mortalité maternelle et de survenue d'une éclampsie.

GRADE 2- (accord FORT)

Argumentaire : sept études randomisées contrôlées se sont intéressées à la nécessité de poursuivre l'administration du sulfate de magnésium en postpartum lorsque celle-ci avait été débutée en anténatal chez des femmes avec une prééclampsie sévère. Le groupe contrôle est une poursuite du traitement durant 24 heures et le groupe intervention soit l'arrêt du traitement, soit une dose unique en postpartum soit une poursuite 6 ou 12 heures [1–7]. Ces sept études n'ont pas mis en évidence de différence concernant l'éclampsie, probablement parce que les effectifs étaient également insuffisants, ni de différence concernant la morbidité maternelle sévère cardio-respiratoire, hématologique, hépatique, rénale, thromboembolique, HELLP syndrome et admission en réanimation. La mortalité était explorée dans 2 études : une étude (n = 1 113 femmes) a comparé la mortalité selon que l'administration intraveineuse de sulfate de magnésium débutée huit heures avant l'accouchement était poursuivie ou non en postpartum [1]. Une autre étude (n = 284) a comparé la mortalité selon que l'administration intraveineuse de sulfate de magnésium débutée moins de 8 heures avant l'accouchement était poursuivie pendant 6 heures versus 24 heures en postpartum [2]. Aucun décès n'a été rapporté dans ces deux études.

Concernant les patientes prééclamptiques n'ayant pas présenté de crise d'éclampsie et non traités en antepartum par sulfate de magnésium, un sous-groupe de 1335 femmes a pu être isolé de l'essai Magpie [3], et inclus dans la méta-analyse de Duley [8]. Cette analyse ne retrouvait pas de différence de mortalité maternelle entre les groupes « sulfate de magnésium » et « placebo » débutés en postpartum (RR 0,36 [0,16-1,8]) [8].

Chez les patientes qui ont présenté une crise d'éclampsie inaugurale en postpartum, l'administration de sulfate de magnésium pendant 24 h en comparaison au diazépam permettait une réduction significative des récurrences des convulsions selon les résultats d'une étude randomisée contrôlée qui retrouvait une récurrence des convulsions chez 43/144 (30 %) patientes dans le groupe diazépam contre 14/128 (11 %) patientes dans le groupe sulfate de magnésium (RR 0,4 [0,2–0,6]). Cette étude a également évalué l'effet de l'administration de sulfate de magnésium en comparaison à de la phénytoïne : 5 patientes sur 79 (6,3 %) ont présenté une récurrence des convulsions dans le groupe sulfate de magnésium contre 10 sur 68 (14,7 %) patientes dans le groupe phénytoïne (RR 0,4 [0,2–1,2]) [9].

### Références

1. Vigil-DeGracia P, Ludmir J, Ng J, Reyes-Tejada O, Nova C, Beltré A. Is there benefit to continue magnesium sulphate postpartum in women receiving magnesium sulphate before delivery? A randomised controlled study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2018 Sep;125 (10):1304-1311.
2. Vigil-De Gracia P, Ramirez R, Durán Y, Quintero A. Magnesium sulfate for 6 vs 24 hours post delivery in patients who received magnesium sulfate for less than 8 hours before birth: a randomized clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 Jul 24;17 (1):241.
3. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2007 Mar;114 (3):289-99.
4. Kashanian M, Koohpayehzadeh J, Sheikhsansari N, Bararpour F, Sahraian G, Asadolla S. A comparison between the two methods of magnesium sulfate administration for duration of 12 versus 24 h after delivery in patients with severe preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Jul 17;29 (14):2282-7.
5. El-Khayat W, Atef A, Abdelatty S, El-Semary A. A novel protocol for postpartum magnesium sulphate in severe pre-eclampsia: a randomized controlled pilot trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2016;29 (1):154-8.
6. Maia SB, Katz L, Neto CN, Caiado BVR, Azevedo APRL, Amorim MMR. Abbreviated (12-hour) versus traditional (24-hour) postpartum magnesium sulfate therapy in severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2014 Sep;126 (3):260-4.
7. Anjum S, Goel N, Sharma R, Mohsin Z, Garg N. Maternal outcomes after 12hours and 24hours of magnesium sulfate therapy for eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2016 Jan;132 (1):68-71.
8. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10; (11):CD000025.
9. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *The Lancet.* 1995 Jun;345 (8963):1455-63.

