

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Sciences Biologiques  
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

*Etude des paramètres épidémiologiques chez des femmes enceintes atteintes d'hypertension artérielle.*

---

Présenté et soutenu par : BELOUAR NOUR EL HOUDA IMENE  
IDAMI KHADIDJA

Le 01/07/2018

Jury d'évaluation :

**Président :** Rezgoune Chellat Djalila - MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

**Encadreur :** Daoui Zineb - MCB - Université Chahid Mostefa Ben Boulaid, Batna 2.

**CO-encadreur :** Daoui Haoua -MAA- université Salah Boubnidar, Constantine 3.

**Examineur :** Boudokhane Ibtisseme - MAA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Année universitaire  
2017 - 2018



# Sommaire

# TABLE DES MATIÈRES

**Remerciements**

**Dédicaces**

**Liste des abréviations**

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Introduction** **1**

## **Etude bibliographique**

<b>1</b>	<b>Physiopathologie</b>	<b>3</b>
1.1	Physiologie de la grossesse normale	3
1.1.1	Utérin	3
1.1.2	Placentaire	3
1.2	Modifications générales de l'organisme maternel	4
1.2.1	Système hématologique	4
1.2.2	Système cardiovasculaire	4
1.2.3	Système respiratoire	4
1.2.4	Système rénal	4
1.2.5	Système endocrinien	4
1.3	Étiologies des troubles de la placentation	4
1.3.1	Ischémie placentaire	4
1.3.2	Stress oxydatif	5
1.3.3	Inflammation	5
1.3.4	Composante immunologique	5
1.3.5	Facteurs angiogéniques	6
1.3.6	Composante génétique	6
<b>2</b>	<b>Classification</b>	<b>6</b>
2.1	HTA chronique	6
2.2	HTA gravidique	7
2.3	Pré éclampsie	7
2.3.1	Pré éclampsie modérée	8
2.3.2	Pré éclampsie sévère	8

2.4	Pré éclampsie surajoutée	8
<b>3</b>	<b>Epidémiologie</b>	9
3.1	Incidence	9
3.1.1	Incidence selon les types d'HTA	9
3.1.2	Incidence selon les pays	9
3.1.3	Mortalité	10
3.2	Facteurs de risques	10
3.2.1	Facteurs de risque liés à la mère	11
3.2.2	Facteurs de risque liés au père	11
3.2.3	Facteurs de risque liés au couple	12
3.2.4	Facteurs de risque liés à la grossesse	12
3.2.5	Facteurs de risque liés au mode de vie	13
<b>4</b>	<b>Aspect clinique</b>	13
4.1	Diagnostic positif	13
4.2	Exploration paraclinique	14
4.2.1	Bilan biologique	14
4.2.2	Bilan radiologique	15
4.2.3	Test à l'ocytocine	16
4.2.4	Electrocardiogramme	17
4.2.5	Fond d'œil	17
<b>5</b>	<b>Complications</b>	17
5.1	Complications maternelles	17
5.1.1	Eclampsie	17
5.1.2	Pré éclampsie	17
5.1.3	Hématome rétro placentaire	18
5.1.4	HELLP syndrome	18
5.1.5	Poussée hypertensive sévère	18
5.1.6	Troubles visuels	18
5.1.7.	Complications rares	19
5.2	Complications fœtales et néonatales	19
5.2.1	Retard de croissance intra utérin	19
5.2.2	Mort foetale in utero	19

5.2.3	Prématurité	20
<b>6</b>	<b>Prise en charge</b>	20
6.1	Maternelle	20
6.2	Fœtale	21
6.2.1	Enregistrement cardiotocographique	21
6.2.2	Echographie obstétricale	21
<b>7</b>	<b>Génétique de l'HTA de grossesse</b>	21
7.1	Etudes à l'échelle du génome entier	22
7.2	Etudes d'association de gène-candidats	22
7.3	Présentation de quelques gènes impliqués dans l'HTA gravidique	23
7.3.1	Gène <i>STOX1</i>	23
7.3.2	Gène <i>NOS3</i> ou <i>eNOS</i>	26
7.3.3	Gène <i>AGT</i>	27
7.3.4	Gène <i>AT1R</i>	28
7.3.5	Gène <i>FVL</i>	28
7.4	Perspectives concernant la génétique de l'HTA de grossesse	31

## Matériels et méthodes

<b>1</b>	<b>Participants et méthodes</b>	32
1.1	Type d'étude	32
1.1.1	Population cible	32
1.1.2	Variables étudiées	32
<b>2</b>	<b>Saisie et analyse des données</b>	33
2.1	Moyenne et écart type	34
2.2	Odds ratio	34
2.3	p-value	35
<b>3</b>	<b>Difficultés de l'étude</b>	35
<b>4</b>	<b>Définitions opératoires</b>	35

# Résultats

<b>1</b>	<b>Fréquence</b>	38
1.1	Fréquence de l'HTA de grossesse	38
1.2	Fréquence de la pré éclampsie	38
<b>2</b>	<b>Profil clinique</b>	38
2.1	Âge maternel	38
2.2	Répartition géographique de nos patients	39
2.3	Motif de consultation	40
2.4	Antécédents personnels	41
2.4.1	Antécédents médicochirurgicaux	41
2.4.2	Antécédents obstétricaux	42
2.5	Signes cliniques	42
2.5.1	Tension artérielle	42
2.5.2	Œdèmes	44
2.5.3	Protéinurie	44
2.5.4	Poids maternel	45
2.5.5	Signes cliniques de gravité	46
<b>3</b>	<b>Profil obstétrical</b>	47
3.1	Suivie de la grossesse	47
3.2	Parité	47
3.3	Bruits cardiaques fœtaux	48
3.4	Modalités d'accouchement	48
<b>4</b>	<b>Données paracliniques</b>	50
4.1	Examens biologiques	50
4.1.1	Protéinurie de 24h	50
4.1.2	Bilan rénal	50
4.1.3	Bilan hépatique	51
4.1.4	Numération formule sanguine complète (NFS)	51
4.2	Enregistrement du rythme cardiaque fœtal	51
<b>6</b>	<b>Complication</b>	51
6.1	Complications maternelles	51

6.2	Complications fœtales	52
<b>7</b>	<b>Prédisposition familiale</b>	52
<b>7.1</b>	Corrélation entre les antécédents familiaux et le type d'HTA	53
7.2	Corrélation entre les antécédents familiaux et les facteurs de risque	53
7.2.1	Age maternel	53
7.2.2	Obésité	54
7.2.3	Nullipare	54
7.2.4	Césarienne	55

## **Discussion**

<b>1</b>	<b>Fréquence</b>	56
1.1	Fréquence de l'HTA de grossesse	56
1.2	Fréquence de la prééclampsie	57
<b>2</b>	<b>Profil clinique</b>	57
2.1	Âge maternel	57
2.2	Antécédents personnels	58
2.2.1	Antécédents médicaux	58
2.2.2	Antécédents obstétricaux	58
2.3	Signes cliniques	59
2.3.1	Tension artérielle	59
2.3.2	Protéinurie de 24h	59
2.3.3	Obésité maternels	59
2.3.4	Signes cliniques de gravité	60
<b>3</b>	<b>Profil obstétrical</b>	60
3.1	Echographie obstétricale	60
3.2	Parité	61
<b>4</b>	<b>Signes de gravité paracliniques</b>	61
4.1	Examens biologiques	61
4.1.1	Bilan rénal	61
4.1.2	Bilan hépatique	61
4.1.3	Numération formule sanguine	62

4.2	Enregistrement du rythme cardiaque fœtal	62
<b>5</b>	<b>Pronostic materno-fœtal</b>	62
5.1	Mortalité et morbidité maternelle	62
5.1.1	Eclampsie	63
5.1.2	HELLP syndrome	64
5.1.3	Hématome sous capsulaire du foie	64
5.2	Mortalité et morbidité périnatale	64
5.2.1	Mortalité périnatale	64
5.2.2	Prématurité	65
<b>6.</b>	<b>Prédisposition familiale</b>	66
	Conclusion	67
	Références bibliographique	68

Annexes

Résumé en français

Résumé en anglais

Résumé en arabe



Remerciement et Dédicaces

*Nous tenons à remercier le bon DIEU qui nous à donné le courage et la patience pour vivres les bonnes heures.*

*Nous remercions profondément et sincèrement Madame Daoui Zineb et madame Daoui Haoua notre encadreur, et co-encadreur qui sans elles ce travail n'aurait jamais vu le jour. Elles se sont toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Nous leur témoignons notre gratitude et notre reconnaissance.*

*Nous adressons un grand MERCI aux membres de jury qui ont accepté d'évaluer et juger notre travail, Madame RezgouneChellatDjalila et Madame Boudokhane Ibtisseme.*

*Nos remerciements s'adressent également à Monsieur: Mouhamed Larbi Rezgoun qui n'a ménagé aucun effort afin de nous apporter aide, conseils et orientation.*

*Nos remercions également tous nos enseignants et Tous ceux ont participé a ce travail.*

*Je dédie ce modeste travail aux êtres qui sont les plus chers au monde « Mes parents»*

*« Mon père »*

*Qui a consacré sa vie pour moi, il ma toujours guidé et encouragé dans mes études*

*« Ma mère »*

*Symbole d'amour, et de tendresse, Patience fidélité qui a toujours veillé sur ma réussite.*

*« A mes chers frère » «Abd Al Ali, Seif Eddine et Mouhamed Islem »*

*A mes oncles, mes cousins et cousines. Et à toute la famille Belouar et Boussaa*

*A mes collègues de la promotion : 2ème année Master Génétique.*

*En particulier mes intimes : Amira, khadidja, Mouna, Houda, Soumia, samira Pour leur confiance et leur fidélité. Sans oublier «Meriam» qui ma aidé pour réaliser ce travail.*

*A mes chères amies et A tous ceux que j'aime et qui m'aiment  
Nour el Houda Imene*

*« Je vous aime tous !!! »*

*Je dédie ce modeste travail aux êtres qui sont les plus chers au monde «*

*Mes parents »*

*« Mon père »*

*Qui a consacré sa vie pour moi, il ma toujours guidé et encourager dans  
mes études*

*« Ma mère »*

*Symbole d'amour, et de tendresse, Patience fidélité qui a toujours veiller  
sur ma réussite.*

*« A mes chères sœurs » «Souad, Salima, Nawel, Rofia et Afaf » qui ont  
toujours été près de moi avec leur amour et leur soutien pour moi.*

*« A mes chères frère » «Ibrahim, Zaki»*

*Sans oublier mes nièces et mes neveux.*

*Spéciale dévotion « A mon cher : Ayoub »*

*Symbole de confiance et fidélité, la lumière de ma vie, mon bonheur et  
la raison de ma force.*

*A mes oncles, mes cousins et cousines. Et à toute la famille Idami et  
Zellagui*

*A mes collègues de la promotion : 2ème année Master Génétique.*

*A mes chères amies : Amira, Imene, Monira, Manel ,Noura.*

*A tout ceux que j'aime et qui m'aiment*

*khadija*

## Liste des abréviations

<b>ABRT</b>	Automatique, Bug Repeating tool
<b>ACE</b>	Angiotensin I converting enzyme
<b>ACVR2A</b>	Activin receptor type 2
<b>AGT</b>	Angiotensinogène
<b>ALAT</b>	Alanine aminotransférase
<b>ASAT</b>	Aspartate aminotransférase
<b>ATCD</b>	Antécédents
<b>AT1R</b>	Gène du récepteur de type 1 de l'angiotensine II
<b>BCF</b>	Bruit cardiaque fœtal
<b>CCR5</b>	Chemokine receptor 5
<b>CFI</b>	Complement factor I
<b>CIVD</b>	Coagulation intravasculaire disséminée
<b>COMT</b>	Catechol-O-methyltransferase
<b>CTLA4</b>	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
<b>CU</b>	Contraction utérine
<b>DPPNI</b>	Décollement prématuré d'un placenta normalement inséré
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>eNOS</b>	NO-synthase endothéliale
<b>ERCF</b>	Enregistrement du rythme cardiaque fœtal

<b>EV</b>	Enfant vivant
<b>F2</b>	Coagulation factor II, ou prothrombine
<b>FOX</b>	Forkhead box
<b>FVL</b>	Facteur V de leiden
<b>FVa</b>	Facteur V activé
<b>FXa</b>	facteur X activé
<b>HELLP</b>	Hemolysis, elevated enzyme liver, low platelets count
<b>HLA</b>	Human leucocytes antigen
<b>HRP</b>	Hématome rétro placentaire
<b>HSCF</b>	Hématome sous capsulaire du foie
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>INF</b>	Interféron
<b>iNOS</b>	NO-synthase inductible
<b>IRA</b>	Insuffisance rénale aigüe
<b>LDH</b>	Lactate déshydrogénase
<b>LPL</b>	Lipoprotein lipase
<b>MAF</b>	Mouvement actif fœtal
<b>MCP</b>	Membrane cofactor protein
<b>MFIU</b>	Mort foetale in utero

<b>NES</b>	Export nucléaire
<b>NFS</b>	Numération formule sanguine
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>NLS</b>	Signaux de localisation
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>NOS</b>	NO-synthase
<b>nNOS ou NOS1</b>	NO-synthase neuronale
<b>OAP</b>	Œdème aigu du poumon
<b>OMI</b>	Œdème des membres inférieurs
<b>PAD</b>	Pression artérielle diastolique
<b>PAS</b>	Pression artérielle systolique
<b>PE</b>	Pré éclampsie
<b>PIGF</b>	Placental Growth Factor
<b>PP</b>	Post partum
<b>RCF</b>	Rythme cardiaque fœtal
<b>RPMI</b>	Rupture prématurée des membranes
<b>RCIU</b>	Retard de croissance intra utérin
<b>SA</b>	Semaine d'aménorrhée
<b>SAPL</b>	Syndrome des antiphospholipides
<b>SERPINE1</b>	Serine protéase inhibiteur E1, ou plasminogen activator inhibitor type1
<b>SF</b>	Souffrance fœtal

<b>sFlt-1</b>	Soluble fms-like tyrosine kinase-1
<b>SEng</b>	Soluble endoglin
<b>SGHPL-5</b>	Saint georges hospital placental cell line-5
<b>SNP</b>	Single Nucleotide Polymorphism
<b>STOX1</b>	Storkhead box 1
<b>TA</b>	Tension artérielle
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Facteur de nécrose tumorale
<b>USF</b>	Upstream Stimulating Factor
<b>VCT</b>	Variabilité à court terme
<b>VPN</b>	Valeur prédictive négative
<b>VPP</b>	Valeur prédictive positive

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b>	Incidence selon le type d'HTA chez la femme enceinte	9
<b>Tableau 2</b>	Répartition de la fréquence de l'HTA chez la femme enceinte selon les pays	10
<b>Tableau 3</b>	Fréquence de l'HTA	34
<b>Tableau 4</b>	Répartition des cas selon l'âge maternel	38
<b>Tableau 5</b>	Répartition du type d'HTA selon la tranche d'âge	39
<b>Tableau 6</b>	Répartition des patients selon les régions et villes d'Algérie	40
<b>Tableau 7</b>	Répartition des patientes selon le motif de consultation	41
<b>Tableau 8</b>	Répartition des patientes selon les antécédents médicaux.	41
<b>Tableau 9</b>	Répartition des patientes en fonction des antécédents obstétricaux	42
<b>Tableau 10</b>	Répartition des patientes selon les œdèmes	44
<b>Tableau 11</b>	Répartition des patientes en fonction de la protéinurie	45
<b>Tableau 12</b>	Répartition des patients selon les résultats de l'examen des BCF	48
<b>Tableau 13</b>	Répartition des patientes selon la protéinurie de 24h	49
<b>Tableau 14</b>	Répartition des patientes selon l'hématocrite	50
<b>Tableau 15</b>	Répartition des patientes selon les indications de la césarienne	51
<b>Tableau 16</b>	Répartition des patientes en fonction des antécédents familiaux	52
<b>Tableau 17</b>	Corrélation ATCD familiaux-type d'HTA	53
<b>Tableau 18</b>	Corrélation entre les antécédents familiaux et l'âge maternel	54
<b>Tableau 19</b>	Corrélation entre les antécédents familiaux et l'obésité maternelle	54

<b>Tableau 20</b>	Corrélation d'ATCD familiaux et le nombre d'accouchement	54
<b>Tableau 21</b>	Corrélation d'ATCD familiaux et le mode d'accouchement	55
<b>Tableau 22</b>	Fréquence de l'HTA selon quelques études internationales	56
<b>Tableau 23</b>	Fréquence de la pré éclampsie selon quelques études internationales	57
<b>Tableau 24</b>	Fréquence de la mortalité maternelle liée à l'HTA gravidique dans quelques études internationales	63
<b>Tableau 25</b>	Fréquence de l'éclampsie dans quelques études internationales	64
<b>Tableau 26</b>	Fréquence de la mortalité périnatale liée à l'HTA gravidique dans quelques études internationales	65

## Liste des figures

<b>Figure 1</b>	Remodelage vasculaire dans la grossesse normale et dans la PE	5
<b>Figure 2</b>	Les régions chromosomiques associées à la PE	22
<b>Figure 3</b>	Structure du gène <i>STOX1</i>	23
<b>Figure 4</b>	Les différentes isoformes de <i>STOX1</i>	24
<b>Figure 5</b>	Structure de gène <i>NOS3</i> ou <i>Enos</i>	27
<b>Figure 6</b>	Structure du gène de l'Angiotensinogène (USF, Upstream Stimulating Factor, ER- $\alpha$ , Récepteurs ostrogéniques pour ER- $\alpha$ )	28
<b>Figure 7</b>	Structure du gène du Récepteur de type 1 de l'Angiotensine II	29
<b>Figure 8</b>	Représentation schématique du gène de facteur V	30
<b>Figure 9</b>	Répartition des patientes en fonction de l'origine	40
<b>Figure 10</b>	Répartition des patientes selon les chiffres tensionnels systoliques	43
<b>Figure 11</b>	Répartition des patientes selon fonction des chiffres tensionnels diastoliques	44
<b>Figure 12</b>	Répartition des patientes en fonction d'IMC	45
<b>Figure 13</b>	Répartition des patientes selon les signes neurosensoriels	46
<b>Figure 14</b>	Répartition des patientes selon la parité	47
<b>Figure 15</b>	Répartition des patientes selon la voie d'accouchement	48

A decorative blue wavy border with a double-line effect, framing the text.

# Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) chez la femme enceinte est une situation fréquente, préoccupante et potentiellement dangereuse pour la mère et son fœtus et l'une des causes majeures de mortalité et de morbidité maternelles et fœtales dans le monde entier, elle concerne quatre formes principales se distingue : HTA chronique, HTA gravidique, prééclampsie (PE) et PE surajoutée.

L'incidence et la prévalence de l' HTA sont en constante augmentation dans le monde, elle touche environ 10% de toutes les grossesses, affecte la plupart des pays occidentaux, et une grande disparité entre les fréquences dans les pays africains qui représentent un taux élevée dans la population de race noire (Denolle, 2012)

L'HTA gravidique due à une vascularisation placentaire pathologique est caractérisée par une diminution de la perfusion utéro-placentaire qui entraîne l'activation de mécanismes pouvant déclencher une atteinte multi-organique. La PE, stade ultérieur lié à une surproduction des facteurs anti-angiogéniques, s'accompagne d'un risque élevé de complications maternelles « hématome rétroplacentaire (HRP), Hemolysis, Elevated enzyme Liver, Low Platelets count (HELLP syndrome), complications cardiovasculaires pouvant aboutir au tableau d'éclampsie» et fœtales « retard de croissance intra-utérin (RCIU), faible poids de naissance, prématurité, voire décès).

De nombreux facteurs favorisent la survenue d'une PE: femme primipare, antécédents (ATCD) de PE familiale, obésité, diabète, grossesse multiple, femme âgée de plus de 40 ans, néphropathie, HTA chronique, etc. L'HTA gravidique disparaît habituellement en quelques semaines après l'accouchement. Cependant, environ 17 % des patientes restent hypertendues 3 mois après (Soydemar, 2006).

Plusieurs études génétiques montrent la présence de la part des facteurs génétiques (maternels et fœtaux, avec une contribution équivalente des effets maternel et paternel). Cela suggère l'existence de « gènes » de la PE et donc l'apparition d'une HTA gravidique. Pour identifier ces gènes plusieurs approches ont été utilisées, comme les études d'association par des approches gènes-candidats et les études à l'échelle du génome entier. (Cnattingius *et al*, 2004).

La PE ou l'HTA gravidique sont des pathologies complexes dans les quelles des facteurs génétiques et environnementaux interviennent de façon indépendante et combinée, il y a

plusieurs polymorphismes dans différents gènes qui peuvent favoriser le développement d'une PE, mais il ne s'agit clairement pas d'une maladie monogénique (Dai *et al*, 2013).

Objectifs de notre travail :

- étudier les paramètres épidémiologiques chez les femmes enceintes atteintes d'HTA ;
- réaliser une enquête prospective auprès du service de gynéco-obstétrique afin de recruter les patientes diagnostiquées pour une HTA ;
- classer les patientes selon les différents types d'HTA ;
- calculer la fréquence de chaque paramètre clinique, biologique et obstétrique ;
- identifier les facteurs de risque et établir le pronostic materno-fœtal ;
- mettre en évidence les associations éventuelles facteur génétique (ATCD familiaux)/facteur de risque.



Etude bibliographique

## **1. Physiopathologie**

### **1.1. Physiologie de la grossesse normale**

#### **1.1.1. Utérine**

L'utérus constitue la base du soutien à l'unité fœto-maternelle parce qu'il est le premier lieu du passage des substances nutritives du placenta vers le fœtus. Les échanges maternels pour assurer la croissance du fœtus, se font à travers le placenta et constituent une union entre les tissus maternels et fœtaux (Torgersen et Curran, 2006).

Pour assurer une provision adéquate du fœtus en oxygène, il est essentiel que la mère possède une quantité suffisante d'hémoglobine et un flux sanguin utérin efficace pour apporter l'oxygène au placenta. La vitesse du flux sanguin dans l'utérus et le placenta est relativement élevée et régulée par la PA et la résistance vasculaire systémique, parce que le lit vasculaire utérin est dilaté au maximum, le flux sanguin n'est pas autorégulé, c'est-à-dire que la quantité d'oxygène disponible pour le fœtus est régulée par une élévation de la concentration d'oxygène dans le sang et non par une élévation du flux sanguin utérin (Torgersen et Curran, 2006).

#### **1.1.2. Placentaire**

La placentation nécessite une connexion entre le placenta et les vaisseaux maternels, notamment une augmentation de calibre des vaisseaux maternels pour assurer un débit sanguin suffisant afin d'assurer de bons échanges. Le placenta commence à se former, 6 à 7 jours après fécondation de l'œuf, à l'insertion du blastocyste entre les cellules épithéliales de la muqueuse utérine.