9.2. Question 2 : parmi les femmes avec une prééclampsie sévère, l'administration de diurétiques en postpartum réduit-elle la morbidité maternelle ?

Experts : Mathias Rossignol, Chloé Arthuis

R6.3 – Il n'est probablement pas recommandé d'administrer systématiquement des diurétiques dans le postpartum chez les femmes ayant une prééclampsie sévère pour diminuer la morbidité maternelle.

Grade 2- (accord FORT)

Argumentaire : deux études, Matthews *et al.* [1] (étude randomisée ouverte, incluant 19 patientes) et Ascarelli *et al.* [2] (étude randomisée contre placebo, incluant 264 patientes), ne retrouvent pas de bénéfice à l'administration postnatale de diurétiques en termes de sévérité de l'hypertension, de nécessité de prescription d'antihypertenseurs ou de durée d'hospitalisation. Ces 2 études ont été regroupées dans une méta-analyse de la Cochrane qui s'est également intéressée à la survenue d'évènements secondaires en lien avec les diurétiques chez les femmes avec une prééclampsie sévère, mais le manque de puissance rend la méta-analyse non concluante [3].

Ascarelli *et al.* [2], dans une étude randomisée ouverte incluant 264 patientes avec une prééclampsie (dont 70 prééclampsies sévères) ont montré un bénéfice de la prescription des diurétiques en comparaison à l'absence de traitement. Ils retrouvent une diminution de la pression artérielle et une réduction significative de la prescription d'antihypertenseurs au cours de l'hospitalisation (RR 0,74 [0,55–1,00]) mais non significative à la sortie (RR 0,78 [0,55–1,10]). Cependant l'étude d'Ascarelli *et al.* est une étude monocentrique ouverte incluant un nombre limité de femmes avec une prééclampsie sévère. De ce fait, le niveau de preuve et le bénéfice rapporté par l'étude d'Ascarelli est insuffisant pour recommander systématiquement l'utilisation de diurétique chez les femmes avec une prééclampsie sévère.

Publié après la méta-analyse, l'essai randomisé contrôlé de Dabaghi *et al.* incluant 90 femmes au total avec une prééclampsie sévère, et traitées par furosemide 20 mg per os ou non, ne retrouve pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de complications [4]. Au total, la prescription systématique de diurétiques modifie peu l'évolution clinique. Si elle semble en effet diminuer le recours à d'autres antihypertenseurs, il n'est pas certain que cela présente un intérêt en termes de rapport bénéfice/risque.

Références

1. Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, Cushman J, May WL, Martin JN. Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2005 Jan;105 (1):29–33.
2. Matthews G, Gornall R and Saunders NJ. A randomised placebo-controlled trial of loop diuretics in moderate/severe pre-eclampsia, following delivery. *J Obstet Gynaecol.* 1997 Jan;17 (1):30–2.
3. Magee L, Daddelen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30; (4):CD004351.
4. Dabaghi T, Shariati M, Luluha F, Movahhed F, Barikani A. Efficacy of Postpartum Furosemide Therapy on Blood Pressure Recovery in Patients with Severe Preeclampsia: A Randomized Clinical Trial. *Bangladesh J Med Sci.* 2019 May 30;18 (3):636–40.

9.3. Question 3 : parmi les femmes avec une prééclampsie sévère, quels moyens de prévention en pré- et en postpartum permettent de réduire la morbidité maternelle d'origine thromboembolique ?

Experts : Florent Fuchs, Valentina Faitot

R6.4 – Les experts suggèrent que l'indication d'un traitement thromboprophylactique en postpartum repose sur un calcul de risque de complications thromboemboliques comme celui proposé par le CNGOF en 2015 dans ses recommandations

Avis d'expert (accord FORT)

Argumentaire : la prééclampsie sévère est un facteur de risque de complications thromboemboliques en postpartum à intégrer dans le calcul de risque thromboembolique individuel. En l'absence d'étude ayant évalué le bénéfice d'une anticoagulation préventive ou d'un autre moyen préventif en comparaison au placebo ou à l'absence de traitement sur la survenue de complications thromboemboliques en antepartum et en postpartum chez la femme prééclamptique, les différentes sociétés savantes préconisent que l'indication d'une thromboprophylaxie pendant la grossesse et en postpartum repose sur une évaluation précise des différents facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) [1-5]. Ces facteurs de risque sont multiples, à la fois maternels et obstétricaux.