La nidation a des propriétés d'échanges (échange actif, transfert facilité, diffusion simple) entre la mère et le fœtus. C'est également la cellule endocrine du placenta : sécrétion d'hormones stéroïdes, d'hormones polypeptidiques, de facteurs de croissance, de cytokines et de neuropeptides. De plus, ayant des caractéristiques endothéliales (production certains facteurs de régulation de l'hémostase).

L'allogreffé, que représente la formation de placenta, n'est pas rejeté par l'organisme maternel grâce à la présence d'antigène spécifiques type HLA-G (*Human Leucocyte Antigen*) et la sécrétion de cytokines et autres immuno-régulateurs (Merviel *et al*, 2001).

## **1.2. Modifications générales de l'organisme maternel**

La grossesse entraîne des modifications physiologiques générales de la mère. Parmi les systèmes affectés par ces changements :

### **1.2.1. Système hématologique :**

- hyper-volumique avec augmentation du volume plasmatique de 2 à 3 litres pour une bonne perfusion placentaire.
- hyper-coagulable et cet état va favoriser la formation de caillots pour diminuer les risques hémorragiques.

**1.2.2. Système cardiovasculaire :** est hyper-dynamique avec une augmentation de la charge cardiaque et du rythme de métabolisme ce qui entraîne une augmentation de la consommation en oxygène.

**1.2.3. Système respiratoire :** alcalose respiratoire compensatrice.

**1.2.4. Système rénal :** est faible résistance périphérique par dilatation veineuse maximum pour contenir l'expansion volumique et favoriser la perfusion placentaire.

**1.2.5. Système endocrinien :** est hyper-métabolique pour compenser les besoins du fœtus, du travail et de l'expulsion avec risque de décompensation et diabétogène (Sherwood, 2000; Torgersen et Curran, 2006).

## **1.3. Étiologies des troubles de la placentation**

L'HTA gravidique est caractérisée par un trouble précoce de la placentation qui se caractérise par :

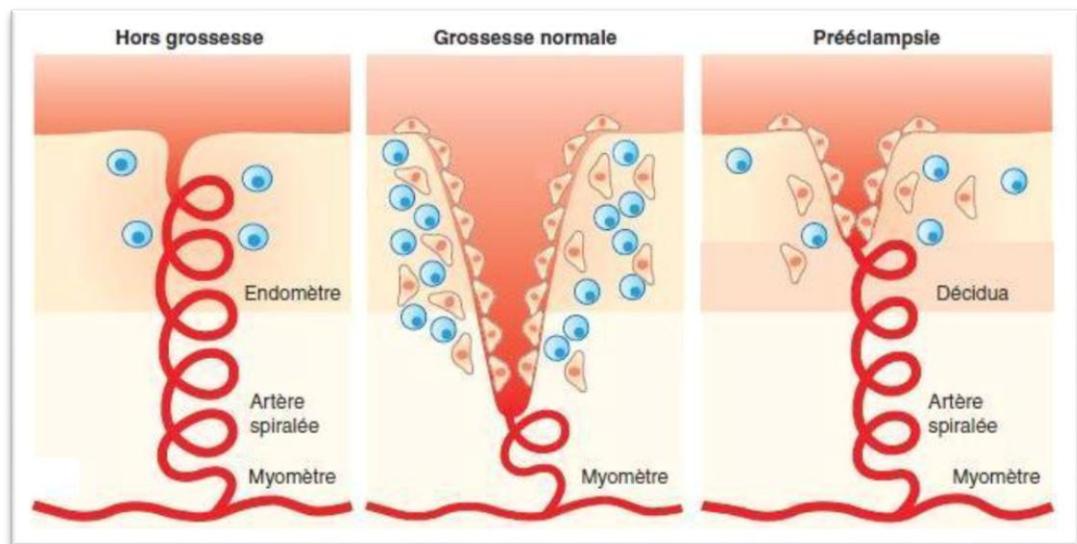
**1.3.1. Ischémie placentaire :** est la conséquence de l'anomalie de l'invasion des cellules trophoblastiques qui révèle soit une absence de formation des artères spiralées, soit une transformation incomplète des vaisseaux sanguins placentaires. Cette insuffisance de la vascularisation placentaire provoque une ischémie placentaire (Figure 1).

Une hypo perfusion placentaire provoque une HTA puis l'apparition secondaire d'une protéinurie et se solde par la mort in utéro. D'autre part, cette hypertension et la protéinurie disparaissent spontanément dès la fin de l'état gravide (Merviel *et al*, 2001).

L'ischémie placentaire pourrait avoir plusieurs origines :

- une pathologie vasculaire préexistante ;

- la compression de l'aorte et/ou des artères utérines par l'utérus gravide (majoré en cas de grossesse multiple ou d'hydramnios) ;
- une pathologie thrombophilique préexistante (SAPL, déficit en protéine C ou S, résistance à la protéine C activée, hyperhomocystéinémie, mutation du FVL, mutation du facteur II, mutation de la méthyltétrahydrofolate réductase) (Merviel *et al*, 2001).



**Figure 1:** Remodelage vasculaire dans la grossesse normale et dans la PE (Beaufils, 2008).

**1.3.2. Stress oxydatif :** le remodelage des vaisseaux utérins et placentaires génèrent des radicaux libres contrôlés normalement par un niveau adéquat d'antioxydants. Le placenta hypoxie/ischémie libère des espèces réactives d'oxygène. Il se produit alors une élévation du taux de produits oxydés à l'origine d'un déséquilibre avec la défense antioxydant et donc, d'un stress oxydatif (Konieczny *et al*, 2013).

**1.3.3. Inflammation :** la réaction inflammatoire par la production de cytokines proinflammatoires comme l'interleukine (IL) IL-2, l'IL-12, l'interféron (Ifn)  $\gamma$  et le facteur de nécrose tumorale (TNF- $\alpha$ ) serait une réponse à une stimulation immunologique trop forte ou une réaction disproportionnée de l'organisme maternel à l'état gravide (Genest *et al*, 2012).

**1.3.4. Composante immunologique :** le système HLA inhiberait la cytotoxicité et régulerait la production des cellules *Natural Killer* (NK), permettant ainsi l'allogreffe fœtale. Dans le cas de l'HTA, ce mécanisme est déséquilibré : il y a une diminution de l'effet du système

HLA et une augmentation de la production de cellules NK, ce qui conduit à une augmentation de la lyse cellulaire, un défaut de l'angiogénèse (Merviel *et al*, 2001).

**1.3.5. Facteurs angiogéniques :** l'équilibre entre les facteurs pro-angiogènes et les facteurs anti-angiogènes est important dans le développement placentaire normal. Dans cette pathologie gravidique, il existe un déséquilibre angiogénique. Le placenta hypoxie libère des facteurs anti-angiogéniques comme le soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) et le soluble endoglin (sEng). Il en résulte un état anti-angiogénique impliqué dans la dysfonction endothéliale systémique (Koniczny *et al*, 2013).

**1.3.6. Composante génétique :** certains gènes de la régulation de la PA, du remodelage vasculaire (pour la placentation notamment), de la régulation du volume plasmatique et plusieurs facteurs placentaires sont impliqués dans la PE et donc dans l'apparition d'une HTA gravidique (Merviel *et al*, 2001).

## **2. Classification**

La classification de l'HTA de grossesse se fait selon 2 critères qui sont la date d'apparition de l'HTA et la présence ou non de protéinurie. La présence d'œdèmes n'est plus considérée comme un critère de classification car les œdèmes sont présents dans 80% des grossesses normales. En revanche s'ils sont d'apparition brutale ou rapidement aggravés, ils restent un des signes d'aggravation de l'HTA.

Ainsi, il y a 4 catégories d'HTA pendant la grossesse :

### **2.1. HTA chronique**

Elle est présente avant la grossesse, peut parfois être méconnue, diagnostiquée avant 20 semaines d'aménorrhée (SA), elle ne présente pas de protéinurie associée et ne disparaît pas en post partum (PP).

Beaucoup de femmes en âge de procréer ne contrôlent pas souvent leur tension artérielle (TA) avant la grossesse, de ce fait la plupart des HTA chroniques sont seulement révélées pendant le premier trimestre de la grossesse. Environ 90% des HTA chroniques sont essentielles et dans seulement 10% des cas, l'HTA est secondaire à une cause organique.

Les différentes causes retrouvées sont :

- **causes vasculaires :** coarctation aortique, hypertension rénovasculaire;
- **causes endocriniennes :** diabète mellitus, hyperthyroïdisme, acromégalie;

- **cause rénales** : néphropathie diabétique, glomérulonéphrites chroniques, néphrotique, reflux et le Syndrome polykystique ;
- **maladies systémique** : lupus érythémateux disséminé et les maladies rhumatismales.

L'HTA chronique peut évoluer de différentes manières : une amélioration avec la diminution des besoins en médicaments antihypertenseurs, une évolution morbide rapide avec l'aggravation de l'HTA, des complications maternelles et néonatales (le risque est proportionnel à la gravité de l'HTA) et un risque accru de PE surajoutée (Sentilhes *et al*, 2008; Beaufils *et al*, 2012).

## **2.2. HTA gravidique**

C'est la cause la plus fréquente d'HTA durant la grossesse. Il s'agit d'une HTA de novo induite par la grossesse, sans protéinurie. Elle apparaît surtout chez les femmes nullipares, auparavant normotendues, entre 20 SA et les 24 premières heures du PP. cette hypertension se définit classiquement comme une augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) de plus de 30 mmHg et/ou une augmentation de la pression artérielle diastolique (PAD) de plus de 15 mmHg par rapport à la pression artérielle (PA) mesurée avant 20 semaines de gestation. Comme la PA préexistante peut ne pas être connue, une définition fondée sur les niveaux absolus de PA est maintenant préférée (M 140 et/ou M 90 mmHg). Cette condition peut être récurrente d'une grossesse à l'autre, prédisant une hypertension fixée et un risque cardiovasculaire augmenté ultérieurement (Sentilhes *et al*, 2008).

L'HTA gravidique est habituellement asymptomatique, et est donc découverte lors d'un examen systématique, elle correspond à l'un des signes cliniques d'une maladie placentaire : dans son expression généralisée, elle constitue la PE (de 15 à 45% des HTA gravidiques par apparition d'une protéinurie évoluent vers la PE). Dans cette forme, il s'agit d'une situation à faible risque maternel et fœtal, sans conséquences néfastes tant que l'HTA reste modérée. Le risque augmente lors d'HTA sévères (Hohlfeld *et al*, 2012).

## **2.3. Pré-éclampsie**

La PE est une pathologie spécifique de la grossesse, elle apparaît le plus souvent après 20 SA. Elle est caractérisée par l'HTA, une quantité anormale de protéines dans les urines et d'autres complications systémiques qui peuvent tuer soit la mère, soit le fœtus soit les deux (Redman et Sargent, 2005).

La PE peut être elle-même divisée en deux sous types selon sa sévérité:

### **2.3.1. Pré éclampsie modérée**

Cette forme est caractérisée par un PA qui comprise entre 140 /90 mm Hg et 160/90 mm Hg chez une gestante auparavant normotendue associée à une protéinurie  $\geq 500$  mg /dl /24h.

Le risque de complication demeure modeste lorsque les chiffres tensionnels restent modérément élevés et facilement contrôlables. Dans ce cas, une surveillance renforcée, tant fœtale que maternelle, est néanmoins nécessaire.

Il n'est pas exceptionnel qu'une issue prématurée de la grossesse s'avère indiquée, soit du fait d'un ralentissement ou d'un arrêt de la croissance fœtale, soit du fait d'une quelconque menace sur le pronostic maternel (Lipstein *et al*, 2003; Klemmensen *et al*, 2005; Sibai *et al*, 2005).

### **2.3.2. Pré éclampsie sévère**

L'hypertension est alors majeure, menaçante et insensible aux traitements antihypertenseurs.

La protéinurie est plus massive avec un éventuel syndrome néphrotique. Il existe habituellement des œdèmes diffus, infiltrant les membres supérieurs et inférieurs, les lombes et la face. La croissance fœtale ralentit puis s'interrompt.

En cas de PE sévère, la seule issue est l'accouchement, presque toujours par césarienne.

L'extrême gravité de la situation peut parfois justifier une césarienne dite de «sauvetage maternelle» sur un enfant non viable.

Les signes de gravités sont les suivants : une PAS  $\geq 160$  mm Hg et /ou PAD  $\geq 110$  mm Hg, une protéinurie  $\geq 1000$  mg/dl/24h, une uricémie supérieure à 350  $\mu\text{mol/L}$ , une thrombopénie  $< 100.000$  / $\text{mm}^3$ , une diminution de la diurèse (oligoanurie  $< 400$  ml/24h), céphalées persistantes malgré les antalgiques, troubles auditifs (acouphènes), troubles visuels, modifications de l'état mental, une prise de poids récente et brutale, œdème aigu du poumon (OAP), douleurs épigastriques, anomalies des tests hépatiques, diminution des mouvements actifs fœtaux (MAF), anomalie de rythme cardiaque fœtal (RCF) témoignant de la souffrance du fœtus (SF) et un oligoamnios (Beaufils, 2002; Lipstein *et al*, 2003; Klemmensen *et al*, 2005; Sibai *et al*, 2005).

## **2.4. Prééclampsie surajoutée**

C'est l'apparition d'une protéinurie significative chez une femme enceinte atteinte d'une HTA chronique, usuellement durant le troisième trimestre de grossesse. Elle représente

la complication la plus sérieuse de l'HTA chronique étant ainsi la cause majeure de l'augmentation aigue de la morbidité et de la mortalité materno-foetales. Elle est caractérisée par :

- une augmentation importante et brutale de la PA chez une femme dont l'HTA était bien contrôlée auparavant ;
- une augmentation importante et brutale de la protéinurie ;
- une thrombopénie <100000 ;
- une cytolyse hépatique (Beaufils, 2002; Soydemar et Kenny, 2006; Feihl *et al*, 2009).

### 3. Epidémiologie

#### 3.1. Incidence

Malgré une prise en charge de mieux en mieux adaptée, l'HTA reste une affection fréquente et préoccupante, elle concerne 10 à 15% de l'ensemble des grossesses. Parmi celles-ci, 10 à 20% comportent une protéinurie définissant la PE (Walker, 2000).

##### 3.1.1. Incidence selon les types d'HTA

L'incidence de l'HTA chez la femme enceinte est variée selon les 4 classes mentionnées auparavant (Tableau 1).

**Tableau 1:** incidence selon le type d'HTA chez la femme enceinte (Sentilhes *et al*, 2008; Beillat et dreyfus, 2010; Hohlfeld *et al*, 2012).

Types d'HTA	HTA chronique	HTA gravidique	PE	PE surrajoutée
<b>Incidence</b>	1 à 5%	1 à 12% Nullipares: 6 à 17% Multipares: 2 à 5%	0,5 à 10% Nullipares: 2 à 7% Multipares: 1 à 3%	25 à 30% des HTA chronique

##### 3.1.2. Incidence selon les pays

Il existe une grande disparité dans les différentes régions du monde. La fréquence de l'HTA au cours de la grossesse est voisine dans la plupart des pays occidentaux, et une grande disparité entre les fréquences dans les pays africains (Tableau 2).

En Europe, la fréquence de l'hypertension et de la PE ne semble pas différer suivant les groupes ethniques. Aux États-Unis, certains auteurs ont fait la même constatation, d'autres ont observé une différence, la PE et ses complications apparaissent plus fréquentes chez les femmes afro-américaines. Les différences entre catégories socioprofessionnelles sont modestes, et les catégories dites défavorisées ne sont pas forcément plus exposées que d'autre à la PE. Ce sont en revanche ses complications qui sont plus fréquentes et sévères, pour des raisons évidentes, dans tous les pays où l'accès aux soins est très inégalitaire (Hohlfeld *et al*, 2012).

**Tableau 2:** Répartition de la fréquence de l'HTA chez la femme enceinte selon les pays (Bah *et al*, 2000; Fomba, 2005).

Pays	Occidentaux				Africains		
	France	RoyaumeUni	Etats Unis	Chine	Guinée Conakry	Niger	Mali
<b>Fréquence</b>	9,3 %	10,8 %	10 à 15%	9,4%	9,66%	17,05%	1,65%

### 3.1.3 Mortalité

L'HTA chez la femme enceinte peut évoluer rapidement, notamment en fin de grossesse, est une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelles, fœtales et néonatales dans le monde. Elle est responsable de 30% des décès maternels et de 20% de la mortalité fœtale et néonatale. Dans une étude récente de population, la mortalité maternelle a été de 12,0/100 000 pour les femmes ayant eu une hypertension en comparaison à 2,8/100 000 si la PA était normale (Hohlfeld *et al*, 2012; Thornton *et al*, 2015).

### 3.2. Facteurs de risques

L'HTA gravidique et la PE sont des pathologies multifactorielles sous-tendues par différents facteurs de risque (Annexe 1). Ceux-ci peuvent être classés en facteurs maternels, facteurs paternels, facteurs liés au couple, facteurs liés à la grossesse et facteurs liés au mode de vie.

### 3.2.1 Facteurs de risque liés à la mère

Plusieurs facteurs génétiques sont impliqués dans l'apparition de l'HTA chez la femme enceinte. Ainsi, si la mère d'une femme a eu une grossesse compliquée par une PE, cette femme a 3 fois plus de risque de développer une PE (Hohlfeld *et al*, 2012).

De façon encore plus importante, les antécédents personnels augmentent très fortement le risque de développer une PE à la prochaine grossesse (Klungsoyr *et al*, 2012).

- **Pathologies pré-existantes** : HTA chronique, diabète, maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, SAPL : syndrome des antiphospholipides) et maladies néphropathie chronique. La thrombophilie semble également favoriser le développement d'une PE. Ainsi, une méta-analyse a montré que la mutation de Leiden du facteur V (FVL), qui est une forme de thrombophilie génétique, est significativement associée à un risque accru de développer une PE. L'inflammation jouant un rôle important dans le développement de la PE, des infections chroniques induisant un état d'inflammation pourraient favoriser le développement de cette pathologie (López-Jaramillo *et al*, 2008).
- **Âge** : le risque de développer une PE est plus élevé chez les femmes de 40 ans et plus. Mais à l'opposé, les adolescentes (de moins de 16 ans) ont aussi un risque accru de développer une hypertension gestationnelle et donc probablement une PE (les 2 conditions n'étant pas distinguées dans cette étude) (Tsikouras *et al*, 2012).
- **Obésité** : (indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$ ).
- **Origine ethnique** : l'incidence de la PE est plus élevée chez les femmes d'origine africaine (population où les risques d'hypertension sont d'emblée plus élevés, plus faible chez les femmes asiatiques et intermédiaire chez les caucasiennes (Caughey *et al*, 2005).

### 3.2.2. Facteurs de risque liés au père

Les ATCD familiaux de PE dans la famille du père favorisent également le développement d'une PE chez la partenaire de cet homme. Ainsi, les hommes qui sont nés d'une grossesse prééclampsique sont significativement plus à risque d'induire des grossesses prééclampsiques chez leur compagne, comparés à ceux nés d'une grossesse non compliquée. De même, si une femme est enceinte d'un homme qui a déjà eu une partenaire ayant développé une PE, elle a un risque accru de développer une PE à son tour.

Ces éléments indiquent que des facteurs génétiques paternels hérités par le fœtus peuvent participer au développement de la PE (Esplin *et al*, 2001; Skjaerven *et al*, 2005).

### **3.2.3. Facteurs de risque liés au couple**

Concernant le couple, il a été montré que le risque de PE était supérieur si les 2 membres du couple avaient des origines ethniques différentes (Caughey *et al*, 2005).

En effet, une grande partie des PE de la seconde ou de la troisième grossesse se développent suite à un changement de partenaire, cela corrobore le fait que le risque de développer une PE après un changement de partenaire est équivalent à celui d'une primipare. Cela suggère également qu'une seconde grossesse avec le même partenaire est moins susceptible d'être compliquée d'une PE. Cela a mené à une proposition dans laquelle la PE n'aurait pas été éliminée au cours de l'évolution, car elle encouragerait la fidélité et cela aurait un impact positif pour élever les enfants au sein d'un noyau familial uni (Dekker et Robillard, 2007). Une des hypothèses actuelles concernant ces observations est que la mère développerait une tolérance spécifique pour les alloantigènes d'origine paternelle lors de la première grossesse qui serait bénéfique aux grossesses ultérieures avec le même père.

La PE a donc une composante immunologique indubitable et elle est considérée comme une maladie de la première grossesse, et plus récemment, de la première grossesse d'un couple (Williams, 2012).

### **3.2.4. Facteurs de risque liés à la grossesse**

Un intervalle long entre 2 grossesses augmente les risques de développer une PE.

Le risque augmente pour chaque année comprise entre 2 grossesses et lorsque cet intervalle dépasse 10 ans, le risque avoisine celui de femmes nullipares (Skjaerven *et al*, 2002).

Les techniques d'assistance médicale à la procréation semblent également augmenter le risque de PE. Cela pourrait être lié à l'accumulation d'altérations épigénétiques aux cours de la manipulation des gamètes et des embryons lors de la culture *in vitro*, qui perturberaient le développement fœto-placentaire. Ce pendant, l'impact des techniques d'assistance médicale à laprocréation sur la grossesse semble assez faible, et il n'est pas toujours détectable.

Dans le cas d'une grossesse gémellaire, le risque de développer une PE est multiplié par 4. D'autres conditions, telles que les môles hydatiformes, les grossesses extra-utérines, certaines anomalies congénitales ou chromosomiques du fœtus, entraînent également une augmentation du volume placentaire et favorisent également la survenue d'une PE (Marchand *et al*, 2011; Thomopoulos *et al*, 2013).

### **3.2.5. Facteurs de risque liés au mode de vie**

Des conditions socioéconomiques défavorables, un faible niveau d'éducation des mères et une alimentation insuffisante ont été associés à la PE. Cela est cohérent avec la plus grande occurrence de la PE dans les pays en développement. Cependant, ceci pourrait être lié aux différences ethniques. Il est possible que la pauvreté extrême et qu'un mauvais accès aux soins dans ces pays ait une influence sur le risque de PE. Cependant, ces facteurs ne font pas consensus et dans les pays occidentaux, le statut économique des patientes n'aurait pas d'influence réelle sur leur risque de développer une PE (Lawlor *et al*, 2005).

La vie en haute altitude serait un autre facteur de risque. Cela serait lié à l'hématocrite (pourcentage relatif du volume des cellules circulant dans le sang par rapport au volume total du sang, donc liée à la viscosité) plus élevé des femmes vivant en altitude par rapport à celles vivant au niveau de la mer. Chez les femmes enceintes, cette viscosité est encore accrue. Les femmes enceintes vivant en altitude, auraient également une pression d'oxygène dans le sang réduite favorisant l'hypoxie placentaire, et ainsi l'occurrence d'anomalies du développement placentaire. En règle générale, une viscosité accrue du sang et une hypoxie placentaire relative sont associées à la PE (Zamudio, 2003; Kametas *et al*, 2004).