Le risque basal de MTEV pendant la grossesse est évalué à 1/1000 [6-9]. Le CNGOF en 2015 [5, 10], tout comme l'American College of Chest Physicians (ACCP) en 2012 [3] a statué sur l'indication d'instituer une thromboprophylaxie lorsque le risque de MTEV dépassait les 3 %. Ainsi, il convient d'évaluer individuellement le risque pour chaque patiente selon ses facteurs de risques et leurs *odds ratio* (OR) respectifs. Un traitement sera donc indiqué en cas d'OR > 30, faisant passer le risque basal de 1/1 000 à 3 %.

En antepartum, le risque de MTEV associée à une prééclampsie non sévère ou sévère n'a été évalué que dans des études cas témoins nichées dans des registres/cohortes populationnelles de régions ou de pays [3, 4, 11-17]. Dans toutes ces études, la définition de la prééclampsie était soit mal précisée, soit correspondant à une PA  $\geq 140/90$  mmHg associée à une protéinurie  $\geq 0,3g/l$  [3, 4, 11–17]. Seule une étude a évalué le risque dans le contexte de la prééclampsie sévère [13]. La prééclampsie non sévère n'était pas significativement associée à un sur-risque de MTEV (*odds ratio* variant selon les études de 0,5 à 1,0 [0,2–7,1]) [12-17]. En cas de prééclampsie sévère, le risque de MTEV n'était pas non plus significativement augmenté (OR 1,0 [0,3–4,0]) [13].

En postpartum, la définition de la prééclampsie restait imprécise dans la plupart des études. Globalement, la présence d'une prééclampsie était associée à la survenue d'une MTEV en postpartum avec un OR significatif dans toutes les études et variant entre 3,0 [2,0–4,4] et 3,8 [2,8–5,1] [13, 16, 18] sauf dans l'étude de Sultan *et al.* où la prévalence de la prééclampsie (0,5 %) était sous-estimée donnant une association non significative (OR 1,17 [0,36–3,77]) [17]. La présence d'une prééclampsie sévère était enfin également un facteur de risque de MTEV en postpartum avec un OR de 5,8 [2,1–16] pour la prééclampsie avec RCIU [13] et de 4,4 [1,4–14,2] pour l'éclampsie [18]

Références

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). *Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. (Green-top Guideline No. 37a).* 2015; Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>.
2. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018. 132;1: e1-e17.

3. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. *Chest* 2012 Feb;141 (2 Suppl): e691S-736S.
4. SFAR. *Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 24 (2005) 952–976. Available from: <https://sfar.org/prevention-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-perioperatoire-et-obstetricale/>.
5. CNGOF. *Recommandations pour la pratique clinique: postpartum*. 2015; Available from: <http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/aperçu?path=RPC%2BCOLLEGE%252F2015%252F2015-RPC-POSTPARTUM.pdf&i=21930>.
6. Marik PE and Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 2008 Nov 6;359 (19):2025-33.
7. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, and Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *The Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):500-12.
8. Jacobsen AF and Sandset PM. Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2012 Sep;25(3):319-32.
9. Lonjaret L, Lairez O, Minville V, Bayoumeu F, Fourcade O, Mercier FJ. Embolie pulmonaire et grossesse. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2013 Apr;32(4):257-66.
10. Fuchs F and Benhamou D. Prise en charge postpartum après césarienne : recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2015 Dec ;44(10):1111-7.
11. Chan WS, Rey E, Kent NE, Group VTEiPGW Wee-Shian Chan 1, Evelyne Rey 2, Nancy E Kent 1, VTE in Pregnancy Guideline Working Group; Wee-Shian Chan 1, Nancy E Kent 1, Evelyne Rey 2, Thomas Corbett 3, Michèle David 2, M Joanne Douglas 1, Paul S Gibson 4, Laura Magee 1, Marc Rodger 5, Reginald E Smith 6, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 Jun;36(6):527-53.
12. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Jan;184(2):104-10.
13. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, and Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2008 Jun;6(6):905-12.
14. James AH, Jamison MG, Branciazio LR, and Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 May;194(5):1311-5.
15. Knight M and Ukoss. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG*. 2008 Mar;115(4):453-61.
16. Lindqvist P, Dahlback B, and Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol*. 1999 Oct;94(4) 595-9.
17. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood*. 2013 May 9;121(19):3953-61.
18. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, and Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Feb;198(2):233 e1-7.

9.4. Question 4 : chez les femmes ayant fait une crise d'éclampsie, la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale permet-elle de réduire la morbidité maternelle ?

Experts : Valentina Faitot, Florent Fuchs

R6.5 - Compte tenu de la fréquence élevée des diagnostics différentiels et du risque de complications neurologiques sévères dans le cadre de l'éclampsie, les experts suggèrent de réaliser systématiquement une imagerie cérébrale chez les femmes ayant fait une crise d'éclampsie afin de réduire la morbidité neurologique maternelle.

Avis d'experts (accord FORT)

Argumentaire : les lésions neuro-radiologiques observées dans le contexte de l'éclampsie évoquent dans une majorité de cas un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES). L'examen de choix pour son diagnostic est l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les coupes pondérées en T1 sans injection sont peu spécifiques du mécanisme lésionnel. À un stade précoce de l'encéphalopathie hypertensive, on trouve des lésions typiquement bilatérales et symétriques des lobes pariéto-occipitaux, sous forme d'hypersignal en séquences T2 et *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) correspondant à un œdème vasogénique, souvent réversible. Les lésions corticales ont une meilleure récupération que celles, plus rares, du tronc cérébral [1-5]. L'existence d'un hypersignal à l'IRM en séquences de diffusion avec un coefficient de diffusion abaissé est due à des lésions ischémiques associées, responsables d'un œdème cytotoxique. Dans les formes sévères, ces lésions associent des séquelles irréversibles avec un mauvais pronostic vital et fonctionnel [4,6]. Les récurrences de crises convulsives peuvent contribuer à amplifier l'œdème cortical de type cytotoxique [7].

Dans une étude observationnelle prospective, la présence d'anomalies à l'IRM cérébrale de type PRES syndrome modéré ou sévère était significativement associée avec la mortalité [8]. L'imagerie cérébrale précoce en cas de crise convulsive inaugurale associée à d'autres signes neurologiques avec suspicion clinique d'éclampsie met en évidence un autre diagnostic que l'éclampsie chez plus d'un tiers des patientes [9, 10], surtout en cas de manifestation inaugurale en postpartum [11].

Ces diagnostics différentiels sont : le PRES, le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (convulsions dans 17 % des cas), l'hémorragie sous-arachnoïdienne, l'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, la thrombophlébite cérébrale (12–32 % de convulsions), le purpura thrombotique thrombocytopenique [12-15]. Ces pathologies peuvent également être associées. Ainsi, la moitié des cas d'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique durant la grossesse et le postpartum immédiat surviennent dans le contexte d'éclampsie [16]. Le risque d'accident vasculaire y est multiplié par 7 [4,6–11,3] [17]. L'accident vasculaire hémorragique est le plus fréquent, pas toujours lié aux chiffres élevés de pression artérielle systolique [15, 18, 19]. L'atteinte cérébro-vasculaire hémorragique a un risque de mortalité élevé avec un OR à 39,2 [14–109,5] [17-19].

Références

1. Roth C, Ferbert A. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Is There a Difference between Pregnant and Non-Pregnant Patients? *Eur Neurol*. 2009;62(3):142-8.
2. Collange O, Launoy A Kopf-Pottecher A, Dietemann JL, Pottecher T; Collège national des gynécologues et obstétriciens; Société française de médecine périnatale; Société française de néonatalogie; Société française de anesthésie et de réanimation Eclampsie. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010 Apr;29(4):e75-82.

3. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Scheel M, Endres M, Siebert E. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing disease. *Eur J Neurol.* 2012 Jul;19(7):935-43.
4. Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, Cunningham FG. Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Mar;190(3):714-20.
5. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005 Feb;105(2):402-10.
6. Loureiro R, Leite CC, Kahhale S, Freire S, Sousa B, Cardoso EF, Alves EA, Borba P, Cerri GG, Zugaib M. Diffusion imaging may predict reversible brain lesions in eclampsia and severe preeclampsia: initial experience *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Nov;189(5):1350-5.
7. Hacein-Be L, Varelas PN, Ulmer JL, Mark LP, Raghavan K, Provenzale JM. Imaging of Cerebrovascular Disease in Pregnancy and the Puerperium. *Am J Roentgenol.* 2016 Jan; 206 (1):26-38.
8. Junewar V, Verma R, Sankhwar PL, Garg RK, Singh MK, Malhotra HS, Sharma PK, Parihar A. Neuroimaging Features and Predictors of Outcome in Eclamptic Encephalopathy: A Prospective Observational Study. *Am J Neuroradiol.* 2014 Sep;35(9):1728-34.
9. Witlin AG, Friedman SA, Egerman RS, Frangieh AY, Sibai BM. Cerebrovascular disorders complicating pregnancy-beyond eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Jun;176(6):1139-45
10. Bojja V, Keepanasseril A, Nair PP, Sunitha VC. Clinical and imaging profile of patients with new-onset seizures & a presumptive diagnosis of eclampsia - A prospective observational study. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Apr;12:35-39.
11. Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, Tibbles CD. Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and postpartum women. *Lancet Neurol* 2013;12: 175-85.
12. Harandou M, Madani N, Labibe S, Messouak O, Boujraf S, Benkirane S, Houssni B, Maaroufi M, Lemhadri M, Tizniti S, Belahsen F, Khatouf M, Kanjaa N. M. Harandou. Résultats de neuroimagerie chez les femmes éclamptiques encore symptomatiques à H24 : une étude descriptive de 19 cas. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006 Jun;25(6):577-83.
13. Brouh Y, Konan Kouassi J, Ouattara A, Tétchi Y, Pete Y, Koffi N, Abhé C, Kane M. Brain lesions in eclampsia: A series of 39 cases admitted in an Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med.* 2016 Mar; 20(3): 178-181.
14. Edlow JA, Caplan LR, O'Brien K, Tibbles CD. Diagnosis of acute neurological emergencies in pregnant and postpartum women. *Lancet Neurol* 2013 Feb;12(2): 175-85.
15. Morton A. Imitators of preeclampsia: A review. *Pregnancy Hypertens.* 2016 Jan;6(1):1-9.
16. Sharshar T, Lamy C, Mas JL. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. *Stroke in Pregnancy Study Group. Stroke.* 1995 Jan;26(6):930-6.
17. Miller EC, Gatollari HJ, Too G, Boehme AK, Leffert L, Marshall RS, Elkind MSV, Willey JZ. Risk Factors for Pregnancy-Associated Stroke in Women With Preeclampsia. *Stroke.* 2017 Jul;48(7):1752-1759.
18. Shah AK. Non-aneurysmal primary subarachnoid hemorrhage in pregnancy-induced hypertension and eclampsia. *Neurology.* 2003 Jul 8;61(1):117-20.
19. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol.* 2005 Feb;105(2):246-54.

## 10. Champ 7 : formation des équipes

10.1. Question 1 : la simulation ou l'utilisation d'aides cognitives permet-elle de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale en cas de prise en charge de femmes ayant une prééclampsie sévère ?

Experts : Elodie Clouqueur, Julien Burey

Compte tenu de l'absence de données sur l'effet de la simulation ou de l'utilisation d'aides cognitives sur la morbidité maternelle et/ou néonatale dans le contexte spécifique de la prise en charge de femmes ayant une prééclampsie sévère, il n'est pas possible d'émettre de recommandation.