#### **Le tabac :**

est, quant à lui, associé à une réduction du risque de PE. Une hypothèse est que le tabac ferait pencher la balance vers une fausse couche précoce en cas d'anomalies qui auraient pu aboutir à une PE si la mère n'avait pas fumé (la PE n'étant dans ce modèle qu'un état intermédiaire entre une grossesse réussie et un échec complet se traduisant par une fausse-couche). Cependant, il a récemment été décrit que le tabagisme induit un taux sérique plus élevé de PIGF (*Placental Growth Factor*), ce qui favoriserait un bon développement placentaire et contrebalancerait alors efficacement des prédispositions à la PE (Llurba *et al*, 2013).

## **4. Aspect clinique**

### **4.1. Diagnostic positif**

L'objectif de l'examen clinique est de différencier les formes légères ou modérées des formes graves.

- Une HTA est considérée comme modérée si la PAS oscille entre 140 et 159 mmHg et la PAD entre 90 et 109 mmHg ;
- Une HTA est dite sévère à partir de 160 mmHg pour la PAS et de 110 mmHg pour la PAD ;

- A partir de 170/110 mmHg, l'hospitalisation en urgence est requise (Beillat et Dreyfus, 2010).

## **4.2. Exploration paraclinique**

### **4.2.1. Bilan biologique**

#### **➤ l'albuminurie**

Le dépistage biologique repose avant tout sur la recherche d'une protéinurie significative. Le dépistage est pratiqué par dosage de l'albumine sur un échantillon urinaire qui sera complété par une quantification sur 24h en cas de concentration proche de 0,5g/l.

Dans certaines situations à haut risque de PE (néphropathie préexistante), l'albuminurie de 24h est quantifiée régulièrement afin de dépister précocement une majoration de l'albuminurie traduisant une aggravation de la néphropathie avec ou sans PE surajoutée (Huiissoud *et al*, 2008).

#### **➤ Modifications sanguines**

L'augmentation de l'uricémie est fréquente et elle doit être recherchée. Elle s'associe ou non à l'élévation de la créatininémie. Les valeurs normales de ces composants azotés sont diminuées au cours de la grossesse (seuils respectifs de 350 umol/l pour l'uricémie et de 75 umol/l pour la créatininémie). Toute élévation au cours de la grossesse doit faire craindre l'existence d'une pathologie sous-jacente.

L'élévation de la créatininémie peut correspondre à une altération de la fonction rénale traduisant l'absence d'une albuminurie significativement augmentée.

Les autres examens complémentaires ont pour objectif principal d'identifier les complications maternelles dominées par le HELLP syndrome pouvant conduire rapidement à des complications maternelles et fœtales graves comme le décès. Il associe :

- **une hémolyse** : anémie schizocytaire, haptoglobine effondrée, bilirubine totale plus à 12mg/dl, élévation des LDH (Lactate déshydrogénase).
- **cytolysse hépatique** : élévation des aspartates aminotransférases (ASAT) et des alanines aminotransférases (ALAT) (+élévation des LDH). Dans des formes fulminantes, exceptionnelles, ou négligées, la cytolysse hépatique peut nécessiter une transplantation hépatique de sauvetage.
- **thrombopénie** : plaquettes <150000G/L. Il existe fréquemment une thrombopénie en fin de grossesse, principalement liée à l'hémodilution pouvant favoriser la survenue de complications hémorragiques et d'un décollement placentaire. Trois types de HELLP

syndrome suivant le taux de plaquettes : type I (plaquettes <50.000G/L), type II (50.000G/L < plaquettes < 100.000G/L), type III (plaquettes >150.000G/L).

Le HELLP syndrome peut se compliquer d'un décollement placentaire. Le décollement placentaire peut se manifester par des anomalies du RCF (voire un décès fœtal brutal), une douleur utérine ou des saignements. Il se complique fréquemment d'une coagulopathie de type coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) à l'origine de syndrome hémorragique grave.

Il est nécessaire d'effectuer systématiquement et en urgence des examens de coagulation au cours d'un HELLP syndrome parce qu'une césarienne peut être décidée rapidement et que la cytololyse hépatique peut être majeure et à l'origine d'un syndrome hémorragique par insuffisance hépatocellulaire (Huiissoud *et al*, 2008; Beillat et Dreyfus, 2010) (Annexe 2).

#### **4.2.2. Bilan radiologique**

##### **➤ Enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF)**

C'est l'examen de référence pour diagnostiquer une SF (diminution de la réactivité, des décélérations répétées). Il reste l'élément décisionnel pour une extraction fœtale loin du terme.

Un système informatisé peut utiliser pour analyser les différents paramètres du RCF dont certains ne sont pas visibles à l'œil nu comme la Variabilité à court terme (VCT). Une chute de la VCT en dessous de 3 ms rend très probable l'existence d'une acidose fœtale (39%). À l'inverse, le risque de décès in utero ou d'acidose est très faible au-dessus de ce seuil (3%) (Beillat et Dreyfus, 2010).

##### **➤ Échographie obstétricale**

###### **➤ Biométrie**

Elle permet l'évaluation de la croissance fœtale par la mesure du périmètre abdominal, l'estimation de poids fœtal ainsi que l'évaluation du potentiel de croissance sur un minimum de 10-15 jours à la recherche d'un infléchissement ou d'une stagnation de la croissance (Beillat et Dreyfus, 2010).

###### **➤ Vitalité fœtale**

Elle est appréciée par l'évaluation des MAF, des mouvements respiratoires, de la maturation placentaire et de la quantité de liquide amniotique. Le score biophysique de Manning Intègre ces différents paramètres échographiques en y associant la réactivité du RCF (Beillat et Dreyfus, 2010).

➤ **Étude morphologique complète du fœtus**

Elle permet d'écarter une malformation associée (Beillat et Dreyfus, 2010).

➤ **Doppler des artères utérines**

Un Doppler utérin anormal peut être prédictif d'un mauvais pronostic périnatal plusieurs semaines après sa réalisation : valeur prédictive positive (VPP) 31%, valeur prédictive négative (VPN) 99% (Beillat et Dreyfus, 2010).

➤ **Doppler ombilical**

Il évalue le retentissement fœtal des anomalies placentaires. La présence d'un index ombilical pathologique (abaissement du flux diastolique) est un facteur de risque notable de RCIU. Lorsque l'index diastolique devient nul avec disparition totale du flux diastolique ou index diastolique négatif, sa valeur prédictive d'une anomalie du RCF dans les 3 semaines est très élevée (Beillat et Dreyfus, 2010).

➤ **Doppler cérébral**

Il a pour but d'identifier une redistribution des flux sanguins fœtaux en réponse à une hypoxie, se traduisant par une vasodilatation cérébrale. Dans ces cas, les anomalies du RCF surviennent en moyenne dans les quelques jours (voire semaines) qui suivent. La disparition de ce phénomène témoignant d'une perte du phénomène d'adaptation à l'hypoxie, est en général prédictive d'un décès fœtal (Beillat et Dreyfus, 2010).

➤ **Doppler veineux (veine ombilicale ou canal d'Arantius)**

Leurs anomalies (perte de l'onde a) précèdent de quelques heures celles du RCF voire la mort fœtal in utero (MFIU) (Beillat et Dreyfus, 2010).

**4.2.3. Test à l'ocytocine**

Permet d'apprécier la tolérance du fœtus aux contractions utérines provoquées par une perfusion d'ocytocine, pour les formes modérées à partir de la 37<sup>ème</sup> semaine :

- un test positif se traduit, lors de l'ERCF par l'apparition de décélérations précoce ou tardives contre-indiquant l'accouchement par voie basse ;
- la perfusion d'ocytocine sera poursuivie jusqu'à déclenchement du travail si le test est négatif (RCF non modifié).

Le test est contre-indiqué en cas d'accouchement prématuré, de placenta prævia ou en cas de présentation dystociques (Beillat et Dreyfus, 2010).

#### **4.2.4. Electrocardiogramme (ECG)**

L'ECG est un examen qui Permet de rechercher un éventuel retentissement cardiaque de l'HTA ou une cardiopathie préexistante prévenant ainsi des accidents cardiaques fâcheux (Hibbard *et al*, 2004).

#### **4.2.5. Fond d'œil**

En cas d'apparition de troubles visuels fonctionnels (baisse de l'acuité visuelle, diplopie, amblyopie, amaurose) le fond d'œil est indiqué pour permettre d'apprécier l'état des artérioles et de chiffrer la gravité de l'hypertension, Ces bilans permettent d'évaluer précisément l'atteinte des organes cibles que sont le cœur, le rein, les artères et les yeux (Zareian, 2004).

### **5. Complications**

Les complications, qu'elles soient maternelles ou fœtales, peuvent engager le pronostic vital de la mère et/ou de l'enfant.

#### **5.1. Complications maternelles**

L'HTA est la troisième cause de décès maternel après les hémorragies et les infections. Les causes de ces décès sont : OAP, l'éclampsie et HRP.

##### **5.1.1. Eclampsie**

En général, la crise éclamptique apparaît dans la seconde moitié de la grossesse, mais sa survenue est rare lorsque la grossesse est bien suivie, elle est caractérisé par une crise convulsive à répétition et/ou de troubles de la conscience dans un contexte de pathologie hypertensive durant la grossesse, pouvant aboutir au coma, associée à des signes de PE.

Ces signes de souffrance neurologique sont : une hyper-réflexieostéotendineuse, des clonies des extrémités, une somnolence, l'existence d'une confusion mentale, des troubles oculaires et surtout, dans 60 à 80% des cas, des céphalées en casque ou frontales, intenses, pulsatiles, accompagnées de vertiges (Beillat et Dreyfus, 2010; Hohlfeld *et al*, 2012).

##### **5.1.2. Prééclampsie**

La PE est diagnostiqué en présence d'une HTA associée à une protéinurie positive. Cependant, elle peut être évoquée en présence d'une hypertension associée à des signes de gravité avec protéinurie initialement négative (Hohlfeld *et al*, 2012).

### **5.1.3. Hématome rétro placentaire**

Il s'agit d'un décollement prématuré du placenta normalement inséré (DPPNI) par la formation d'un hématome. D'importance variable va supprimer une partie de la surface d'échange entre la mère et le fœtus interrompant la circulation materno-fœtale et responsable rapidement de troubles hémodynamiques, d'anomalies de la coagulation et de SF.

L'HRP est un accident de survenue brutale, Il apparaît de façon imprévisible, avec une symptomatologie bruyante faite d'une douleur abdominale violente et il existe une métrorragie faite de sang noirâtre, minime et incoagulable.

L'HRP peut se compliquer de troubles de la coagulation, de rein de choc voire de nécrose corticale, d'apoplexie utéro-placentaire et même de mort maternelle (Baby, 2007).

### **5.1.4. HELLP syndrome**

Il a été décrit pour la première fois en 1982 par Weinstein sous l'acronyme de *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*. C'est une complication pouvant être isolée ou associée à la PE, il survient généralement à la fin du deuxième ou au troisième trimestre.

Les signes cliniques sont variables : une douleur à type de barre épigastrique est quasi constante et les nausées qui sont fréquentes. L'association d'HTA et d'un HELLP syndrome est particulièrement propice à l'apparition d'une éclampsie.

Ainsi sur le plan biologique, les principales caractéristiques sont :

- une thrombopénie d'apparition progressive plus ou moins rapide;
- une cytolyse hépatique (ASAT et ALAT supérieures à 70 UI/L) ;
- une hémolyse diagnostic porté sur la baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine, ou par l'apparition d'une hémoglobinurie ;
- une augmentation de la bilirubine et des LDH ;
- il peut exister aussi des anomalies de la fonction rénale et des troubles de l'hémostase CIVD (Beaufils, 2002; Lansac et Magnin, 2008).

### **5.1.5. La poussée hypertensive sévère**

Elle se définit par une PAS supérieure ou égale à 160 mmHg et/ou une PAD supérieure ou égale à 110 à mmHg. Elle peut révéler une PE et être résistante aux traitements anti hypertenseurs. La poussée hypertensive sévère impose une extraction fœtale en urgence.

### **5.1.6. Les troubles visuels : présence de phosphènes et/ou d'une amaurose.**

### **5.1.7. Complications rares :**

- OAP ;
- insuffisance rénale aigüe (IRA) ;
- complications hépatiques type stéatose hépatique aigüe gravidique et hématome sous capsulaire du foie (HSCF) ;
- hémorragie cérébro-méningée lors d'une poussée hypertensive ;
- rétinopathie hypertensive ;
- infarctus du myocarde (Baby, 2007) ;

## **5.2. Complications fœtales et néonatales**

### **5.2.1. Retard de croissance intra utérin**

Le RCIU apparaît dans 7 à 20% des grossesses avec HTA et dans 30% des éclampsies. Les séquelles neurologiques sont la conséquence de l'hypotrophie par anoxie chronique in utero et de la prématurité. Il s'agit, en général, d'une hypotrophie disharmonieuse, c'est-à-dire ne touchant que le périmètre abdominal.

C'est au cours du troisième trimestre que le diagnostic de RCIU est posé devant la stagnation de la hauteur utérine ou l'arrêt de croissance fœtale (par stagnation de la biométrie fœtale) (Beillat et Dreyfus, 2010).

### **5.2.2. Mort fœtale in utero**

La MFIU apparaît dans 2 à 5% des grossesses avec HTA, elle survient soit après une longue évolution de la SF chronique ou d'un RCIU (rare si la surveillance est correcte), soit brutalement lors d'un HRP ou d'une crise d'éclampsie, sans aucun signe annonciateur. La surveillance étroite du bien être fœtal lors de l'apparition de complication maternelle peut permettre d'éviter la MFIU (Sentilhes *et al*, 2008; Beillat et Dreyfus, 2010).

### **5.2.3. Prématurité**

En général, il s'agit de prématurité iatrogène «provoquée» pour sauvetage maternel (HELLP syndrome, HTA sévère incontrôlable ou éclampsie), et/ou pour sauvetage. La prématurité peut être extrême entre 26 à 28 SA et la morbidité fœtale est due à la prématurité et à l'hypotrophie et ces nouveau-nés sont exposés à une mortalité néonatale très élevée si la prise en charge est inadéquate (Baby, 2007).

## **6. Prise en charge**

Une fois le diagnostic d'HTA est confirmé et le type de l'HTA est défini, il convient de discuter de la prise en charge pour :

- éviter l'apparition de complications materno-fœtales ;
- prendre en charge les complications ;
- prévenir les thromboses (principalement artérielles) et la vasoconstriction ;
- contrôler et stabiliser la PA sans aggraver l'hypo volémie ;
- abaisser la TA à 135/85 mm Hg sans dépasser ce plancher ;
- assurer le suivi PP (Beaufils, 2003).

### **6.1. Maternelle**

En présence d'une HTA légère à modérée, il est nécessaire de préparer la grossesse dans le cas d'une femme ayant une HTA chronique déjà traitée avant la grossesse. Après l'avoir avertie du risque important de PE et de ses conséquences sur l'issue de la grossesse, il convient d'écarter la possibilité d'une HTA secondaire, certes rare, mais dont la prise en charge devient très délicate lors de la grossesse. Il faut arrêter les bloqueurs du système rénine angiotensine et les remplacer par de la méthildopa et/ou du labétalol, mais surtout envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur, la PA diminuant spontanément pendant les 2 premiers trimestres (Abalos *et al*, 2007).

Les dernières recommandations européennes, publiées en 2007, proposent de mettre en place un traitement si la PA est supérieure à 150/95 mmHg, ou à 140/90 mmHg si l'HTA est compliquée ou symptomatique. Sous traitement, il convient de vérifier l'absence d'hypotension, et surtout d'une hypotension brutale qui risquerait d'être fatale pour le fœtus.

En présence d'une HTA sévère ou d'une PE, l'hospitalisation est indispensable, le risque maternel et fœtal étant élevé. L'interruption de la grossesse doit se discuter en équipe pluridisciplinaire, car le traitement antihypertenseur ne protège que transitoirement la femme d'une complication cérébrovasculaire.

Le traitement antihypertenseur et sa voie d'administration dépendent de la sévérité du tableau et du terme de la grossesse. Le labétalol, les inhibiteurs calciques, voire le nitroprussiate de sodium peuvent être administrés. Cependant, il convient d'envisager avec les obstétriciens le déclenchement de l'accouchement en fonction du terme de la grossesse (Regitz-Zagrosek *et al*, 2011) (Annexe 3, 4).

## **6.2. Fœtale**

La symptomatologie maternelle doit aboutir à une évaluation du bien être fœtal. Elle comprend :

### **6.2.1. Enregistrement cardio-tocographique**

Il réalise à partir de 26 SA, est l'examen de référence pour déterminer la présence d'une SF et donc de décider de l'extraction fœtale en urgence par césarienne (lorsque l'âge de la grossesse est loin du terme). En effet, une altération du RCF, même modéré, est le témoin d'une SF qui peut précéder la MFIU. Il est donc indispensable pour la surveillance des formes graves (Lansac et Magnin, 2008).

### **6.2.2. L'échographie obstétricale**

Elle permet la réalisation des biométries fœtales (diamètre bipariétal, céphalique et abdominal, longueur fémorale), l'estimation du poids fœtal, l'évaluation du volume du liquide amniotique (la présence d'un oligoamnios est un signe de gravite), la réalisation du score de Manning.

- **Ombilical** : pour mettre en évidence un risque d'hypotrophie fœtale.
- **Cérébral** : pour permettre l'identifie de la redistribution des flux sanguins fœtaux en réponse à l'hypoxie. S'il est altère, il est le témoin d'une aggravation du bien être fœtal.
- **veineux** : pour détecter les anomalies sévères du RCF ou la MFIU (Lansac et Magnin, 2008).

## **7. Génétique de l'HTA de grossesse**

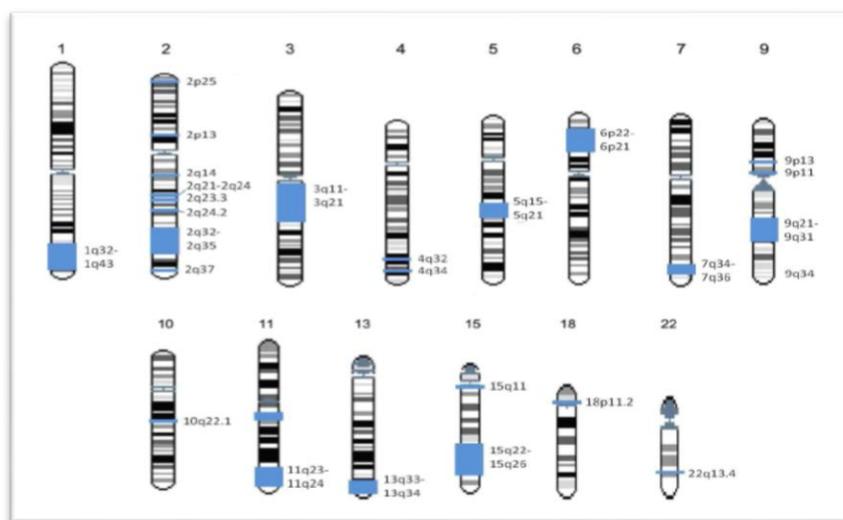
Les études génétiques ont été réalisées sur les femmes enceintes qui souffrent d'une HTA, montrent la présence de 55% de la part des facteurs génétiques, dont 35% de facteurs maternels, et 20% de facteurs fœtaux (avec une contribution équivalente des effets maternel et paternel). Cela suggère l'existence de « gènes » de la PE et donc l'apparition d'une HTA gravidique. Plusieurs approches ont été utilisées pour identifier ces gènes: les études à l'échelle du génome entier, dans des familles (liaisons avec des cas familiaux de PE) ou dans des individus sans lien de parenté, et des études d'association par des approches gènes-candidats (Cnattingius *et al*, 2004).

## 7.1. Etudes à l'échelle du génome entier

Plusieurs études génétiques à l'échelle du génome entier ont été réalisées et elles révèlent plusieurs loci de susceptibilité (Figure 2).

Trois loci sur le chromosome 2(p13, q22, p25 et q23) ont été identifiés dans des familles islandaises, finlandaise, australiennes, finlandaises et néozélandaises (Moses *et al*, 2000). À partir des mêmes familles, d'autres loci ont été décrits sur les chromosomes : 4 (4q), 5 (5q), 9 (9p13), 11 (11q23-24) et sur le chromosome 13 (13q) Une métaanalyse a permis d'identifier de nouveaux loci sur les chromosomes : 2 (deux loci différents en 2q), 3 (3q), 7 (7q), 9 (9q), 10 (10q22), 11 (11q) 18 (18p) et le chromosome 22(22q) (Zintzaras *et al*, 2006; Johnson *et al*, 2007).

Ainsi, bien que ces études aient permis d'identifier des régions associées à la PE, elles ont rarement permis de trouver directement des gènes dont des variantes prédisposeraient à la PE. Mais elles ont pu mener à certains gènes candidats à l'intérieur de ces régions, par exemple le cas d'ACVR2A (*Activin receptor type 2*) en 2q22, de TNFSF13B (*Tumor necrosis factor superfamily member 13 B*) en 13q (Fenstad *et al*, 2010) et de STOX1 (*Storkhead box 1*) en 10q22 (Moses *et al*, 2006).



**Figure 2** : Les régions chromosomiques associées à la PE (Johnson *et al*, 2012).

## 7.2. Etudes d'association de gène-candidats

Des approches « gènes candidats » ont été réalisées sur les connaissances de la physiopathologie de la PE, et en particulier sur les voies de la coagulation et de la fibrinolyse, sur le système rénine-angiotensine (essentielle à la régulation de la PA), le stress oxydatif, l'inflammation, l'immunité et le métabolisme des lipides.

Ainsi, une méta-analyse concernant certaines de ces associations a été réalisée pour tous les polymorphismes associés à la PE. Parmi les 22 variantes dans 15 gènes, seuls 7 sont restés significativement associés à la PE et aussi associés à un risque accru de développer des maladies cardiovasculaires, cela confirme ainsi l'idée que la PE et les maladies cardiovasculaires partagent des facteurs génétiques de prédisposition (Buurma *et al*, 2013).

Ces variantes se situent à proximité des gènes suivants :

- *ACE* (*angiotensin I converting enzyme*) ;
- *CTLA4* (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) ;
- *F2* (*coagulation factor II, ou prothrombine*) ;
- *FV* (*coagulation factor V*) ;
- *LPL* (*lipoprotéin lipase*) ;
- *SERPINE1* (*Serine protéase inhibiteur E1, ou plasminogen activator inhibitor type I*).

Les associations perdues dans cette méta-analyse concernent notamment des gènes du système rénine-angiotensine (*AGT* ou *SERPINA8*, codant l'angiotensinogène, *AT1R*, codant le récepteur de type 1 à l'angiotensine II), et le gène *eNOS* (codant la NO synthase endothéliale) (Dai *et al*, 2013).

Certaines associations n'ayant pas encore été reproduites, il faudra attendre de nouvelles études pour les valider. C'est par exemple le cas pour des polymorphismes des gènes *ACVR2A*, *COMT* (*Catechol-O-methyltransferase*), *SERPINA3*, *HLA-G*, *CCR5* (*chemokine receptor 5*), et des gènes codants des protéines régulatrices du complément telles que *MCP* (*membrane cofactor protein*) et *CFI* (*complement factor I*) (Qing *et al*, 2011; Zhang *et al*, 2012).

Globalement, il y a un ensemble de polymorphismes dans différents gènes qui peuvent favoriser le développement d'une PE, mais il ne s'agit clairement pas d'une maladie monogénique à hérédité Mendélienne. Ainsi, la PE ou l'HTA gravidique sont des pathologies complexes, dans lesquelles des facteurs génétiques et environnementaux interviennent de façon indépendante et combinée (Dai *et al*, 2013).

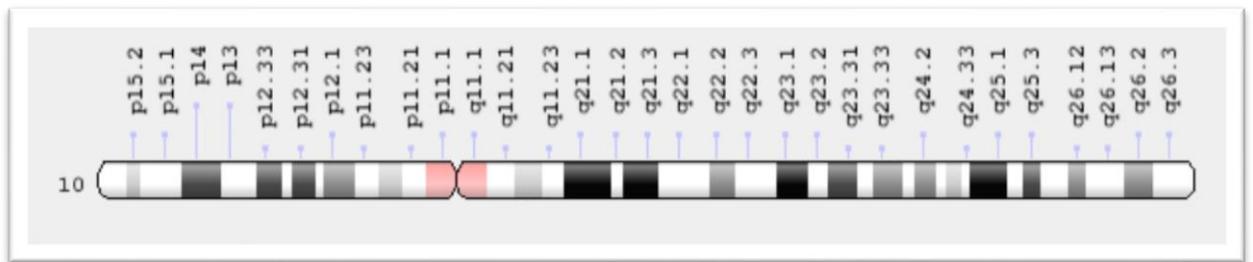
## **7.3. Présentation de quelques gènes impliqués dans l'HTA gravidique**

### **7.3.1. Gène *STOX1***

#### ➤ **Structure du gène *STOX1***

La première étude a été effectuée par Graves *et al* en 1998, mettant en évidence une implication des gènes soumis à empreinte dans la PE (Annexe 5). Ensuite, une analyse a été

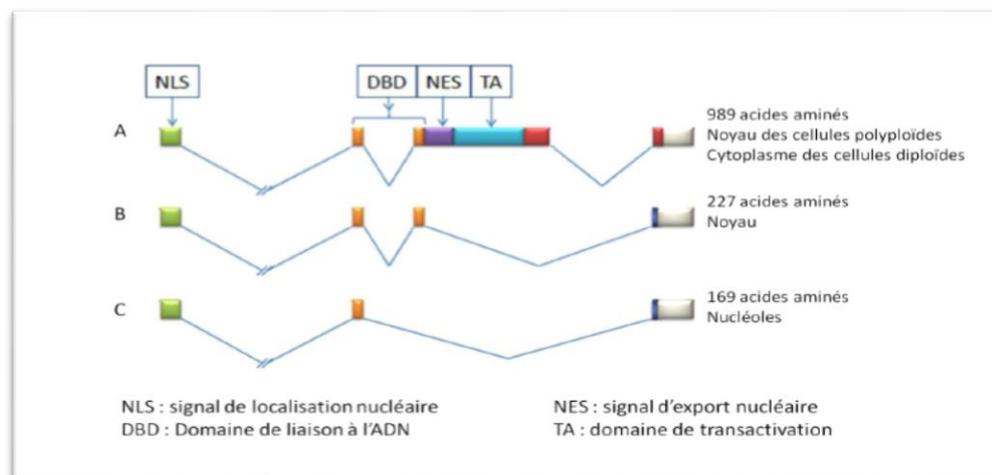
réalisée sur 24 familles a permis de confirmer la présence d'un gène de susceptibilité *STOX1*, localisé en 10q22.1, ce gène contient 5 exons alternativement épissés. Les exons 1 et 2 sont séparés par un intron de 54 Kb, et le codon de départ dans l'exon 1 est contenu dans un îlot CpG d'environ 1,5Kb (Figure3) (Van Dijk *et al*, 2005).



**Figure 3 :** Structure du gène *STOX1* (Van Dijk *et al*, 2005)

➤ **Expression protéique**

La RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*) a détecté quatre variantes d'épissage de *STOX1* dans le placenta précoce, y compris des trophoblastes extra villoeux envahissants. Les variantes codent pour 3 protéines sont générées : les isoformes A, B et C (989, 227 et 169 acides aminés respectivement) (Figure 4). L'exon 2 (portant le SNP : *Single Nucleotide Polymorphism*) est présent dans toutes ces isoformes (Rigourd *et al*, 2009).



**Figure 4 :** Les différentes isoformes de *STOX1* (Rigourd *et al*, 2009).

L'analyse de la structure secondaire prédit un domaine de liaison à l'ADN de type winged helix de 87 acides aminés. Ce type de domaine est également présent dans les facteurs de transcription de la famille FOX (*Forkhead box*), et l'alignement de ces différents domaines révèle d'ailleurs une grande similarité dans leur organisation. La présence et la position d'acides aminés contrôlant la stabilité du domaine et influençant la liaison à l'ADN sont

conservées dans les deux familles de protéines. STOX1 est donc apparenté à la famille des facteurs de transcription FOX. De plus, l'alignement avec les homologues de STOX1 dans les autres espèces montre que l'acide aminé en position 153 est assez fortement conservé (soit une Tyrosine, soit une Phénylalanine). Ainsi, cette mutation est prédite comme délétère selon les critères de conservation (Rigourd *et al*, 2009).

Des signaux de localisation (NLS) et d'export nucléaire (NES) sont également prédits dans les exons 1 et 3, respectivement (Figure 4). Ces signaux pourraient contrôler la localisation nucléaire ou cytoplasmique de STOX1, comme c'est le cas pour les protéines FOX. La transfection des isoformes (recombinantes fluorescentes) dans une lignée cellulaire de trophoblaste extravilleux (SGHPL-5 : *Saint georges hospital placental cell line-5*) a montré la localisation exclusivement nucléaire des isoformes B et C (de façon cohérente avec l'absence de signal d'export dans ces isoformes) et une localisation soit nucléaire, soit cytoplasmique de l'isoforme A. L'expression nucléaire de STOX1A semble être restreinte aux cellules polyploïdes, qui se forment spontanément dans cette lignée cellulaire (Rigourd *et al*, 2009).

#### ➤ **Mutations associées à la PE**

En 2005, Van Dijk *et al* ont identifié 5 mutations faux-sens différentes dans le gène *STOX1*. La mutation Y153H, était la plus fréquente, est responsable de la substitution d'un acide aminé Tyrosine en Histidine (Y153H). Cette modification de séquence existe également chez des femmes ayant eu des grossesses normales avec une prévalence de l'allèle C de 50%. Donc, le gène *STOX1* à effet maternel et que la perte de fonction de STOX1 dans le placenta sous-tend la PE.

Iglesias-Platas *et al* concluent que leurs données ne corroboraient pas l'hypothèse selon laquelle STOX1 jouerait un rôle dans la transmission maternelle du phénotype de la PE, soit par un mécanisme épigénétique, soit par la transmission matrilineaire de variantes polymorphes. Dans leurs cohortes, les changements d'acides aminés observés se sont comportés comme de simples polymorphismes plutôt que comme des mutations associées à une condition pathogène. Ils ont observé une fréquence élevée du génotype CC de la variation Y153H dans les grossesses non compliquées, démontrant que cet allèle ne peut être considéré comme une mutation prédisposant à la PE. Donc la PE se manifeste dans au moins 2 formes, placentaire et maternelle, qui diffèrent par l'étiologie et par le risque génétique et l'hérédité. La forme placentaire se déroule dans les familles, avec une récurrence entre les générations et l'occurrence au sein des familles. La forme maternelle est susceptible d'impliquer un gène de

susceptibilité maternelle avec un faible effet. L'incidence élevée du RCIU confirme l'origine placentaire précoce de la forme familiale (Iglesias-Platas *et al*, 2007).

Il semble également y avoir un biais de la transmission de cet allèle aux enfants (ce qui est cohérent avec une expression placentaire de l'allèle d'origine maternelle exclusivement) : dans 12 cas rapportés de grossesses prééclampsiques où l'ADN de l'enfant était disponible, la mutation a été retrouvée chez l'enfant (donc transmis par la mère), alors que dans les grossesses normales au sein de ces mêmes familles, la mutation était présente chez l'enfant mais transmise par le père dans 2 cas sur 3, ce qui suggère une pénétrance incomplète (Oudejans *et al*, 2007).

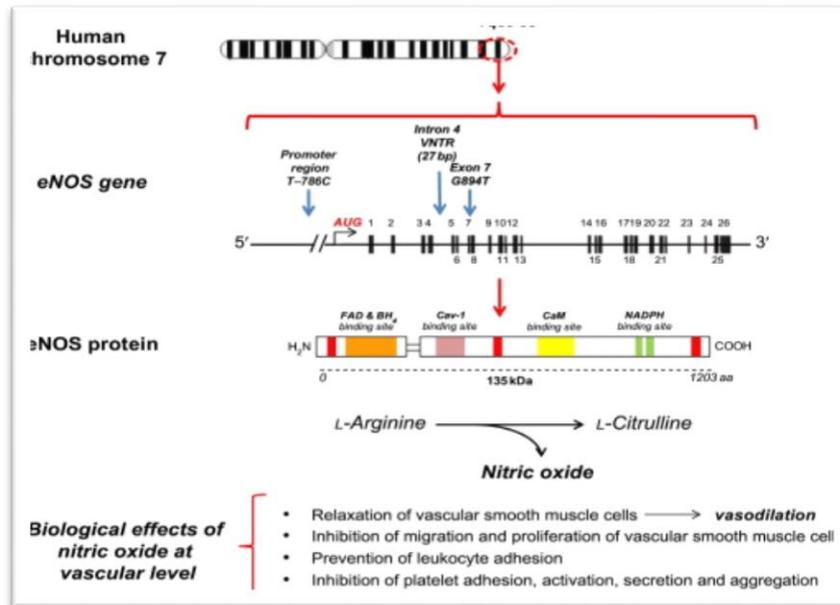
En conclusion, Daniel et son équipe ont obtenu et caractérisé un modèle de PE sévère, le seul existant montrant un phénotype hypertensif très marqué et très précoce. Ce modèle est un outil puissant pour découvrir de nouvelles voies impliquées dans la physiopathologie de la PE, pour rechercher de potentiels marqueurs diagnostiques précoces, tester des approches thérapeutiques innovantes et explorer les mécanismes responsables des conséquences à long terme de la PE (Daniel, 2013).

### **7.3.2. Gène *NOS3* ou *eNOS***

Marsden *et al* furent les premiers à cloner et déterminer l'organisation du gène codant la NO-synthase (NOS), ce gène est localisé sur le chromosome 7 en q36, il contient 26 exons et s'étend sur 21 kpb, la taille de l'ARNm est de 4052 nucléotides. Le monoxyde d'azote (NO), un puissant vasodilatateur, est synthétisé à partir de l'acide aminé L-arginine. L'enzyme NO-synthase endothéliale (eNOS ou NOS3) catalyse cette réaction d'oxydation au niveau vasculaire. deux autres enzymes NOS sont décrites : la NO-synthase inductible (iNOS ou NOS2) et neuronale (nNOS ou NOS1) (Andrews *et al*, 2002) (Annexe 6, 7).

D'un point de vue fonctionnel, le NO est impliqué directement dans l'homéostasie du tonus vasculaire et la régulation des plaquettes sanguines en plus de son rôle dans la relaxation des muscles lisses gastro-intestinaux et la réponse immunitaire. Par ailleurs, de par sa fonction vasodilatatrice cruciale, son effet sur le tonus vasculaire et le rôle clé qu'il pourrait jouer dans la dysfonction endothéliale (Imamura *et al*, 2004).

Un locus de susceptibilité à l'HTA gravidique avec ou sans protéinurie a été localisé en 7q36, lequel encode le gène *eNOS*. Un polymorphisme d'intérêt fut donc identifié au cœur de l'exon 7, est une substitution d'un nucléotide G > T en position 894, sur le gène *NOS3* menant à une permutation d'une glutamine pour une asparagine au codon 298 (Glu298Asp) du peptide eNOS (Figure 5) (Yoshimura *et al*, 2000).



**Figure 5 :** Structure de gène *NOS3* ou *eNOS* (Yoshimura *et al*, 200)

Dans la même veine, les niveaux circulants de nitrites ont été démontrés significativement abaissés chez les femmes prééclampsiques. Également, des études menées chez la rate gestante ont démontré que l'administration d'un inhibiteur de la NOS pendant la grossesse reproduisait les éléments cardinaux de la PE. Ces évidences soutiennent la place prépondérante qu'occupe l'étude d'eNOS, principal producteur d'oxyde nitrique, dans la physiopathologie de l'HTA gravidique/PE (Sakawi *et al*, 2000).

### 7.3.3. Gène *AGT*

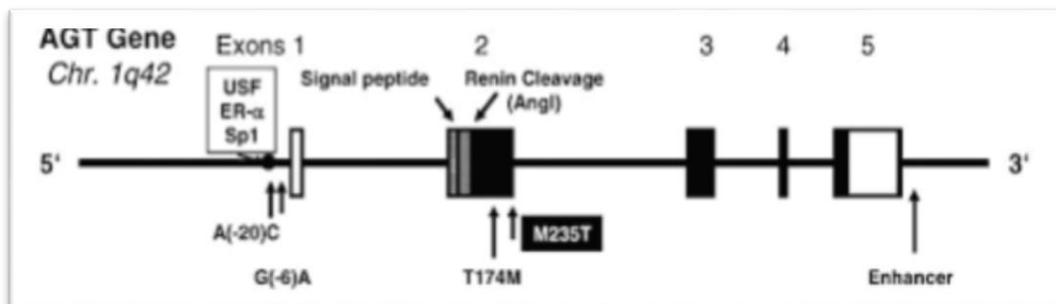
Le gène de l'angiotensinogène (*AGT*) a été le premier gène candidat et le plus scruté dans les études d'association avec l'HTA, le gène *AGT* appartient à la superfamille des gènes serpentine et est exprimé dans de nombreux tissus, notamment le foie, le cœur, le tissu adipeux, les parois des vaisseaux, le cerveau et le rein d'une taille d'environ 12 Kb, est situé sur le premier chromosome en q42 et contient 5 exons (Figure 6). Son expression est contrôlée par la région 1,2 Kb du promoteur, qui est complétée par un activateur situé directement en aval du second site de poly-adénylation à l'extrémité 3'-OH (Inoue *et al*, 2005).

Le polymorphisme *AGT* M235T consiste en une mutation G>A dans l'exon 2 du gène *AGT*, se traduisant dans la séquence peptidique par la substitution de la Méthionine par la Thréonine en position 235. La seule substitution de la Méthionine en Thréonine en position 235 n'est probablement pas un mécanisme causal d'HTA. Cette substitution est située loin du site de

clivage de la rénine, et n'affecte pas la cinétique de production de l'angiotensine I par la rénine 'in vitro'.

L'allèle T235 est en déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme situé en position -6 dans le promoteur et très fréquemment abordé, la variante T174M, un plausible candidat pour les différents haplotypes du gène *AGT*. Il est prouvé que l'allèle T235 est associé à une augmentation du taux plasmatique de l'angiotensinogène (environ 20% chez les porteurs homozygotes) et augmente la PA. Il y a au moins cinq haplotypes majeurs du gène *AGT*, associés aux variations des taux plasmatiques de l'AGT (Nakajima *et al*, 2002).

Toutefois, de nombreux polymorphismes supplémentaires ont été identifiés dans le gène *AGT*, comprenant un polymorphisme dans le promoteur à la position -20. Ce polymorphisme est également intéressant, car en fonction du génotype, différents éléments de réponse sont générés ; ce qui correspond à des phénotypes différents, y compris les variations des taux plasmatiques d'AGT, l'absence de modulation de l'HTA et l'absence de corrélation entre l'IMC et la PA (Tiago *et al*, 2002).



**Figure 6 :** Structure du gène de l'Angiotensinogène (USF : Upstream Stimulating Factor, ER-α : Récepteurs ostrogéniques) (Roskopf *et al*, 2007).

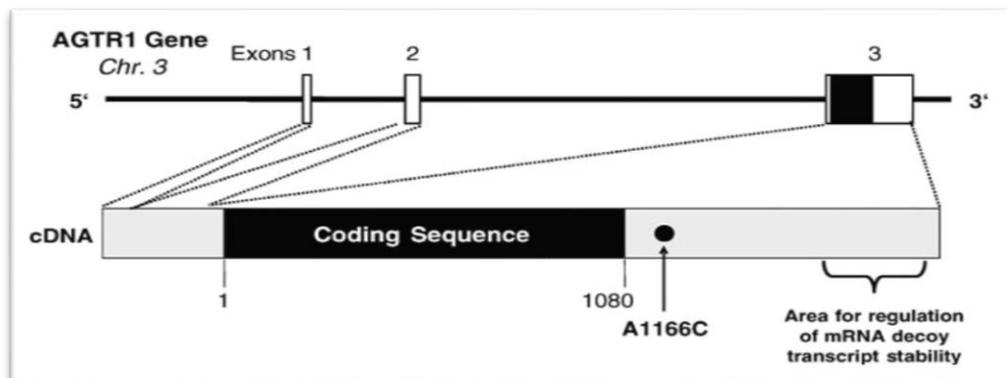
#### 7.3.4. Gène *AT1R*

Il s'agit d'un gène du récepteur de type 1 de l'angiotensine II (*AT1R*), localisé sur le chromosome 3 en q24, il est d'environ 55 Kb et comportant 5 exons (Figure 7). Le récepteur est constitué de 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G et est impliqué dans la plupart des fonctions principales de l'Ang II (angiotensine II) dans l'organisme.

Plusieurs travaux menés sur les polymorphismes du gène *AT1R* ont permis d'identifier la variante A1166C qui est confinée dans la région 3' non traduite de l'ADNc de ce récepteur (Wang *et al*, 2004).

En effet, la région 3'-UTR de l'ARNm du récepteur *AT1R* (située en aval du polymorphisme A1166C) est essentielle pour la liaison des protéines de régulation, y compris la calréticuline. Il a été démontré que la phosphorylation de la calréticuline Ang II dépendante augmente la dégradation de ces ARNm, et la suppression des séquences 3'-UTR du gène *AT1R* modifie le couplage du récepteur aux protéines G  $G_{\alpha i}$ ,  $G_{\alpha q}$ . Cependant, les mécanismes qui se produisent réellement n'ont pas été explicités. La variante 1166A serait impliquée dans la répression post-transcriptionnelle du gène *AT1R* ; ce qui n'est pas le cas pour la variante 1166C (Nickenig *et al*, 2002).

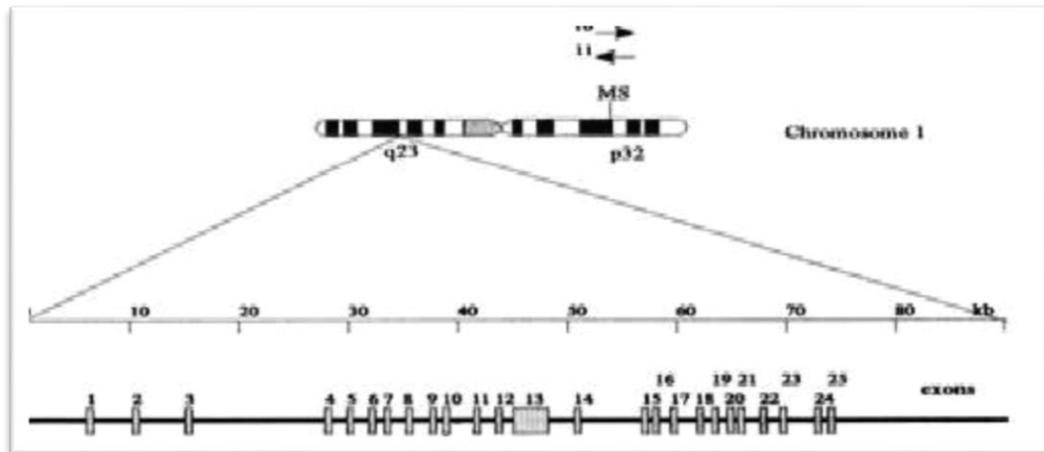
Actuellement, plus de 55 autres SNP ont été identifiées dans le gène *AT1R*, et il a été démontré que le polymorphisme A1166C est en liaison avec un autre polymorphisme dans le promoteur, -153A/G, qui induiraient ensemble une élévation de la PA. Des études cliniques ont révélé que les porteurs homozygotes de l'allèle C du polymorphisme A1166C présentent de plus faibles diminutions de la PA (2 mmHg) que les porteurs homozygotes de l'allèle 1166A (12 mmHg) lors de l'administration des inhibiteurs de l'AT1R, dans le cadre d'un régime riche en sel (Thekkumkara *et al*, 2003).



**Figure 7 :** Structure du gène *AT1R* (Roskopf *et al*, 2007)

### 7.3.5. Gène *FVL*

Le gène du *FVL* est localisé sur le chromosome 1 dans la région q23, et s'étend sur 80 Kb. Il comporte 25 exons et 24 introns avec un ARNm de 7 Kb qui code pour une protéine de 2224 acides aminés (Jadli *et al*, 2015) (Figure 8).



**Figure 8 :** Représentation schématique du gène de facteur V (Jadli *et al*, 2015).

Le FV est une glycoprotéine impliquée dans la cascade de la coagulation. Il est synthétisé au niveau des hépatocytes et des mégacaryocytes, sous forme d'un polypeptide monocaténaire de 330 KDa, il circule sous forme libre dans la circulation sanguine (Vinciguerra *et al*, 2007).

Cette glycoprotéine est organisée en plusieurs types de domaines répétés (A1-A2-B-A3-C1-C2). Le domaine B est codé par un seul exon, qui correspond à l'exon 13. Ce domaine comprend 882 acides aminés et des sites de glycosylation de FV.