Absence de recommandation

Argumentaire : il n'y a pas d'étude qui explore spécifiquement l'effet de la simulation sur la réduction de la morbidité maternelle ou néonatale dans le contexte de la prééclampsie sévère. Un essai multicentrique randomisé contrôlé en cluster de Fansen *et al.* compare l'effet de l'entraînement des équipes par simulation pendant une journée par rapport à l'absence d'entraînement par simulation sur la survenue de complications obstétricales durant l'année qui suit la formation (critère composite regroupant mortalité maternelle, mortalité périnatale, éclampsie, hémorragie du postpartum sévère, dystocie des épaules, score d'Appgar bas, encéphalopathie anoxo-ischémique) [1]. Cette étude, incluant 36 équipes aux Pays-Bas, non limitée au contexte de la prééclampsie, ne montrait pas de différence entre les 2 stratégies notamment en termes de survenue d'éclampsie. Cependant, ce résultat pouvait s'expliquer par une puissance insuffisante du fait de la rareté de l'évènement étudié. Trois essais contrôlés randomisés comparant la simulation à un enseignement théorique classique rapportent un bénéfice de la simulation sur certains aspects de la prise en charge de la prééclampsie et de la prééclampsie sévère [2-4]. Ils retrouvent particulièrement un impact positif des séances de simulation sur les compétences techniques, théoriques et sur l'efficacité du travail en équipe. Ces études comportent rarement un scénario spécifique de prééclampsie sévère et les résultats sont analysés de façon globale pour la prise en charge des urgences obstétricales. Par ailleurs, les effectifs de soignants inclus dans ses études sont faibles et hétérogènes. Des études de type avant-après font état d'une amélioration significative de la gestion du stress et de la confiance en soi des équipes ayant bénéficié de séances de simulation [5,6]. Un seul essai randomisé contrôlé s'est intéressé à l'utilisation des fiches d'aides cognitives dans la prise en charge de la prééclampsie [7]. Dans cette étude, au cours d'une séance de simulation avec pour scénario un tableau de prééclampsie sévère chez une femme enceinte évoluant vers une éclampsie, aucune des équipes ayant accès à ces fiches ne les avait utilisées.

Références

- 1 Fransen AF, van de Ven J, Schuit E, van Tetering AAC, Mol BW, Oei SG. Simulation-based team training for multi-professional obstetric care teams to improve patient outcome: a multicentre, cluster randomized controlled trial. *BJOG* 2017 Mar;124(4):641-650.
2. Daniels K, Arafeh J, Clark A, Waller S, Druzin M, Chueh J. Prospective Randomized Trial of Simulation Versus Didactic Teaching for Obstetrical Emergencies: Simul Healthc *J Soc Simul Healthc.* 2010 Feb;5(1):40-5.
3. Fisher N, Bernstein PS, Satin A, Pardanani S, Heo H, Merkatz IR, et al. Resident training for eclampsia and magnesium toxicity management: simulation or traditional lecture? *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Oct;203(4):379. e1-379.e5.

4. Tabatabaeian M, Kordi M, Dadgar S, Esmaeily H, Khadivzadeh T. Comparing the effects of simulation-based training, blended, and lecture on the simulated performance of midwives in preeclampsia and eclampsia. *J Educ Health Promot*. 2018 Sep 14;7:110.
5. Sørensen JL, Løkkegaard E, Johansen M, Ringsted C, Kreiner S, McAleer S. The implementation and evaluation of a mandatory multi-professional obstetric skills training program. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(10):1107–17.
6. Monod C, Voekt CA, Gisin M, Gisin S, Hoesli IM. Optimization of competency in obstetrical emergencies: a role for simulation training. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Apr;289(4):733–8.
7. Hilton G, Daniels K, Carvalho B. Simulation Study Assessing Healthcare Provider's Knowledge of Pre-Eclampsia and Eclampsia in a Tertiary Referral Center. *Simul Healthc J Soc Simul Healthc*. 2016 Feb;11(1):25–31

### Déclarations éthiques

RFE Communes SFAR-CNGOF, Société française d'anesthésie-réanimation, Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).

Texte validé par le comité des référentiels cliniques le 8 juillet 2020 et le conseil d'administration de la SFAR le 4 septembre 2020.

### Coordonnateurs d'experts

SFAR : M.-P Bonnet, H. Keita-Meyer.  
CNGOF : M.-V. Sénat, T. Schmitz, L. Sentilhes.

### Organisateurs

Vincent Compère et Marc Garnier, pour le CRC de la SFAR.

### Groupe d'experts (ordre alphabétique)

Chloé Arthuis, Tiphaine Barjat, Paul Berveiller, Julien Burey, Lionel Bouvet, Marie Bruyère, Adeline Castel, Elodie Clouqueur, Max Gonzalez Estevez, Valentina Faitot, Catherine Fischer, Florent Fuchs, Edouard Lecarpentier, Agnès Le Gouez, Agnès Rigouzzo, Mathias Rossignol, Emmanuel Simon, Florence Vial, Alexandre Vivanti, Laurent Zieleskewicz.

### Représentante des usagers

Céline Camilleri, présidente de l'association « Grossesse et Santé, contre la prééclampsie ».

### Chargées de bibliographie

Océane Pécheux, Myriam Brebion.

### Groupes de Lecture

*Comité des référentiels clinique de la SFAR* : Lionel Velly (président), Marc Garnier (secrétaire), Alice Blet, Hélène Charbonneau, Philippe Cuvillon, Audrey de Jong, Marc-Olivier Fischer, Denis Frasca, Etienne Gayat, Catherine Huraux, Hervé Quintard, Emmanuel Weiss.

*Conseil d'administration de la SFAR* : Hervé Bouaziz, Laurent Delaunay, Pierre Albaladejo, Jean-Michel Constantin, Marc Leone, Marie-Laure Cittanova, Karine Nouette-Gaulain, Hélène Beloeil, Valérie Billard, Julien Cabaton, Xavier Capdevila, Marie-Paule Chariot, Isabelle Constant, Alain Delbos, Claude Ecoffey, Delphine Garrigue, Marc Gentili, Frédéric Lacroix, Olivier Langeron, Sigismond Lasocki, Frédéric Le Saché, Luc Mercadal, Frédéric Mercier, Paul Zetlaoui.

### Déclaration de liens d'intérêts

P. Berveiller rapporte un rôle de conseiller pour Bioserenity, Ziwig et des honoraires de conférencier de BD France.

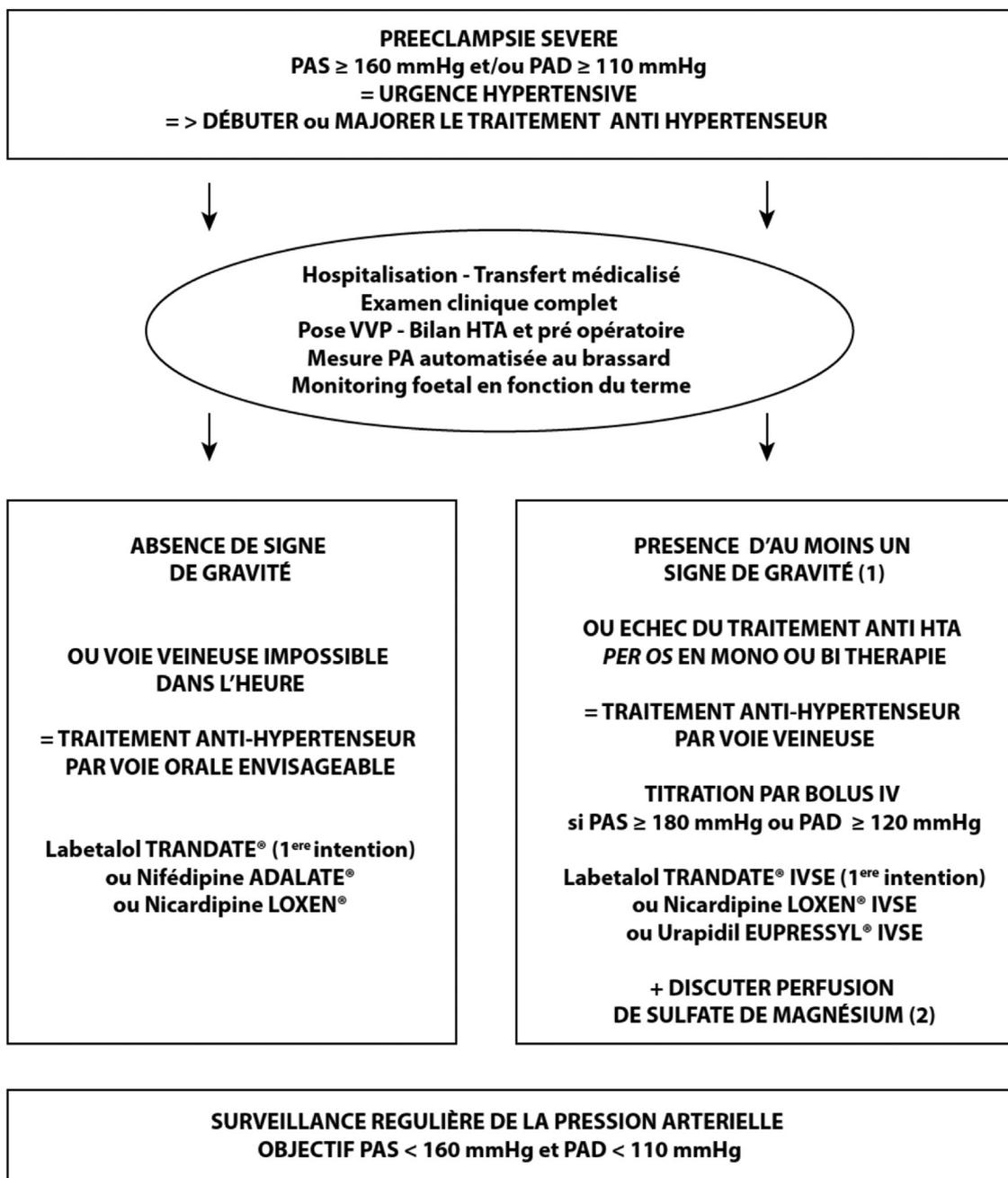
F. Fuchs indique avoir organisé une formation rémunérée par General Electrics (les honoraires ont été versés sur un compte de l'association) et indique avoir participé à un essai international randomisé financé par GSK.