Le facteur V activé (FVa) est ainsi produit après la libération du domaine B, et est formé d'une chaîne lourde de 105 KDa (A1-A2) et une chaîne légère (A3-C1-C2) qui sont reliées entre eux par des ions calciques ( $Ca^{2+}$ ): c'est une modification indispensable à l'activation du FV par la thrombine. La fixation du FVa sur les phospholipides membranaires et de liaison avec le facteur X activé (FXa) requièrent le domaine C2 de la chaîne légère, ainsi que le domaine A3 qui comporte également un site de fixation pour la protéine C activée (PCa) (Moussalem *et al*, 2001). Il s'agit d'une mutation ponctuelle de type substitution G > A (mutation faux-sens) au niveau de nucléotide 1691 du gène de FV. En conséquence sur la protéine, l'Arginine (R) en position 506 est remplacée par une Glutamine (Q). Cette mutation est située au niveau de site de clivage du FV par la PCa. A l'état physiologique la PCa dégrade les FVa et VIIIa ce qui limite la génération de thrombine (protéine procoagulante). L'état prothrombotique est supposé être dû à l'incapacité de la PCa à inactiver le FV muté conduisant à une résistance à la PCa. La déficience en FVL est une maladie génétique de transmission autosomique récessive et elle reste la première cause génétique de Thrombophilie (Moussalem *et al*, 2001).

La conférence de consensus de 2001 du collège américain de génétique clinique recommande la recherche de la mutation dans les cas ci-dessous :

- maladie thrombo-embolique pendant la grossesse, le PP ;
- perte fœtale inexplicée du deuxième ou troisième trimestre ;
- grossesse compliquée de PE, d'HRP et de RCIU ;

La recherche de la mutation par substitution de l'adénine par la guanine au niveau du nucléotide 1691 du gène F5 est positif dans 100% des cas (Gohil *et al*, 2009).

Une revue de la littérature incluant 25 études publiées de 1995 à 2002 trouve que le risque de PE est significativement associé au *FVL*, cependant, une grande hétérogénéité dans les études sur le *FVL* où PE modérées et sévères ont été confirmées que la mutation du *FVL* est associée à une augmentation significative du risque de PE, et la thrombophilie constitutionnelle n'apparaît pas un facteur de risque de PE. En revanche, elle majore le risque de PE sévère et précoce (Lin, 2005).

#### **7.4. Perspectives concernant la génétique de l'HTA de grossesse**

Les études menées ayant pour but de déterminer des marqueurs génétiques de la PE et l'HTA gravidique se sont concentrées sur le génotype maternel. Or le placenta est centrale dans cette pathologie, et il serait sans doute plus approprié d'utiliser l'ADN génomique du placenta ou de l'enfant, afin d'éviter une dilution des données informatives.

Ces approches sont principalement réalisées dans une optique diagnostique, d'où l'intérêt d'avoir des marqueurs maternels, mais l'étude du génome fœtal pourrait également servir au diagnostic d'un risque pour le couple : les marqueurs trouvés pourraient être cherchés chez la mère et chez le père, ou dans un futur proche à partir de l'ADN fœtal circulant, il est donc essentiel d'intégrer les marqueurs génétiques de l'enfant pour les futures études d'association/liaison (Tsui et Lo, 2012).



# Materiels et Méthodes

## **1. Participants et méthodes**

### **1.1. Type d'étude**

Notre étude est transversale, elle concerne une série de 51 observations de cas d'HTA gravidique colligés au niveau de l'unité des GHR (grossesse à haut risque) du service de gynéco- obstétrique, CHU Ibn Badis, Constantine, et durant une période de deux mois, allant du 5 Mars au 3 Mai 2018, pendant laquelle nous avons enregistré 390 cas d'HTA parmi les 865 accouchements.

#### **1.1.1. Population cible**

Nous avons inclus dans cet échantillon les femmes enceintes chez qui la PAS était supérieure ou égale à 140mm-Hg et/ou la PAD supérieure ou égale à 90mm-Hg, avec ou sans protéinurie, et celles qui présentent au moment de leur admission une complication en rapport avec l'HTA.

Nous avons adopté les critères de définition du collège nationale des gynécologues et obstétriciens français et la haute autorité de santé (HAS), publiés en 2013, pour définir la PE (TA  $\geq$ 140/90 mm-Hg + protéinurie supérieure ou égale à 500 mg/24h ou supérieure ou égale à 2 croix au labstix) et ses critères de sévérités qui sont :

- les signes de gravité cliniques : une TA sévère supérieure ou égale à 160/110 mm-Hg, une douleur épigastrique, des nausées, des vomissements, des céphalées persistantes, hyper réflectivité ostéo- tendineuse, et des troubles visuels.
- les signes de gravités paracliniques : une protéinurie supérieure à 1000 mg/l, créatinémie supérieure à 100 $\mu$ mol, oligurie avec diurèse inférieure à 20ml/l, hémolyse, ASAT supérieures à trois fois la normale, thrombopénie avec taux des plaquettes inférieur à 100 000 éléments/mm<sup>3</sup>.

#### **1.1.2. Variables étudiées**

Pour chaque parturiente une fiche d'exploitation a été établie. Nous avons utilisé pour remplir ces fiches :

- les dossiers d'hospitalisation.
- les registres de la salle d'accouchement
- les registres de la réanimation de la maternité.
- les comptes rendus des blocs opératoires.

La technique de la collecte des données a été réalisée par l'interrogatoire direct des patientes et l'examen physique.

Chaque fiche comportait les données suivantes (voir annexe 8):

- identité de la malade
- antécédents obstétricaux, médicaux et obstétricaux.
- âge de la grossesse actuelle et le caractère suivi ou non de cette grossesse.
- données de l'examen à l'admission : tension artérielle : systolique et diastolique.
- œdèmes, ROT, le poids et la taille.
- recherche de la protéinurie (au labstix).
- bilan paraclinique : biologique et radiologique
- état du nouveau né à la naissance
- évolution et complications : maternelles et fœtales.

Ces données, ayant été recueillies parfois partiellement, car certains dossiers étaient incomplets. Nous avons des cas pour qui manquent les paramètres biologiques suivants :

- protéinurie : 6 cas.
- protéinurie de 24 h : 05cas.
- NFS : 08 cas.
- glycémie : 14 cas.
- bilan hépatique : 15cas.

## **2. Saisie et analyse des données**

Le traitement et l'analyse ont été effectués sur Microsoft office Excel 2007 et à l'aide du logiciel Epi info version 6.0. Des tableaux de fréquence, des diagrammes en barre et en secteur ont été produits.

Dans ce travail, différentes méthodes, ainsi que différents test ont été utilisés afin de déterminer l'existence ou l'absence d'une association significative entre plusieurs facteurs (l'âge, l'obésité, ATCD familiaux, parité, etc.) et l'HTA de grossesse.

L'étude statistique est basée sur l'OR (Odds Ratio) et la *p-value* dans le but de déterminer s'il existe une association entre le facteur génétique (ATCD familiaux) et les facteurs de risque d'HTA chez la femme enceinte.

## 2.1. Moyenne et écart type

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne  $\pm$  l'écart type, suivant les formules ci-dessous :

$$\bar{X} = \sum ni xi / N - 1$$

Sachant que :

$\bar{X}$  : moyenne

xi : variable

ni: effectif

N : effectif total

$$V = \sum (xi - \bar{X})^2 / N - 1 ; \sigma = \sqrt{V}$$

Sachant que :

V : variance

Ó : écart type

## 2.2. Odds ratio

Pour calculer l'OR nous avons établi le tableau de contingence suivant :

**Tableau 3:** Tableau de contingence.

	Présence de facteur de risque	Absence de facteur de risque	Total
Avec ATCD	A	b	a+b
Sans ATCD	C	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Afin de mesurer l'association entre un facteur et une pathologie, l'OR est calculé comme suit :

$$\mathbf{OR = a \times d / b \times c}$$

Si:

**OR = 1:** pas d'association entre l'exposition et la maladie.

**OR < 1:** association négative.

**OR > 1:** association positive.

### **2.3. *p-value***

L'OR est suivi par le calcul de la *p-value*. Cette dernière, nécessite la détermination d'un intervalle de confiance (IC) indiquant le degré de certitude des résultats d'une recherche ; cet intervalle fournit une fourchette de valeurs, situées de part et d'autre de l'estimation, où l'on peut être sûr à 95% de trouver la valeur réelle.

Le choix de la *p-value*, ou la probabilité d'être dans l'erreur est donc de 0.05 (risque  $\alpha$ ). Si la valeur de *p-value* calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative pour apparemment arbitraire est nécessaire pour l'homogénéité de la présentation des résultats.

## **3. Difficultés de l'étude**

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

- la difficulté de recruter toutes les patientes, car il s'agit des cas d'urgence où la femme passe directement à la salle d'accouchement ou au bloc pour une césarienne. Donc le nombre de patientes recrutées dans notre étude ne présente pas le nombre réel de cas d'HTA qui sont hospitalisées au niveau du service du gynéco-obstétrique pendant la période de la réalisation de cette étude.
- un suivi insuffisant des gestantes, notamment au cours des consultations prénatales.
- le manque d'informations contenues dans les dossiers, en particulier les antécédents et l'évolution des patientes, surtout dans les cas urgents.
- l'absence d'un bon nombre d'examen complémentaires demandés pour la surveillance des patientes.

## **4. Définitions opératoires**

- **Anté partum** : avant le début du travail d'accouchement
- **Facteurs de risques** : « toute caractéristique ou toute circonstance déterminante, attaché à une personne ou à un groupe de personnes, et dont on sait, qu'elle est associée à un risque anormal d'existence ou d'évolution d'un processus ou d'une exposition spéciale à un tel processus »
- **Gestité** : nombre de grossesses

- **Hypertension légère** : TAS <150 mm Hg et TAD comprise entre 90 et 95 mm Hg.
- **Hypertension modérée** : TAS comprise entre 150 mais <160 mm Hg et TAD comprise entre 100 et 105 mm Hg.
- **Hypertension sévère** : TA  $\geq$ 160/110 mm Hg.
- **Métrorragie** : désigne toute hémorragie (perte de sang) d'origine utérine plus ou moins importante survenant en dehors de la période des règles chez la femme. chez la femme enceinte, une métrorragie peut être le signe d'une fausse-couche, d'une grossesse extra-utérine ou, vers la fin de la grossesse, de deux pathologies graves : l'hématome rétro-placentaire ou le placenta praevia.
- **Morbidité maternelle** : elle se définit comme toute pathologie, chez une femme enceinte (Quelles que soient la localisation et la durée de la grossesse) ou accouchée depuis moins de 42 jours, due à une cause liée à la grossesse ou aggravée par elle ou sa prise en charge, mais sans lien avec une cause accidentelle ou fortuite.
- **Mortalité maternelle** : selon l'OMS elle se définit par le décès d'une femme survenu au cours de la grossesse ou dans un délai de 42 jours après sa terminaison, quelle qu'en soit la durée ou la localisation, pour une cause quelconque déterminée ou aggravée par la grossesse ou les soins qu'elle a motivés, mais ni accidentelle, ni fortuite (Prual, 2000; Bouvier-Colle, 2001).
- **Mortalité néonatale** : elle se définit par le décès du nouveau né de sa naissance au 28<sup>eme</sup> jour de vie.
- **Mortalité néonatale précoce** : elle se définit par le décès du nouveau né de sa naissance au 6e jour de vie.
- **Mortalité périnatale** : elle regroupe la MFIU et la mort néonatale précoce.
- **Parité** : nombre d'accouchement
- **Per partum** : pendant le travail d'accouchement
- **Postpartum** : période allant de l'accouchement au retour des couches

- **Pression artérielle** : elle est la force motrice qui fait circuler le sang à travers tous les organes. Elle est calculée à partir du débit cardiaque et de la résistance périphérique.
- **Pronostic materno-fœtal** : issue de la grossesse pour la mère et le fœtus en terme de mortalité et de morbidité
- **ROT vif** : réflexe Ostéo-Tendineux (ROT), est une réaction involontaire normale de contraction musculaire déterminé par la percussion de certains os ou tendons, Un réflexe vif, réaction exagérée provoquant plusieurs mouvements peut correspondre à un syndrome pyramidal ou simplement à une patiente stressée, tendu.



# Résultats

## 1. Fréquence

### 1.1. Fréquence de l'HTA de grossesse

Sur un nombre total de 865 d'accouchements, au cours des deux mois de 5 Mars à 3 Mai, nous avons recueilli 390 cas d'HTA gravidique, soit une fréquence de 45,08 %.

Dans notre étude, parmi les 390 cas d'HTA, nous avons inclus 51 patientes qui ont été hospitalisées au niveau de l'unité de GHR, soit une fréquence de 13,07%.

### 1.2. Fréquence de la PE

Sur l'ensemble total des parturientes ayant bénéficié d'un examen au labstix\* et ou une protéinurie de 24h, 27 patientes ont rempli les critères du collège nationale des gynécologues et obstétriciens français et la Haute Autorité de Santé (HAS), pour la définition de la PE (protéinurie  $\geq 0,5g$  sur les urines de 24h et/ou  $\geq 2$ croix au labstix\*).

La fréquence de la PE dans notre série est alors de 52,94% de l'ensemble total de notre échantillon.

La proportion des formes sévères de la PE est de 44,45% de l'ensemble des prééclampsiques (parturientes) soit 23,52% de l'ensemble total des cas d'HTA inclus dans notre étude.

## 2. Profil clinique

### 2.1. Age maternel

L'âge de l'ensemble de nos parturientes varie entre 22 et 46 ans avec un âge moyen de  $33,74 \pm 6,62$  (Tableau 4).

**Tableau 4:** Répartition des cas selon l'âge maternel.

Tranche d'âge	Effectif (n)	Fréquence (%)
20-25	06	11,76
26-30	13	25,49
31-35	13	25,49
36-40	10	19,6
41-46	09	17,64
Total	51	100

Dans notre série d'étude, les patientes âgées entre 26 et 35 ans semblent être les plus exposées à développer une HTA avec un taux de fréquence de 25,49%. Par contre les patientes âgées entre 20 et 25 ans semblent être les moins exposées avec une fréquence de 11,76% de l'ensemble total des parturientes.

Parmi les 51 femmes admises dans le service au cours de cette étude, nous avons enregistré les quatre types d'HTA. L'étude de l'HTA selon les tranches d'âge maternel est représentée dans le tableau 5.

**Tableau 5:** Répartition du type d'HTA selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge	Chronique	Gravidique	PE	PE surajoutée	Total
20-25	-	02 (3,92%)	03 (5,88%)	-	05
26-30	-	04 (7,84%)	07 (13,72%)	03 (5,88%)	14
31-35	-	08 (15,68%)	04 (7,84%)	01 (1,96%)	13
36-40	-	05 (9,80%)	05 (9,80%)	-	10
41-46	01 (1,96%)	01 (1,96%)	07 (13,72%)	-	09
Total	01 (1,96%)	20 (39,21%)	26 (51%)	04 (7,84%)	51

## 2.2. Répartition géographique de nos patientes

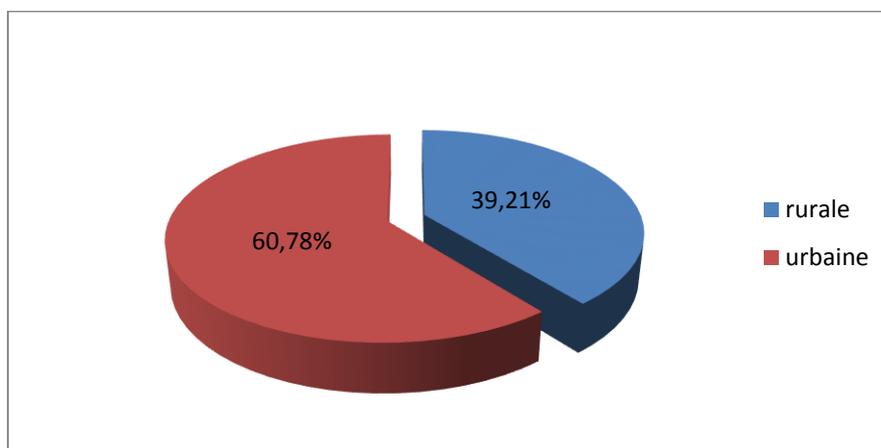
Les patientes qui ont été incluses dans cette étude proviennent de quatre régions géographiques différentes (Centre, Est, littoral méditerranéen, Sud) et de 09 villes de l'Algérie (Tableau 6).

**Tableau 6:** Répartition des patients selon la localisation géographique/provenance.

Ville	Nombre de patients
Constantine	20
Mila	17
Jijel	05
Skikda	03
Biskra	03
Tébessa	01
Oued souf	01
Sétif	01
Alger	01

La plupart des femmes sont originaires de la ville de Constantine, tandis que d'autres peuvent être référées des autres villes.

Le dépouillement des dossiers nous a permis de considérer que la majorité des patientes sont d'origine urbaine soit 60,78% (31 cas) et que 39,21% sont d'origine rurale (20 cas).



**Figure 9:** Répartition des patientes en fonction de l'origine.

### 2.3. Motif de consultation

L'étude du motif de consultation a montré que 60,78% des parturientes ont consulté pour accoucher, 27,45% pour une élévation des chiffres tensionnels, 7,84% venaient pour

réclamer une disparition de l'activité fœtale, et 3,92% consultaient (ou étaient référées) pour des crises convulsives (Tableau 7).

**Tableau 7:** Répartition des patientes selon le motif de consultation.

Motif de consultation	Effectif (n)	Fréquence (%)
Hypertension	14	27,45
Crise d'éclampsie	02	3,92
Accouchement	31	60,78
Disparition des MAF	04	7,84
Total	51	100

## 2.4. Antécédents personnels

Il est certain que l'HTA gravidique n'atteint pas n'importe quelle femme, même jeune et primipare. La recherche d'un facteur de risque vasculaire personnel ou familial s'avère important à étudier. Ainsi, presque la majorité de nos patientes étaient avec ATCD.

### 2.4.1. ATCD médicochirurgicaux

Nous avons cherché la présence des ATCD médicaux chez toutes les patientes recrutées dans notre étude. L'HTA est considérée comme la première et la plus fréquente avec une fréquence de 82,35%, alors que 15,68% des cas sans ATCD personnel. Les maladies cardiopathiques et néphropathiques ne sont pas retrouvées chez aucune des patientes (Tableau 8).

**Tableau 8:** Répartition des patientes selon les antécédents médicaux.

ATCD	Nombre de cas	Fréquence (%)
HTA	42	82,35
Diabète	19	37,25
Sans antécédents	08	15,68
Néphropathie	00	00
Cardiopathie	00	00

### 2.4.2. Antécédents obstétricaux

Pour l'ensemble de nos patientes, nous avons relevé l'existence d'ATCD obstétricaux chez 33 parturientes soit une fréquence de 64,70%. L'ATCD de parité semblent presque la moitié rencontré chez nos patientes avec un taux de 49,01% (Tableau 8).

**Tableau 9:** Répartition des patientes en fonction des antécédents obstétricaux.

ATCD	Effectifs (n)	Fréquence (%)
Parité	25	49,01
Fausse couches	20	39,21
MFIU	02	3,92
Césarienne	13	25,49
Mort néonatale	02	3,92
Eclampsie	02	3,92
Diabète gestationnel	01	1,96
Sans antécédents	08	15,68

### 2.5. Signes cliniques

Elles définissent la maladie par leur association avec un tableau clinique plus ou moins complet

comportant : HTA, œdèmes et protéinurie.

Chez toutes nos patientes, nous avons relevé les chiffres de le TA, tandis que la recherche de la protéinurie (bandelettes réactives : labstix\*) n'a pas été mentionnée sur toutes les observations.

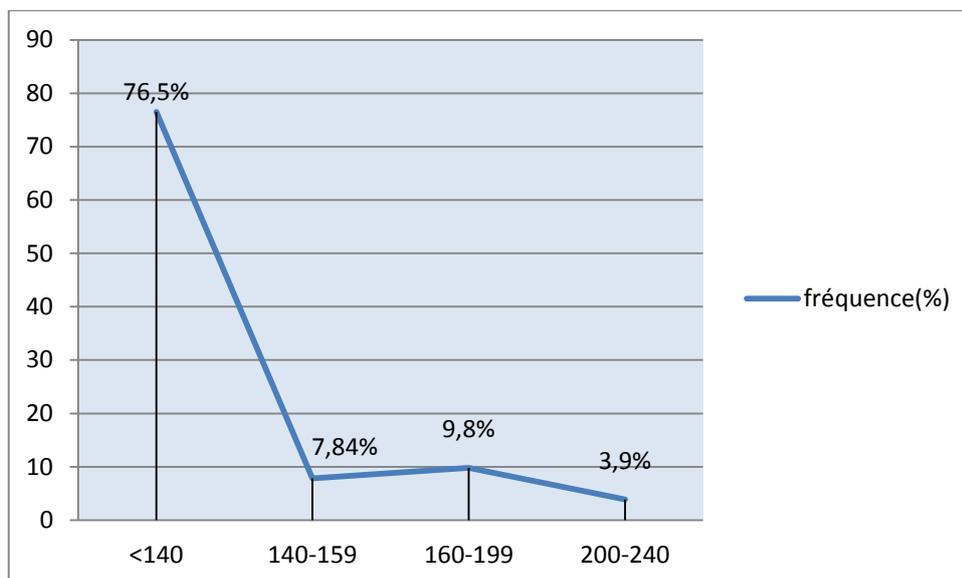
#### 2.5.1. Tension artérielle

La PA de nos patientes varie entre 100 et 220 mmHg pour la PAS et entre 40 et 120 mmHg pour la PAD. Cette pression a été mesurée à l'admission des parturientes puis après 15 à 30 min de repos.

##### ✓ Pression artérielle systolique

Nous remarquons d'après la figure 10 que la majorité de nos patientes ont présenté à leur admission une PAS <140 mmHg soit 79,5%.

La fréquence de l'HTA sévère (PAS supérieure ou égale à 160 mmHg) était de 13,7% dans notre série.



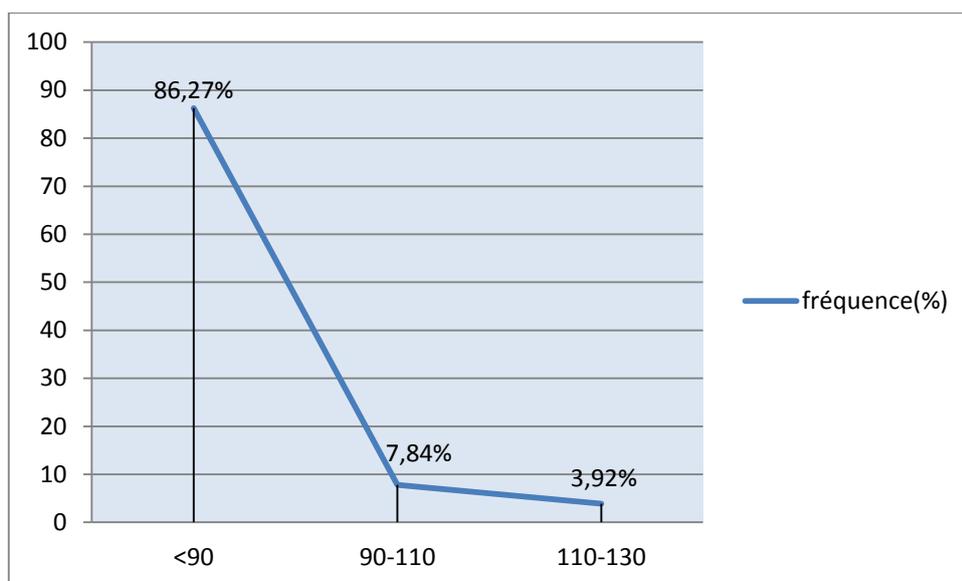
**Figure 10:** Répartition des patientes selon les chiffres tensionnels systoliques

La moyenne des chiffres tensionnels systoliques était de 160 mmHg pour l'ensemble des patientes de notre échantillon.