L. Zieleskewicz rapporte avoir reçu des honoraires de GE Healthcare pour avoir donné des cours d'échographie à certains de leurs clients.

L. Sentilhes déclare avoir reçu des honoraires de conférencier et de consultant de Ferring au cours des trois dernières années.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

**Annexe 1. Algorithme de prise en charge thérapeutique de l'HTA au cours de la prééclampsie sévère**



**(1) SIGNES DE GRAVITÉ:**

- PAS  $\geq$  180 mmHg et/ou PAD  $\geq$  120mmHg
- Douleur épigastrique et/ou hypochondre droit "en barre"
- Céphalées intenses et rebelles
- Troubles visuels ou sensoriels
- Déficit neurologique
- Troubles de la conscience
- ROT vifs ou polycinétiques
- Crise d'éclampsie
- Déresse respiratoire
- Oedeme aigu du poumon
- HELLP syndrome (3)
- Insuffisance rénale aiguë (4)

**(2) EN CAS DE CRISE D'ÉCLAMPSIE LA PERFUSION DE SULFATE DE MAGNÉSIUM EST INDIQUÉE D'EMBLÉE****(3) HELLP SYNDROME\***

- hémolyse (LDH  $>$  600 UI/L)
- + ASAT/ALAT  $>$  2N
- + plaquettes  $<$  100 000 / mm<sup>3</sup>

**(4) INSUFFISANCE RÉNALE AIGUE\***

- doublement des valeurs de créatininémie
- ou élévation  $>$  1.1 mg/dL ( $>$  96  $\mu$ mol/L)

**\* ACOG Practice Bulletin No. 202****Gestational Hypertension and Preeclampsia.****Obstet Gynecol. 2019 Jan;133(1) PMID: 30575675****HTA: hypertension artérielle****PAS: pression artérielle systolique****PAD: pression artérielle diastolique****IVSE: intra veineux en seringue électrique****VVP: voie veineuse périphérique****Supplément en ligne. Matériel complémentaire**

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.11.003>.

**Références**

[1] Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376(9741):631–44.

[2] Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir. 5<sup>e</sup> rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM), 2010–2012. Saint-Maurice: Santé publique France; 2017 [Disponible à partir de l'URL : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)].

[3] Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE 2 Writing Group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE 2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015;169(3):230–8.

[4] Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie. Recommandations formalisées d'experts communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN; 2009.

[5] NICE guideline 25 June 2019 Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. [www.nice.org.uk/guidance/ng133](http://www.nice.org.uk/guidance/ng133).

[6] Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2020;135(6):1492–5.