➤ **Pression artérielle diastolique**

L'étude de la PAD chez nos patientes nous a permis de relever que :

- La majorité de nos parturientes avaient une PAD inférieure à 90 mmHg (86,27%);
- La fréquence de l'HTA sévère ( $PAD \geq 110$  mmHg) était de (3,92%) (Figure11).



**Figure 11:** Répartition des patientes selon les fonctions des chiffres tensionnels diastoliques.

La moyenne de la PAD chez les patientes de notre série était de 80 mm Hg.

### 2.5.2. Œdèmes

Selon l'examen clinique qui a été réalisé par le médecin gynécologue au niveau du service, nous avons remarqué la présence des œdèmes chez 41,17% de nos parturientes, alors que les œdèmes, que ce soit œdèmes au niveau des membres inférieures (OMI) ou au niveau du visage, étaient manquants dans 58,82% des cas.

**Tableau 10:** Répartition des patientes selon les œdèmes.

Œdèmes	Effectifs (n)	Fréquence (%)
Sans œdèmes	30	58,82
OMI + visage	21	41,17
Total	51	100

### 2.5.3. Protéinurie

Bien que le dépistage de la protéinurie doit se faire chez toute femme enceinte à l'aide de bandelettes réactives (Labstix\*), nous avons 6 patientes qui n'ont pas bénéficié de cet examen. Les résultats notés en croix sont rapportés sur le tableau suivant:

**Tableau 11:** Répartition des patientes en fonction de la protéinurie.

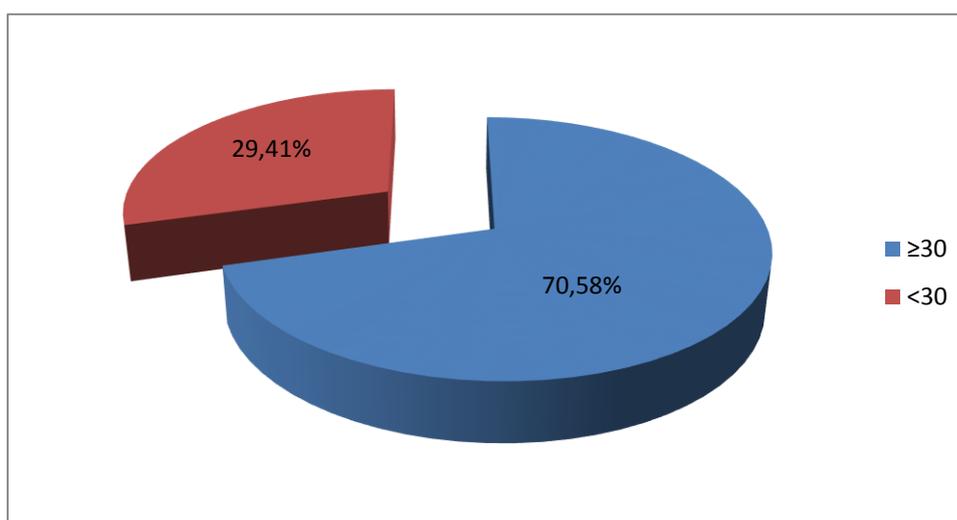
La protéinurie en croix	Effectifs (n)	Fréquence (%)
0	09	17,64
+	12	23,52
++	08	15,68
+++	13	25,49
++++	03	5,88
Non précisée	06	11,76
Total	51	100

Nous relevons du tableau ci-dessus que :

- La recherche de la protéinurie a été négative dans 17,64% des cas ;
- 39,2% de nos patientes ont présenté une protéinurie modérée à 1 ou 2 croix ;
- 31,37% de nos patientes ont présenté une protéinurie massive à 3 croix et plus.

#### 2.5.4. Poids maternel

Dans notre étude, nous avons pris le poids de chaque patiente qui varie entre 57Kg et 110Kg avec une moyenne de  $32,31 \pm 4,55$ . Parmi ces parturientes, 36 patientes ont présenté un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à  $30 \text{ Kg/m}^2$  soit 70,58% alors que 15 patientes avaient un IMC entre 22 et  $30 \text{ Kg/m}^2$  soit 29,41%.



**Figure 12:** Répartition des patientes en fonction d'IMC

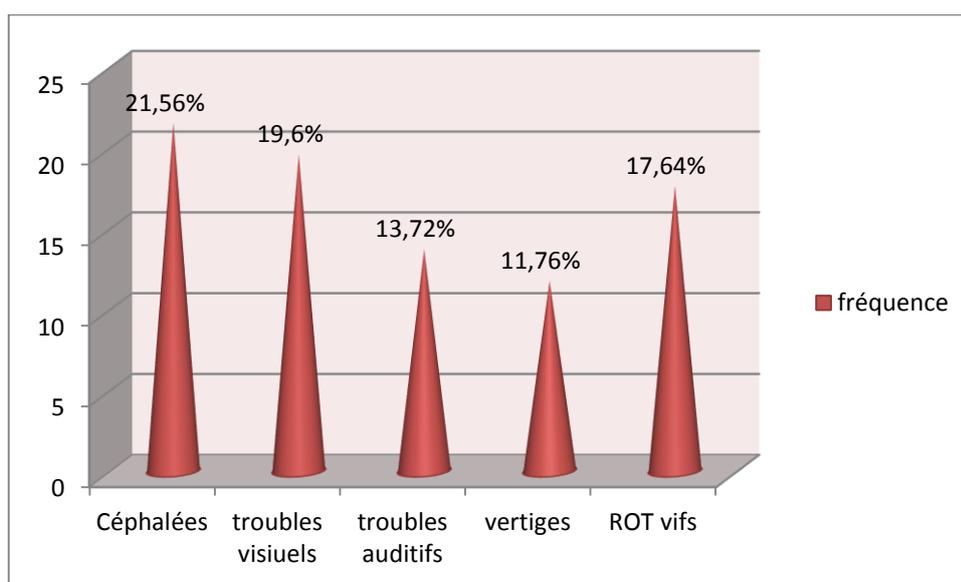
### 2.5.5. Signes cliniques de gravité

#### ➤ Signes neurosensoriels

Nous avons inclus dans cette étude : les céphalées, les vertiges, les troubles visuels, les troubles auditifs et les ROT.

L'étude de ces différents signes nous a permis de constater que :

- 25,49% de nos parturientes présentaient des signes neurosensoriels à leur admission;
- les céphalées étaient les plus fréquemment retrouvées (21,56%) suivies des troubles visuels (19,60%);
- les ROT vifs étaient chez 09 patientes soit 17,64%;
- les troubles auditifs étaient chez 07 patientes soit 13,72%;
- les vertiges étaient chez 6 patientes soit 11,76%.



**Figure 13:** Répartition des patientes selon les signes neurosensoriels.

#### ➤ Signes digestifs

Nous avons considéré comme signes digestifs les nausées, les vomissements et la barre épigastrique. Ces signes étaient présents chez 12 patientes soit 23,52%.

#### ➤ Métrorragies

Elles étaient absentes dans notre étude.

### 3. Profil obstétrical

#### 3.1. Suivi de la grossesse

La totalité des parturientes étaient suivies en ambulatoire sur le plan obstétrical où le médecin gynécologue demande un bilan standard (glycémie, Urée, Créat et NFS+Plq).

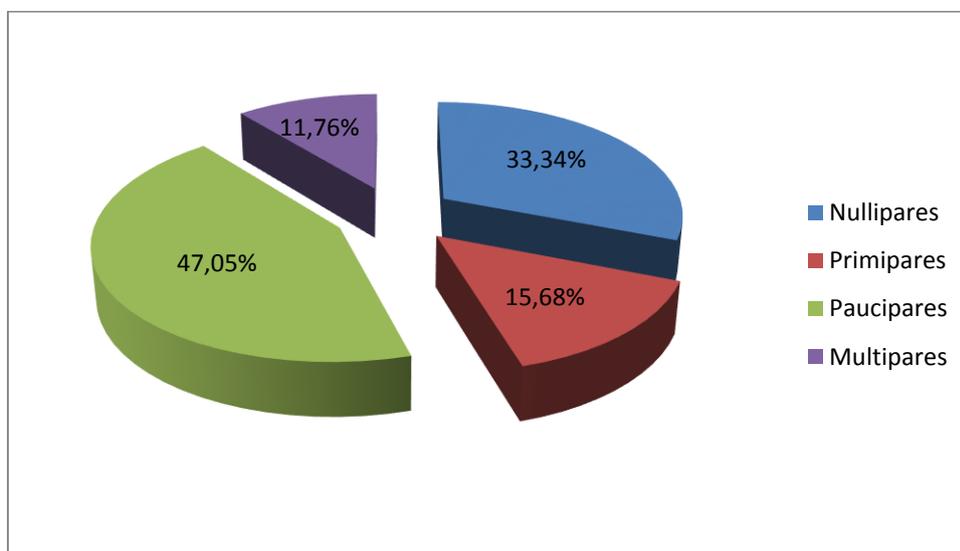
#### 3.2. Parité

Nous avons classé les patientes selon la parité en quatre groupes :

- nullipares : 0 d'accouchements;
- primipares : 1 accouchement;
- paucipares : 2 ou 3 accouchements;
- multipares : 4 accouchements ou plus.

L'étude de ce paramètre nous a permis de relever les données suivantes:

- l'HTA gravidique atteint les nullipares dans 33,34% des cas (17 patientes), primipares 15,68% (8 patientes), et les paucipares dans 47,05% des cas (24 patientes).
- les multipares semblent être moins exposées à développer une HTA gravidique 11,76% (6 patientes).



**Figure 14:** Répartition des patientes selon la parité.

### 3.3. Bruits cardiaques fœtaux

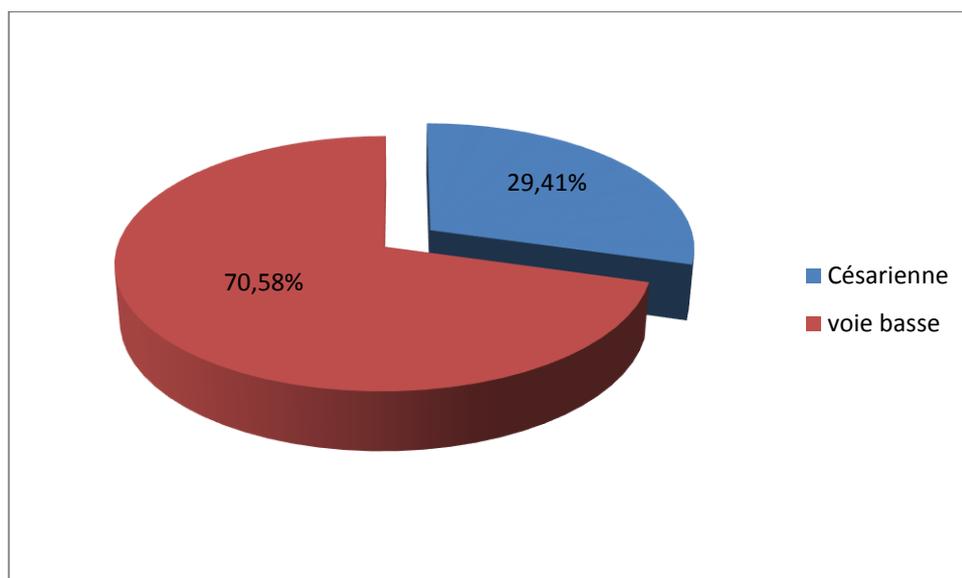
A l'aide d'un échographe, l'examen des BCF a été réalisé par le médecin gynécologue au niveau du service du gynéco-obstétrique, CHU de Constantine. Les résultats étaient négatifs chez 02 cas et positif chez 49 patientes (Tableau 12).

**Tableau 12:** Répartition des patientes selon les résultats de l'examen des BCF.

BCF	Effectifs (n)	Fréquence (%)
Positifs	49	96,07
Négatifs	02	3,92
Total	51	100

### 3.4. Modalités d'accouchement

D'après notre échantillon d'étude, 70,58% ont accouché par voie basse alors que la césarienne n'a été pratiquée que dans 29,41% des cas.



**Figure 15:** Répartition des patientes selon la voie d'accouchement.

#### ➤ Travail

Le déclenchement artificiel du travail a été nécessaire chez 41 parturientes soit 80,39% de l'ensemble de nos toxémiques accouchées, alors que le reste des patientes à savoir 10 (19,60 %) étaient entrées spontanément en travail.

Les indications du déclenchement étaient comme suit :

- 26 patientes pour HTA gravidique ;
- 08 patientes pour Rupture prématurée des membranes (RPMI) ;
- 02 patientes pour MFIU ;
- 02 patientes pour HELLP syndrome ;
- 02 patientes pour éclampsie ;
- 01 patiente pour diabète.

➤ **Voie basse**

L'accouchement spontané a été observé dans la majorité des cas 96,07% (49 cas), contre 3,92% (2 patientes qui ont nécessité une extraction instrumentale (forceps ou ventouse).

➤ **Césarienne**

La césarienne a été indiquée chez 15 parturientes soit 29,41% de l'ensemble de nos patientes accouchées. La suspicion de SF aigue ou chronique a constitué la première indication de la voie haute chez nos parturientes (33.33%) suivie de l'utérus cicatriciel (20%). L'échec de déclenchement et le HELLP syndrome ont été responsables de 13.33% des indications de la césarienne.

**Tableau 13:** Répartition des patientes selon les indications de la césarienne.

<b>Indication</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Fréquence (%)</b>
Suspicion de SF	7	46,66
Echec de déclenchement	2	13,33
Dystocie	1	6.66
Utérus cicatriciel	3	20
HELLP syndrome	2	13,33
Total	15	100

## 4. Données paracliniques

### 4.1. Examens biologiques

La majorité de nos patientes ont été admises à la maternité à terme, les explorations paracliniques n'ont pas pu être pratiquées dans tous les cas; néanmoins, certaines parturientes ont pu bénéficier d'un certain nombre d'examens dont voici les résultats.

#### 4.1.1. Protéinurie de 24h

Le dosage de la protéinurie sur la diurèse des 24h est utile chez toute patiente enceinte ayant une HTA. Dans notre échantillon, ce dosage a été pratiqué chez 46 parturiente soit 90,19%. Les résultats sont représentés dans le tableau 14.

**Tableau 14:** Répartition des patientes selon la protéinurie de 24h.

Protéinurie en g/24h	Effectifs (n)	Fréquence (%)
<0,5	19	37,25
Ente 0,5 et 1	15	29,41
Supérieur à 1	12	23,52
Non précisé	05	9,80
Total	51	100

Nous avons constaté d'après le tableau ci-dessus que la protéinurie était négative (inférieure à 0,5 g/24h) chez 37,25% des parturientes, et positifs (supérieure à 0,5 g/24h) chez 27 patientes soit 52,94%.

#### 4.1.2. Bilan rénal

Un bilan rénal perturbé traduit une fonction rénale altérée et donc l'installation chez les patientes d'une insuffisance rénale aigue nécessitant parfois des séances de dialyse. Une seule patiente a bénéficié de ce bilan qui s'est révélé perturbé (créatinémie  $\geq 13\text{mg/l}$  et urée  $\geq 0,5\text{g/l}$ ) soit une fréquence de 1,96 % de l'ensemble de nos patientes.

### 4.1.3 Bilan hépatique

L'étude du bilan hépatique est basée essentiellement sur le dosage des transaminases (ALAT, ASAT). Le bilan a été réalisé chez 36 parturientes soit 70,58% de l'ensemble de nos patientes. Le taux des transaminases est inférieur à 49 U/l chez toutes parturientes.

### 4.1.4. Numération formule sanguine complète (NFS)

Ce bilan a été réalisé chez 43 patientes soit 84,31%. Il a montré :

- 14 cas d'anémie (Hb inférieure à 11g/dl) soit 27,45% de l'ensemble des parturientes qui ont bénéficié de cet examen;
- Une thrombopénie (plq  $\leq 100.000$  éléments/mm<sup>3</sup>) chez 12 parturientes soit 23,52%;
- Une hémococoncentration (HT  $\geq 40\%$ ) chez 06 parturientes soit 11,76%.

**Tableau 15:** Répartition des patientes selon l'hématocrite.

Hématocrite en %	Effectifs (n)	Fréquence (%)
<25	03	5,88
Entre 25 - 40	35	68,62
Entre 41 – 45	03	5,88
>45	02	3,92
Non précisé	08	15,68
Total	51	100

## 4.2. Enregistrement du rythme cardiaque fœtal

51 parturientes ont bénéficié de cet examen, dont 49 étaient normaux, alors que le RCF était négatif chez 2 patientes.

## 6. Complications

### 6.1. Complications maternelles

Lorsqu'elle est méconnue ou négligée, l'HTA gravidique aboutit à de graves complications. Nous avons enregistré dans notre étude 04 cas de parturientes qui ont présenté au moins une complication, soit 07,84%. L'analyse de ces complications nous a révélé que :

- l'éclampsie a été notée chez 02 cas, l'une avec HSCF qui est décédé juste après l'accouchement.
- le HELLP syndrome a été noté chez 02 patientes soit 3,92%.

## 6.2. Complications fœtales

Parmi nos 51 naissances, 47 nouveaux nés avaient une évolution favorable, soit 92,15% et 4 cas avaient présentés des complications (7,84%) répartis comme suit, MFIU pour deux cas et prématurité pour les deux autres cas.

## 7. Prédisposition familiale

Parmi les 51 patientes, seulement 29,41% (15 cas) sans ATCD familiaux. Nous avons observé que la plupart des patientes ayant un ou plus d'ATCD d'HTA (70,58), suivie du diabète (39,21), et les maladies cardiaque (7,84), la PE (5,88), et un seul cas a un ATCD de néphropathie chronique (Tableau 16).

**Tableau 16:** Répartition des patientes en fonction des antécédents familiaux.

ATCD	Effectifs (n)	Fréquence (%)
HTA gravidique : Sœur	12	23,52
HTA gravidique : Mère	24	47,05
PE : Sœur	03	5,88
PE : Mère	00	00
Diabète	20	39,21
Cardiopathie	04	7,84
Néphropathie chronique	01	1,96

Pour étudier le rôle de la génétique dans l'apparition de l'HTA chez la femme enceinte, nous avons considéré la présence des ATCD familiaux comme un facteur génétique. Dans ce cas, nous avons utilisé le logiciel Epi info pour calculer le p-value et l'OR qui sont indispensables pour conclure si il' y a une association significative entre le facteur génétique et les différents types d'HTA d'une part et les facteurs de risque d'autre part.

## 7.1. Corrélation entre les antécédents familiaux et le type d'HTA

Dans notre étude, 3 types d'HTA sont observés chez les patientes ayant un ATCD familiale du 1<sup>er</sup> ou du 2<sup>ème</sup> degré. La seule patiente qui souffre d'HTA chronique ne possède pas des ATCD familiaux avec une HTA gravidique ou PE.

Les calculs statistiques montrent qu'il n'y a pas une association significative entre le facteur génétique (ATCD familiaux) et l'attente d'HTA gravidique, PE et PE sévère (Tableau 17).

**Tableau 17** : Corrélation ATCD familiaux-type d'HTA.

	ATCD familiaux		Pas ATCD familiaux		OR	p-value
	Effectif (n)	Fréquence (%)	Effectif (n)	Fréquence (%)		
HTA gravidique	12	33,33	8	53,33	0,44 (0,11-1,75)	0,18
PE	21	58,33	5	33,33	2 (0,68-12,08)	0,10
PE surajoutée	3	8,33	1	6,66	1,27 (0,10-34,73)	0,84
HTA chronique	0	0	1	6,66	0 (0-7,34)	0,11

## 7.2. Corrélation entre les antécédents familiaux et les facteurs de risque

Nous avons analysé l'association entre les antécédents familiaux et quelques facteurs de risque impliqués dans l'apparition de l'HTA chez les femmes enceintes.

### 7.2.1. Age maternel

L'ensemble des patientes qui possèdent des ATCD familiaux sont au nombre de 36. Une association significative entre le facteur génétique et l'âge maternel dans l'apparition de l'HTA gravidique ou PE est noté (P-value=0,007 <0,05).

A partir de ces résultats, nous pouvons conclure que l'âge maternel  $\geq 40$  ans est un facteur de risque chez les femmes ayant un terrain génétique.

**Tableau 18** : Corrélation entre les antécédents familiaux et l'âge maternel

	ATCD familiaux		Pas d'ATCD familiaux		OR	p-value
	Effectif (n)	Fréquence (%)	Effectif (n)	Fréquence (%)		
≥ 40	23	63,88	15	100	0 (0-0,71)	<b>0,007</b>
< 40	13	36,11	0	0		

### 7.2.2. Obésité

La classification de nos patientes selon l'IMC, montre que 29 patientes obèses ayant une mère ou une sœur qui souffre d'HTA pendant la grossesse.

Le p-value calculé par le logiciel est inférieur à 0,05, donc il y a une association significative entre l'obésité et la survenue de l'HTA gravidique chez les femmes enceintes ayant des ATCD familiaux (Tableau 19).

**Tableau 19** : Corrélation entre les antécédents familiaux et l'obésité maternelle

	ATCD familiaux		Pas ATCD familiaux		OR	p-value
	Effectif (n)	Fréquence (%)	Effectif (n)	Fréquence (%)		
≥ 30	29	80,55	06	40	6,21 (1,40-29,44)	<b>0,004</b>
<30	07	19,44	09	60		

### 7.2.3. Nullipare :

Parmi les 36 patientes ayant des ATCD familiaux, 26 n'ont pas accouché précédemment, c'est-à-dire nullipare. L'étude statistique montre qu'il n'y a pas une association significative entre le facteur génétique et le facteur de risque nullipare chez les femmes enceinte atteintes de l'HTA gravidique ou PE.

**Tableau 20** : Corrélation d'ATCD familiaux et le nombre d'accouchement.

	ATCD familiaux		Pas ATCD familiaux		OR	p-value
	Effectif (n)	Fréquence (%)	Effectif (n)	Fréquence (%)		
Nulliparit : Oui	10	27,78	08	53,33	0,03 (0,05-1,08)	0,24
Non	26	72,22	05	33,33		

#### 7.2.4. Césarienne

Notre enquête, montre que 11 patientes seulement avaient accouché par voie haute (césarienne) précédemment, ces femmes possèdent un ou plusieurs ATCD familiaux. Le p-value est supérieur à 0,05, donc le mode d'accouchement n'est pas un facteur de risque chez les femmes enceintes avec un terrain génétique (ATCD familiaux).

**Tableau 21** : Corrélation d'ATCD familiaux et le mode d'accouchement

	ATCD familiaux		Pas ATCD familiaux		OR	p-value
	Effectif (n)	Fréquence (%)	Effectif (n)	Fréquence (%)		
Césarienne : Oui	11	30,55	01	6,66	0,06	6,16 (0,68-141,03)
Non	25	69,44	14	93,33		



# Discussion

## 1. Fréquences

### 1.1. Fréquence de l'HTA de grossesse

La fréquence de l'HTA chez la femme enceinte varie énormément d'un pays à l'autre, en raison de la différence géographique, socio-économique et ethnique des populations étudiées, mais aussi elle dépend des critères d'inclusions dans les différentes séries (Tableau 22).

**Tableau 22:** Fréquence de l'HTA selon quelques études internationales.

Auteurs	Pays	Année	Fréquence (%)
Bah <i>et al</i>	Guinée	2000	17,05
Zhang <i>et al</i>	USA	2003	5,9
Poonyth <i>et al</i>	Iles Maurice	2003	6,7
Thiam <i>et al</i>	Sénégal	2003	3,9
Fanta	Mali	2007	16
Notre série	Algérie	2018	13,07

Dans notre série, le taux de 13,07% semble plus élevé par rapport à tous les travaux rapportés en quelques études internationales, ceci est dû à l'approche méthodologique en premier lieu, alors qu'il est proche par rapport à ce rapporté au Mali en 2007. Nous pouvons expliquer notre fréquence par la nature de notre service qui représente un centre de référence recevant les urgences en provenance de toutes les structures de la ville de Constantine et même de la wilaya de Mila.

Globalement, la différence de la fréquence entre les pays peut être expliquée par la disparité des stratégies des systèmes sanitaires concernant la mère et l'enfant entre les pays, l'accessibilité des différentes structures sanitaires et le degré de prise de conscience des patientes des risques réels de la maladie.

Cependant, selon certaines études, la maladie serait plus fréquente chez la femme de race noire (Mostello *et al* 2002; Dildy, 2007). Toutefois, cette constatation n'est pas partagée par tous les auteurs, qui ne retrouvent aucune différence d'incidence de la maladie selon la race.

## 1.2. Fréquence de la prééclampsie

La fréquence de la PE ( $\geq 0,5g$  sur les urines de 24h) dans notre série est de l'ordre de 52,94%, alors ce taux reste élevé par rapport à celui des études internationales. En effet, les hôpitaux périphériques vont transférer toujours les patientes avec PE vers le service de gynéco- obstétrique de CHU Constantine pour une meilleure surveillance, donc pour cette raison la fréquence de la PE est importante.

**Tableau 23** : Fréquence de la prééclampsie selon quelques études internationales.

Auteurs	Pays	Année	Fréquence (%)
Bah <i>et al</i>	Guinée	2000	66,37
Thiam <i>et al</i>	Sénégal	2003	2,58
Ness <i>et al</i>	USA	2003	3,8
Magnussen <i>et al</i>	Norvège	2007	3,8
Notre série	Algérie	2018	52,94

Dans la littérature, des études épidémiologiques suggèrent que les facteurs nutritionnels, génétiques et parfois sociologiques contribuent aux disparités de l'incidence entre les populations (López-jaramillo *et al*, 2007).

## 2. Profil clinique

### 2.1. Age maternel

Dans notre série, le pic de fréquence de l'HTA de grossesse compris entre 26 et 35 ans avec un taux de 25,46% et un âge moyen de  $33,68 \pm 6,67$  ans comparables à celui des autres séries. En effet, certaines études ont noté que la tranche d'âge la plus concernée par la maladie est celle de 17 à 34 ans dans plus de 75% des cas. Merviel et Bah avaient trouvé un âge moyen de  $28,6 \pm 1,5$  et  $25 \pm 7$  ans respectivement (Bah *et al*, 2000; Merviel *et al*, 2008).

Par contre, d'autres auteurs, avaient noté une fréquence élevée de la maladie chez des parturientes plus âgées. Ainsi, Poonyth a noté un taux de 48,9% de parturientes de plus de 40 ans (Poonyth *et al*, 2003). Ces disparités sont surtout expliquées par les caractéristiques des populations étudiées.

A noter que, dans notre série, plus de 74,50% des parturientes étaient âgées de moins de 40 ans (38 cas) et seulement 25,49% avaient de 40 ans et plus (13 cas).

## **2.2. Antécédents personnels**

### **2.2.1. Antécédents médicaux**

Dans notre série, 82,35% des patientes avaient un ATCD d'HTA et 37,25% ayant un ATCD de diabète.

Le diabète, présent avant la grossesse semble être un facteur de risque significatif dans le développement de la maladie puisqu'il s'accompagne d'un risque relatif de 3,56, et selon Merviel l'HTA chronique est un facteur de risque multiplié par deux de développer une PE chez les femmes hypertendues retrouvé par Mostello et Conde-Agudello (Conde-agudelo et Belizan, 2000; Mostello *et al* 2002; Duckitt et Harrington, 2005; Merviel *et al*, 2008).

Bah et al, ont été observé 3,09% des ATCD de maladie rénale chez les femmes enceintes avec HTA (Bah *et al*, 2000).

### **2.2.2. Antécédents obstétricaux**

64,70% de nos parturientes avaient un ou plusieurs ATCD obstétricaux dominés par les fausses couches et les césariennes. Un terrain d'HTA gravidique – éclampsie, MFIU, mort néonatal étaient présentes dans 3,92% des cas, (Le diabète gestationnel était trouvé chez 1,96% des parturientes.

Dans la littérature, plusieurs études ont confirmé que les patientes avec des ATCD d'HTA gravidique, de PE, de MFIU ou autres complications d'HTA gravidique représentent une population à haut risque de développer un deuxième épisode de la maladie et surtout de ses formes graves et peuvent être identifiées dès le début de la grossesse.

Selon les publications de Brown et al, l'ATCD de PE ressort comme le facteur de risque le plus significatif dans de nombreuses études avec un taux de récurrence qui varie entre 20 à 55%. Zhong et al avaient montré, dans leur étude, que le risque de désordres hypertensifs dans la deuxième grossesse pour des femmes ayant présenté une HTA gravidique, une PE ou une PE surajoutée au cours de leur première grossesse est respectivement de 19%, 32% et 46%. Dans le même sens, ils ont noté que les femmes même normotensives au cours de leurs premières grossesses mais ayant présenté un RCIU pour leurs premières naissances, ont un risque multiplié par deux de développer une hypertension au cours de leurs grossesses ultérieures (Zhang *et al*, 2001; Cere *et al* 2004; Brown *et al*, 2007).

## **2.3. Signes cliniques**

### **2.3.1. Tension artérielle**

La mesure de la PA, est essentielle chez la femme enceinte, Il est communément admis qu'une PAS  $\geq 160$ mm-Hg ou une PAD  $\geq 110$ mm-Hg constituent des éléments de gravité de la maladie et incitent une thérapeutique en urgence pour équilibrer la PA (Podymow et August, 2008).

Dans notre série, une PAS  $\geq 160$ mm-Hg est observée chez 13,7% des patientes et une PAD  $\geq 110$ mm-Hg chez 3,92% des parturientes.

Cependant, Edouard souligne le fait qu'une PE peut être d'emblée grave même pour des chiffres tensionnels entre 140 et 160 mm-Hg, d'où l'intérêt de prendre en considération les autres facteurs de gravité pour mieux évaluer la sévérité de la maladie (Edouard, 2003).

### **2.3.2. Protéinurie de 24h**

C'est un examen biologique dont la spécificité et la sensibilité pour confirmer et classer la sévérité de la pathologie a été confirmée. Dans notre série d'étude, la protéinurie de 24h a été réalisée chez 90,19% de l'ensemble des parturientes. À cause de la sortie des patientes avant la réalisation du bilan complet, soit aux problèmes de laboratoire du CHU (manque de réactif, matériel en panne).

Au Maroc une protéinurie de 24h positive a fait partie des facteurs de mauvais pronostic maternel puisqu'elle était associée à 69,32% des complications maternelles (Moukkadime, 2001).

### **2.3.3. Obésité maternelle**

L'obésité apparait comme un facteur de risque très significatif dans l'HTA gravidique et en particulier dans la PE. Elle est corrélée à la sévérité de l'HTA de grossesse et à la précocité de son installation (Catov *et al*, 2007; Walsh, 2007).

Dans notre série, nous avons calculé ce paramètre chez les 51 parturientes et nous avons constaté que 70,58% de ces patientes avaient un IMC supérieur à 30 Kg/m<sup>2</sup> (36 cas), donc plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la relation entre l'obésité et l'HTA de grossesse. En effet, certaines postulent que l'hypertension survient pendant la grossesse chez la patiente obèse en raison d'une augmentation du débit cardiaque, alors que pour d'autres (et c'est l'hypothèse majoritairement retenue) l'hyperlipidémie favoriserait la production de peroxydes qui conduirait à une altération de l'endothélium maternel et à une vasoconstriction (Merviel *et al*, 2008).

#### **2.3.4. Signes cliniques de gravité**

➤ **Signes neurosensoriels et digestifs**

Dans notre étude, 25,49% de nos parturientes présentait des signes neurosensoriels à leur admission. Les principaux signes fonctionnels ont été respectivement, les signes digestifs chez 12 patientes (23,52%), les céphalées (21,56%), les troubles visuels (19,60%), les ROT vifs (17,64%), les bourdonnements d'oreille (13,72) et les vertiges (11,76%) chez 6 patientes. Il semble donc important d'informer les patientes sur la signification potentielle de ces symptômes afin de pouvoir détecter les complications au stade de prodromes et optimiser ainsi leur prise en charge.

Les signes neurosensoriels au cours de l'HTA gravidique occupent une place très importante dans la mesure où ils peuvent annoncer le diagnostic d'une PE sévère (Raphael et Levasseur, 2007).

Ben Salem et al, ont été noté dans leurs étude que la presque totalité de patientes éclamptiques (93%) rapportaient au moins un symptôme prodromique représenté essentiellement par des céphalées (Ben salem *et al* 2003).

### **3. Profile obstétrical**

#### **3.1. Echographie obstétricale**

L'échographie est un examen indispensable dans la surveillance de toute la grossesse, et encore plus lorsqu'il s'agit une HTA. Elle permet l'étude de la vitalité, la morphologie, et le bien être fœtal grâce au score biophysique de Manning, et un autre élément essentiel à déterminer est la biométrie fœtale. En fait, l'absence d'évolution de la biométrie lors de deux échographies successives à 15 jours d'intervalle est un signe de SF chronique et d'éventuel RCIU fréquemment associé aux désordres hypertensifs de la grossesse (Lansac et Magnin, 2008).

L'échographie peut encore détecter un HRP dans les formes discrètes; Elle permet également de suspecter ou de confirmer le diagnostic d'un HSCF rompu ou non. La multiplicité et la localisation du placenta sont aussi des éléments à préciser; dans la mesure où elles peuvent interférer dans la décision obstétricale (Beillat et Dreyfus, 2010).

Dans notre série, l'échographie a été réalisée chez 100% de nos patientes, elle a permis de détecter 02 cas de MFIU, 01 cas d'HSCF.

### **3.2. Parité**

La plupart des auteurs sont unanimes sur le fait que l'HTA gravidique est principalement une maladie de la primipare (Duckitt et Harrington, 2005). Dans notre série, l'HTA gravidique est principalement une maladie de la paucipares (47,05), par contre les primipares représentent 15,68%.

Selon de nombreuses études, la primiparité constitue un facteur de risque considérable dans le développement de la maladie. Duckitt et Harrington lui attribuent un risque relatif de 2,91 (Duckitt et Harrington, 2005).

Dans un travail français publié en 2008, ce risque est de 2,67 (Merviel *et al*, 2008). Ce même travail note que, plus que la primigeste ou la primiparité, c'est la primipaternité qui augmente de façon considérable le risque de survenue de la maladie à cause d'une courte exposition maternelle aux gènes paternels responsable d'un conflit immunitaire parentale, élément avancé par la théorie immunologique dans la physiopathologie de la maladie hypertensive chez la femme enceinte (Merviel *et al*, 2008).

## **4. Signes de gravité paracliniques**

### **4.1. Examens biologiques**

#### **4.1.1. Bilan rénal**

Au cours de l'HTA gravidique et surtout ses formes sévères, la filtration glomérulaire diminue et les taux d'urée et de la créatinine sont élevés. Cette insuffisance rénale traduit l'augmentation des résistances vasculaires et les lésions glomérulaires rénales. Dans cette situation, les taux d'une seule créatinine dépassent souvent 100 $\mu$ mol/l et les taux d'urée 20ml/l (Huiissoud *et al*, 2008).

Dans notre série, 01 parturiente avait une fonction rénale perturbée, soit 1,96% de l'ensemble total, donc cette femme présente une forme grave de la maladie, ce qui nous pousse à déduire qu'une fonction rénale perturbée constitue un signe majeur de gravité de l'HTA gravidique.

#### **4.1.2. Bilan hépatique**

Ce bilan est basé sur le dosage des transaminases, elle est effectuée dans la recherche d'un HELLP syndrome, complication rare mais grave de l'HTA chez la femme enceinte (Beillat et Dreyfus, 2010).

Dans notre série, ce bilan a été réalisé chez 70,58% des patientes, 02 patientes ont développé un HELLP syndrome.

#### **4.1.3. Numération formule sanguine**

Selon les chercheuses, deux éléments sont fondamentaux comme critères de gravité : la valeur de l'hématocrite et le taux de plaquettes, un hématocrite élevée (40% ou plus) témoigne d'une hémococoncentration et donc d'une hypovolémie relative et annonce souvent un RCIU (Huiissoud *et al*, 2008). La plupart de nos patientes ont été bénéficié de ce bilan.

## **4.2 Enregistrement du rythme cardiaque fœtal**

La surveillance du RCF est un moyen de dépistage de l'asphyxie fœtale, l'analyse en est difficile et les interprétations des anomalies du RCF ne font toujours pas l'unanimité en raison d'un taux important de faux positifs conduisant à une augmentation des césariennes et des extractions instrumentales.

Les tracés à haut risque d'acidose comprennent la bradycardie sévère persistante et les ralentissements répétés tardifs ou variables sévères ou prolongés, associés à une variabilité absente ou minime. Les autres anomalies du RCF doivent tenir compte également du contexte obstétrical et nécessitent d'autres moyens (Beillat et Dreyfus, 2010).

Dans notre série, 51 parturientes ont bénéficié de cet examen (100%). Parmi les quels, 49 tracés étaient normaux.

## **5. Pronostic materno-fœtal**

L'HTA au cours de la grossesse demeure une préoccupation majeure pour le gynécologue obstétricien, le cardiologue, l'anesthésiste réanimateur et le pédiatre. Elle constitue en effet une urgence médico-obstétricale puisqu'elle représente la première cause de morbidité et de mortalité materno-fœtales (Beaufils, 2000).

### **5.1. Mortalité et morbidité maternelle**

Les complications maternelles étaient dominantes dans notre étude par l'éclampsie et l'HELLP syndrome (3,92%), et le décès maternel (1,96%).

Le taux de mortalité maternelle est mondialement reconnu comme indicateur de la qualité des soins. Il reflète le risque qu'encourent les mères pendant la grossesse et l'accouchement.

Nous avons enregistré un seul cas de décès, qui était du à une complication de HSCF au moment d'accouchement.

Nous exposons dans le tableau suivant les chiffres de la mortalité maternelle liée à l'HTA gravidique dans quelques études internationales.

**Tableau 24** : Fréquence de la mortalité maternelle liée à l'HTA gravidique.

Auteur	Pays	Année	Fréquence (%)
Moukaddime,	Maroc	2001	1,51
Bah <i>et al</i> ,	Guinée	2001	5,8
Philibert et Coll,	France	2002	12
Thiam <i>et al</i> ,	Sénégal	2003	12,7
Miguil	USA	2003	0,06
Notre série	Algérie	2018	1,96

### 5.1.1. Eclampsie

L'éclampsie est un accident gravido-puerpéral qui peut mettre en jeu le pronostic vital de la mère et de l'enfant. Elle se définit, dans le cadre d'une PE, comme la survenue d'une ou de plusieurs crises convulsives au cours de la grossesse ou en PP ne pouvant être reliées à une autre cause neurologique ou métabolique (Raphael et Levasseur, 2007).

Dans notre étude, la fréquence de la mortalité maternelle est 1,96%, et la fréquence de l'éclampsie est proche de celle retrouvée en France demeure encore élevée à comparer aux pays développés où elle est devenue une complication relativement rare et à certain pays africain comme la Tunisie (Ben Salem *et al*, 2003; Philibert et Coll, 2002).

Dans la littérature la crise d'éclampsie survenait dans plus de 8 cas sur 10 (82,9%) avant la délivrance. Ceci est confirmé par la physiopathologie qui démontre que l'éclampsie est un stade terminal de la PE et que l'existence de cette dernière était liée à la présence du placenta (Redman et Sargent, 2005).

De plus, l'éclampsie est considérée comme la complication la plus redoutable de l'HTA gravidique, elle est responsable de 50000 décès maternels par an dans le monde (Ducarme *et al*, 2009). Le tableau suivant expose la fréquence de l'éclampsie dans quelques études internationales,

**Tableau 25** : Fréquence de l'éclampsie dans quelques études internationales.

Auteurs	Pays	Année	Fréquence (%)
Beye <i>et al</i>	France	2003	2,2
Ben Salem <i>et al</i>	Tunisie	2003	0,18
Cissé <i>et al</i>	Sénégal	2003	0,8
Aali <i>et al</i>	Iran	2004	0,6
Sobande <i>et al</i>	Arabie Saoudite	2007	0,056
Notre série	Algérie	2018	3,92

### 5.1.2. HELLP syndrome

Ce syndrome est généralement considéré comme une forme clinique particulière de la PE. Cependant, il peut survenir de manière isolée en l'absence de signe de PE, Cependant, il est important de noter que le HELLP syndrome, peut être à l'origine de complications maternelles et fœtales graves comme l'éclampsie, l'ischémie cérébrale, l'hématome rétroplacentaire, le RCIU ou la détresse néonatale. Dans la littérature le HELLP syndrome complique une PE et une éclampsie dans respectivement 4–12% et 30–50% des cas (Collinet et Jourdain, 2007; Pourrat *et al*, 2009).

Dans notre série nous avons 02 cas (3,92%) de HELLP syndrome.

### 5.1.3. Hématome sous capsulaire du foie

L'HSCF est une complication rare de l'HTA gravidique et relativement spécifique du HELLP syndrome, sa gravité réside essentiellement dans le risque d'évoluer vers une rupture hépatique (Collinet et Jourdain, 2007).

L'échographie en reste l'examen de choix pour la confirmation et la surveillance d'HSCF surtout dans un contexte d'urgence.

Dans notre série, nous avons enregistré un seul cas d'HSCF avec éclampsie.

## 5.2. Mortalité et morbidité périnatale

### 5.2.1. Mortalité périnatale

La mortalité périnatale regroupe les mort-nés et les décès néonataux précoces survenant entre 0 et 6 jours révolus, elle est la conséquence de l'anoxie fœto-placentaire et des complications de la prématurité (Blondel et Breart, 2004).

La mortalité périnatale est un des principaux indicateurs de l'état de santé à la naissance. Et là encore, une meilleure prise en charge de l'HTA gravidique dès son diagnostic permet de réduire le taux de morbidité et de mortalité maternelle et périnatale. Les nouveau-nés qui ont bénéficié d'une prise en charge en unité de néonatalogie étaient ceux de petits poids de naissance et/ou présentant une souffrance néonatale.

**Tableau 26** : Fréquence de la mortalité périnatale liée à l'HTA gravidique dans quelques études internationales.

Auteurs	Pays	Année	Fréquence (%)
Moukaddime	Maroc	2001	15,16
Bah <i>et al</i>	Guinée	2001	28,88
Thiam <i>et al</i>	Sénégal	2003	50
Notre série	Algérie	2018	7,84

Dans notre série, la mort foetale in utéro (MFIU) représente la complication périnatale avec une fréquence de 3,92% (02 cas), et aussi la même fréquence pour la mortalité néonatale. Nos chiffres sont proches de ceux rapportés par Moukaddime qui a noté 12,24% de MFIU et 2,92% de la Morte néo-natal (Moukkadime, 2001).

### 5.2.2. Prématurité

La prématurité se définit comme une naissance survenant avant la 37<sup>ème</sup> SA calculée à partir du 1<sup>er</sup> jour des dernières règles. Un terme inférieur à 32 SA définit la grande prématurité. En effet, un âge gestationnel inférieur à 32 SA où la maturité pulmonaire est très insuffisante multiplie par 2 le risque de survenue d'une maladie des membranes hyalines (Cherif *et al*, 2008).

La prématurité fait courir un risque au nouveau-né du fait des complications inhérentes responsables en majorité de la mortalité néonatale précoce, mais aussi de la morbidité lointaine.

Dans notre série; le taux de la prématurité (3,92%) est inférieur de celui retrouvé par Moukaddime et Mansouri qui rapportent des résultats comparables de 9,39% et 12,39% respectivement (Moukaddime, 2001; Mansouri, 2005).

Il est communément admis que l'HTA gravidique est une situation à haut risque d'accouchement prématuré que celui-ci soit spontané ou médicalement décidé pour sauvetage

maternel et ou fœtal notamment lors de l'éclampsie, l'HRP, l'HTA gravidique sévère. Aux Etats-Unis, 15% est la proportion des naissances prématurées du fait de la PE (82000 naissances par an) (Winer et Tsasaris, 2008).

## **6. Prédilection familiale**

Dans notre travail, 36 patientes avaient au minimum un ATCD familial soit une fréquence de 70,58%. Merviel et al avaient retrouvé un lien étroit entre la PE et l'existence d'au moins un ATCD familial. Au même sens, Beaufile a noté que le mode de vie et les ATCD familiaux prédisposaient à la survenue de l'HTA gravidique (Merviel *et al*, 2008).

Ces différentes études soutiennent solidement la place de la théorie génétique dans la physiopathologie de la maladie hypertensive chez la femme enceinte. Ainsi, ces ATCD familiaux reflètent des facteurs génétiques et comportementaux prédisposant à un risque accru d'HTA gravidique et peuvent constituer des marqueurs prédictifs importants et surtout faciles à acquérir pour identifier des femmes à haut risque de développer cette maladie.

Plusieurs facteurs génétiques sont impliqués dans l'apparition de l'HTA chez la femme enceinte. Ainsi, si la mère d'une femme a eu une grossesse compliquée par une PE, cette femme a 3 fois plus de risque de développer une PE (Hohlfeld, 2012).

Les ATCD familiaux de PE dans la famille du père favorisent également le développement d'une PE chez la partenaire de cet homme, des facteurs génétiques paternels hérités par le fœtus peuvent participer au développement de la PE (Esplin *et al*, 2001; Skjaerven *et al*, 2005).

Dans notre série, l'étude de corrélation ATCD familiaux et facteurs de risque, montre que l'âge maternel et l'obésité sont des facteurs de risque indispensables dans l'apparition de l'HTA chez les femmes enceintes avec un terrain génétique.

Les études qui ont été réalisées sur des populations africaines (pays de l'Afrique de l'ouest) montrent le lien entre l'HTA et ses principaux facteurs de risque couramment décrits. L'avancement en âge et la prise excessive de poids sont les principaux facteurs liés au risque d'apparition de l'HTA chez la femme enceinte (Thiam, 2003).

Dans la littérature, l'obésité maternelle retrouvée comme un facteur favorisant l'apparition de l'HTA chez les femmes ayant des ATCD familiaux. Même conclusion a été publiée dans la majorité des études, et concernant l'âge maternel qui n'est pas un facteur de risque significatif si l'âge est inférieur à 17ans, alors que si l'âge est supérieur à 40 ans, donc il a un impact modeste (Tsikouras *et al*, 2012).



Conclusion et perspectives

L'hypertension de la grossesse est fréquente et demeure une cause majeure de mortalité et de morbidité maternelle et fœtale. La connaissance de sa physiopathologie est actuellement en progrès permanent.

Nous avons effectué une étude transversale portant sur l'HTA des femmes enceintes hospitalisées au service de gynéco-obstétrique de CHU Ibn Badis de Constantine.

Notre étude a permis de soulever quelques caractéristiques épidémiologiques, cliniques et obstétriques de l'HTA de grossesse d'East d'Algérie qui ne diffèrent pas en globalité des autres séries africaine et mondiale. Par ailleurs, notre travail de recherche avait pour but d'approfondir l'exploration des facteurs de risque de l'HTA chez les femmes enceintes.

Notre série se caractérise par un âge maternel jeune (entre 26 et 35 ans) avec un taux d'obésité important. Les quatre types d'HTA sont représentés dans notre échantillon avec une légère prédominance de la PE. Les principaux ATCD personnels sont représentés par l'HTA et le diabète.

Dans notre série, l'apparition des complications maternelles peut aboutir à la mortalité maternelle, qui a été observée chez une seule patiente, et même à des complications fœtales qui sont représentés par la MFIU et la prématurité.

La mauvaise qualité du suivi prénatal, le dépistage tardif de l'HTA, l'absence d'une prise en charge adaptée et efficace ont été les facteurs augmentant les complications maternelles, fœtales et la mortalité périnatale. Donc l'HTA au cours de la grossesse constitue une pathologie grave de par ses complications. Il s'agit d'une grossesse à risque nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

Au cours de notre enquête, nous avons observé que la majorité des patientes possèdent des ATCD familiaux du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré avec une HTA gravidique, PE et même un diabète.

L'étude de la corrélation entre le facteur génétique (ATCD familiaux) et les facteurs de risque, montre que l'obésité et l'âge maternel >40 ans, sont des facteurs de risque chez les femmes enceintes ayant un terrain génétique.

Ces conséquences nous incitent vivement à réfléchir de continuer ce travail par :

- élargir notre étude sur un nombre plus important de patiente ;
- étudier les facteurs de risques de l'HTA ;
- analyser les gènes de susceptibilités à l'HTA gravidique et la PE ;
- étudier les corrélations génotype-phénotype, prenant en considération les facteurs d'environnement, géographiques et ethniques.



Références bibliographiques

- Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson S.** Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 1.
- Andrews K, Triggle C, Ellis A.** NO and the vasculature. Where does it come from and what does it do. *Heart Fail Rev*, 2002, 423-45.
- Atallah A, Hofmeyr G, Duley L.** Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Review, The Cochrane Library, Oxford*, 2002, 54.
- Baby C.** Hypertension artérielle de la femme enceinte dans le district de Bamako, 2007.
- Bah A, Diallo M, Diallo A, Keita N, Diallo M.** Hypertension artérielle et grossesse. Aspects épidémiologiques et facteurs de risques. *Médecine d'Afrique Noire*, 2000, 422-425.
- Beaufils M.** Aspirine et prévention de la Prééclampsie. *Rev Méd Interne*, 2000, 68-74.
- Beaufils M.** Hypertension de la grossesse. *EMC gynécologie /obstétrique*, 2008, 11-302.
- Beaufils M.** Hypertensions gravidiques. *Rev Méd Interne*, 2002, 927-938.
- Beaufils M, Haddad B, Bavoux F.** Hypertension artérielle pendant la grossesse, Aspects physiopathologiques et pronostic à long terme. *Rev Méd Interne*, 2012, 1-13.
- Beaufils M.** Prise en charge de l'HTA au cours de la grossesse. *La Revue du praticien Gynécologie et Obstétrique*, 2003, 23-25.
- Beillat T et Dreyfus M.** Hypertension artérielle et grossesse. *Traité d'ostétriologie*, 2010, 215-225.
- Ben Salem F, Ben Salem K, Grati L, Arfaoui C, Faleh r, Jmel A.** Facteurs de risque d'éclampsie, étude cas-témoinsAnnales. *Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2003, 865-9.
- Blondel B et Breart G.** Mortinatalité et mortalité néonatale. *EMC-Pédiatrie*, 2004, 97-108.
- Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Féry I, Charru A, . Clauser E, Tired L, Corvol P, Soubrier F.** Hypertension, Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension, *Rev Méd Interne* 1994, 63-9.

- Brown M, Mackenzie C, Dunsmuir W, Roberts L, Ikin K.** Can we predict recurrence of pre-eclampsia or gestational hypertension. *Rev Méd Interne*, 2007, 984-93.
- Buurma A, Turner R, Driessen J, Mooyaart A, Schoones J, Bruijn J, Bloemenkamp K, Catov J, Ness R, Kip K, Olsen J.** Risk of early or severe preeclampsia related to pre-existing conditions. *Int J Epidemiol*, 2007, 412-9.
- Caughey A, Stotland N, Washington A, Escobar G.** Maternal ethnicity paternal ethnicity, and parental ethnic discordance. predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2005, 156-161.
- Cere N, Parant O, Tanguy Y, Gac E, Bauvin J.** Grossesse après toxémie gravidique. Evolution et facteurs de récurrence. *Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2004, 345-6.
- Cherif A, Ben Jemaa W, Kacem S, Guellouze N, Jebnoun S, Khrouf N.** La prééclampsie augmente le risque de maladie des membranes hyalines chez le prématuré, étude rétrospective contrôlée, *Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2008, 597-601.
- Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P.** Maternal and fetal genetic factors Account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort Study. *Rev Méd Interne*, 2004, 365-371.
- Collinet P et Jourdain M.** Le HELLP syndrome Réanimation. *Rev Méd Interne*, 2007, 386-92.
- Conde-Agudelo A et Belizan J.** Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2000, 75-83.
- Dai B, Liu T, Zhang B, Zhang X, Wang Z.** The polymorphism for endothelial nitric oxide synthase gene. The level of nitric oxide and the risk for pre-eclampsia. *a meta-analysis gene*, 2013.
- Daniel V.** Médecine humaine et pathologie. *Université René Descartes*, 2013, 5-17.
- Dekker G et Robillard P.** Pre-eclampsia Is the immune maladaptation hypothesis still standing. An epidemiological update, *Reprod, Immunol*, 2007, 8-16.

**Dekkers O, Baelde H.** Genetic variants in pre-eclampsia, a meta-analysis. *Hum, Reprod*

Update, 2013.

**Dildy G, Belfort M, Smulian J.** Preeclampsia Recurrence and Prevention Seminars in Perinatology. *Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2007, 135-41.

**Ducarme G, Herrnberger S, Pharisien I, Carbillon L, Uzan M.** Eclampsie. Étude rétrospective de 16 cas, *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, 2009, 11-17.

**Duckitt K, Harrington D.** Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking. *Systematic review of controlled studies*, 2005, 330-565.

**Edouard D.** Prééclampsie. *Éclampsie EMC*, 2003, 36-980.

**Esplin M, Fausett M, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, Varner M.** Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, 2001, 867-872.

**Fanta D.** Hypertension artérielle et grossesse au service de gynécologie obstétrique du CHU Gabriel Toure, 2007.

**Feihl F, Waeber B, Pradervand P et al.** Hypertension et grossesse. *Revue Médicale Suisse*, 2009, 1758-1762.

**Fenstad M, Johnson M, Roten L, Aas P, Forsmo S, Klepper K, East C, Abraham L, Blangero J, Brennecke S, et al.** Genetic and molecular functional characterization of variants within TNFSF13B a positional candidate preeclampsia susceptibility gene on 13q. *Hum, Reprod*, Update, 2010, 5.

**Fomba D.** Hypertension artérielle et grossesse dans le service de gynécologie obstétrique du CSRef C Ildu District de Bamako. *Thèse Med Bamako*, 2005, 23.

**Genest D, Falcao S, Gutkowska J et al.** Impact of Exercise Training on Preeclampsia. Potential Preventive Mechanisms, *Hypertension*, 2012, 1104-1109.

**Gholamalizadeh M et Doaei S.** The association of genetic variations with sensitivity of blood pressure to dietary salt. A narrative literature review *ARYA Atheroscler*, 2014, 169-174.

- Gohil R, Peck G, Sharma P.** The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls, *Thromb Haemost*, 2009, 360-70.
- Hibbard J, Shroff S, Lang R.** Changements cardiovasculaires dans la pré éclampsie. *seminaire de nephrologie*, 2004, 580-7.
- Hohlfeld P, Marty F, grandi P et al.** Hypertension artérielle. *Obstétrique*, Lavoisier, 2012, 65-81.
- Huiissoud C, Boisson C, Rudigoz R et al.** Surveillance biologique de la grossesse, le point de vue du clinicien. *Rev Fr Lab* 2008, 37-45.
- Iglesias-Platas I, Monk D, Jebbink J, Buimer M, Boer K, Van der Post J, Hills F, Apostolidou S, Ris-Stalpers C, and Stanier P.** STOX1 is not imprinted and is not likely to be involved in preeclampsia. *Nature Genetics*, 2007, 279-280.
- Imamura A, Okumura K, et al.** Endothelial nitric oxide synthase and Methyl tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with endothelial dysfunction. *in young, healthy men, Can J Cardiol*, 2004, 1229-34.
- Inoue N, Ikawa M, Isotani A, Okabe M.** The immunoglobulin superfamily protein Izumo is required for sperm to fuse with eggs. update, *Reprod, Immunol* 2005, 234-238.
- Jadli A et Ghosh S.** Is peripheral blood corin level clinically relevant for prediction of pre-eclampsia. *Obstetrics Gynecology*, 2015, 3.
- Johnson M, Brennecke S, East C, Göring H, Kent J, Dyer T, Said J, Roten L, Iversen A, Abraham L, et al.** Genome-wide association scan identifies a risk locus for preeclampsia on 2q14. *near the inhibin, beta B gene*, 2012,7.
- Kametas N, Krampl E, McAuliffe F, Rampling M, and Nicolaidis, K.** Pregnancy at high altitude. a hyperviscosity state. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004, 627-633.
- Klemmensen K, Sjurdur F, Wengel C, Tabor A.** Diagnostic criteria and reporting procedures for preeclampsia. *A national survey among obstetrical departments in Denmark European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2005, 41- 45.

- Klungsoyr, K, Morken N, Irgens L, Vollset S, Skjaerven, R.** Secular trends in the epidemiology of pre-eclampsia throughout 40 years in Norway, prevalence, risk factors and perinatal survival. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2012, 190-198.
- Konieczny A, Ryba M, Wartacz J, et al.** Podocytes in Urine, A Novel Biomarker of Preeclampsia. *Advances in clinical and experimental medicine*, 2013, 145-149.
- Kujovich J.** Thrombophilia and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2004, 412-424.
- Lachmeijer A, Arngrímsson R, Bastiaans E, Frigge M, Pals G, Sigurdardóttir S, Stéfansson H, Pálsson B, Nicolae D, Kong A, et al.** A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Genet* 9, 2001, 758-764.
- Lansac J, Magnin G.** Hypertension et grossesse. Collection pour le praticien, édition Masson, *Obstétrique, 5<sup>e</sup> édition*, 2008, 161-172.
- Lawlor D, Morton S, Nitsch D, Leon D.** Association between childhood and adulthood socioeconomic position and pregnancy induced hypertension. results from the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *Epidemiol Community Health* 59, 2005, 49-55.
- Lim J, Kim S, Kim D, Park S, Han H, Han J, Lee S, Yang J, Ryu H.** Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase and cytochrome P450c17 $\alpha$  in preeclampsia. *Pharmacogenet, Genomics* 20, 2010, 605-610.
- Lin J et August P.** Genetic thrombophilias and preeclampsia, a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2005, 182-192.
- Lipstein H, Lee C, Crupi S.** current concept of Eclampsia. *American Journal of Emergency Medicine*, 2003, 223-226.
- Llurba E, Sánchez O, Domínguez C, Soro G, Goya M, Alijotas-Reig J, Cabero L.** Smoking during Pregnancy. Changes in Mid-Gestation Angiogenic Factors in Women at Risk of Developing Preeclampsia According to Uterine Artery Doppler Finding., *Hypertens Pregnancy* 32, 2013, 50-59.

- Lopez A, et al.** Chemical-genetic approaches for exploring the mode of action of natural products. *Prog Drug Res*, 2008 , 239-71.
- López-Jaramillo P, Pradilla L, Castillo V, Lahera V.** Socioeconomic Pathology As a Cause of Regional Differences in the Prevalence of Metabolic Syndrome and Pregnancy-Induced Hypertension. *Rev Esp Cardiol*, 2007, 168-78.
- Magnussen E, Vatten L, Lund-Nilsen T, Salvesen K.** Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia, population based cohort study. *BMJ*, 2007, 335-978.
- Mansouri I.** Hypertension artérielle gravidique. Expérience du service de maternité Souissi II (355 cas), *Thèse de médecine de Rabat n° 167*, 2005.
- Marchand E, Poncelet C, Carbillon L, Pharisien I, Tigaizin A, Chanelles O.** A retrospective study over 6 years. Is there more complications with pregnancies from the assisted reproductive technology than spontaneous pregnancies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2011, 522-528.
- Merviel P, Challier J, Foidart J, Uzan S.** Implantation et placentation. physiologie, pathologies et traitements, précis de *gynécologie-obstétrique*, 2001.
- Merviel P, Touzart L, Deslandes V, Delmas M, Coicaud M, Gondry J.** Facteurs de risque de la prééclampsie en cas de grossesse unique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2008, 477-82.
- Moses E, Fitzpatrick E, Freed K, Dyer T, Forrest S, Elliott K, Johnson M, Blangero J, Brennecke S.** Objective prioritization of positional candidate genes at a quantitative trait locus for pre-eclampsia on 2q22. *Mol, Hum, Reprod*, 2006, 505-512.
- Mostello D, Catlin T, Roman L, Holcomb W.** Preeclampsia in the parous woman. Who is at risk. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 425-9.
- Moukkadime A.** Pronostic foetal et maternel au cours de la toxémie gravidique à la maternité Lalla Meryem du CHU Ibn Rochd de Casablanca à propos de 330 cas. *Thèse de médecine de Casablanca n° 306*, 2001.
- Moussalem M, Sacy R, Hakime N, Sfer N, Schvedjff JF.** Post-varicella thrombosis and factor V Leiden mutation. *Mol, Hum, Reprod* , 2001, 961-4.

- Nakajima T, Jorde L, Ishigami T, Umemura S, Emi M, Lalouel JM, Inoue I.** Nucleotide diversity and haplotype structure of the human angiotensinogen gene in two populations. *Hum Genet.* 2002, 108-23.
- Ness R, Markovic N, Bass D, Harger G.** Family History of Hypertension, Heart Disease, and Stroke Among Women Who Develop Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2003, 1366 -71.
- Nickenig G, Harrison D.** The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. *part I: oxidative stress and atherogenesis*, 2002, 393-6.
- Oudejans C, Mulders J, Lachmeijer A, Van Dijk M, Könst A, Westerman B, Kato H, Matsuda T, et al.** The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with downregulated expression in androgenetic placentas. *Mol, Hum, Reprod*, 2004, 589-598.
- Podymow T, August P.** Update on the Use of Antihypertensive Drugs in Pregnancy Hypertension. *Obstet Gynecol*, 2008, 960-9.
- Poonyth L, Sobhee R, Soomaree R.** Epidemiology of preeclampsia. in *Mauritius island Journal of Reproductive Immunology*, 2003, 101-9.
- Pourrat O, Pierre F, Magnin G.** Le syndrome HELLP. Les dix commandements *La Revue de médecine interne*, 2009, 58-64.
- Qing X, Redecha P, Burmeister M, Tomlinson S, Davisson R, Salmon J.** Targeted inhibition of complement activation prevents features of preeclampsia in mice. *Epub*, 2011, 331-339.
- Raphael V et Levasseur J.** Éclampsie. *EMC*, 25-70.
- Redman W et Sargent I.** Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*, 2005, 1592-1594.
- Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundquist C, Borghi C et al.** ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J*, 2011, 3147-97.

**Rigourd V, Chelbi S, Chauvet C, Rebourcet R, Barbaux S, Bessières B, Mondon F, Mignot T, Danan J, Vaiman D.** Re-evaluation of the role of STOX1 transcription factor in placental development and preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology* 82, 2009, 174-181.

**Robertson L, Wu O, Langhorne P et al.** Thrombophilia in pregnancy. A systematic review, *Br J Haematol*, 2006, 171-196.

**Sakawi Y, Tarpey M, et al.** Evaluation of low-dose endotoxin administration during pregnancy as a model of preeclampsia. *Anesthesiology*, 2000, 1446-55.

**Sentilhes L, Gillard P, Biquard F, et al.** Hypertension et grossesse. Dans Lansac J, Magnin G. *Obstétrique, Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson*, 2008, 161-172.

**Sherwood L.** Physiologie humaine 2ème édition. *De Boeck Université*, 2000, 674.

**Sibai B, Dekker G, Kupferminc M.** Preeclampsia. *Seminar Lancet*, 2005, 785-799.

**Soydemir F, Kenny L.** Hypertension in pregnancy. *Current Obstetrics and Gynecology*, 2006, 315-320.

**Skjaerven R, Vatten L, Wilcox A, Rønning T, Irgens L, Lie R.** Recurrence of pre-eclampsia across generations, exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort, 2005, *Epub*, 331-877.

**Skjaerven R, Wilcox A, Lie R.** The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 2002, 33-38.

**Thekkumkara T, Yesudas R, Upendra G, Snyder R.** Tannic Acid Down-Regulates the Angiotensin Type 1 Receptor Through a MAPK-Dependent Mechanism. *Mol Endocrinol*, 2012, 458-470.

**Thiam M, Goumbala M., Gning S, Fall P, Cellier C, Perret J.** Pronostic maternel et fœtal de l'association hypertension et grossesse en Afrique subsaharienne. *Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2003, 35-38.

**Thornton C, Dahlen H, Ogle R, Hennessy A.** Birth outcomes and induction success in hypertensive women. A population based data linkage study (2000–2011) *Pregnancy Hypertens, Presse Médicale*, 2015, 73.

- Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H, Makris T, Papademetriou V, Stefanadis C.** Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications. A systematic review, *Hum Hypertens*, 2013, 148-157.
- Tiago V, Nunes A, Rudnicki M, Yamada Y.** Meta-Analysis of the Association of 4 Angiotensinogen Polymorphisms With Essential Hypertension A Role Beyond M235T. *Hypertension*, 2008, 778-783.
- Torgersen K et Curran C.** A Systematic Approach to the Physiologic Adaptations of Pregnancy. *Crit Care Nurs Q*, 2006, 2-19.
- Tsikouras P, Dafopoulos A, Trypsianis G, Vrachnis N, Bouchlariotou S, Liatsikos S, Dafopoulos K, Maroulis G, Galazios G, Teichmann A, et al.** Pregnancies and their obstetric outcome in two selected age groups of teenage women in Greece. *The journal of Matern- Fetal & Neonatal medicine*, 2012, 1606-1611.
- Tsui N et Lo Y.** Recent advances in the analysis of fetal nucleic acids in maternal plasma. *Curr, Opin, Hematol*, 2012, 462-468.
- Van Dijk M, Mulders J, Poutsma A, Könst A, Lachmeijer A, Dekker G, Blankenstein M, Oudejans C.** Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat. Genet*, 2005, 514-519.
- Walker J.** Preeclampsia. *Lancet* 2000, 1260-5.
- Walsh S.** Obesity. A risk factor for preeclampsia *Trends Endocrinol Metab. Trends Endocrinol Metab*, 2007, 365-70.
- Wang Q, Piotrowska K, Ciemerych M, Milenkovic L, Scott M, Davis R, Zernicka-Goetz M.** A genome-wide study of gene activity reveals developmental signaling pathways in the preimplantation mouse embryo. *Dev, Cell* 6, 2004, 133-144.
- Williams Z.** Inducing tolerance to pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 2012, 1159-1161.
- Winer N, Tsasaris V.** État des connaissances, Prise en charge thérapeutique de la prééclampsie. *Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2008, 5-15.

**Wolf F, Robertson W, Brosens I.** The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *American journal of obstetrics*, 1975, 164-174.

**Yoshimura T, Yoshimura M, et al.** Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with severe preeclampsia. *Gynecol Investig*, 2000, 238-41.

**Zamudio S.** The placenta at high altitude. *High Alt, Med, Biol*, 4, 2003, 171-191.

**Zareian Z.** Desordres hypertensifs au cours de la grossesse. *Gynecol Obstet*, 2004, 194-8.

**Zhang J, Meikle S, Trumble A.** Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States Hypertens Pregnancy. 2003, 203-12.

**Zhang J, Troendle J, Levine R.** Risks of hypertensive disorders in the second pregnancy Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2001, 226-31.

**Zhang Z, Li Y, Zhang L, Jia L, Yang X.** Association of 14 bp insertion/deletion polymorphism of the HLA-G gene in father with severe preeclampsia. *in Chinese Tissue Antigens* 80, 2012, 158-164.

**Zintzaras E, Kitsios G, Harrison G, Laivuori H, Kivinen K, Kere J, Messinis I, Stefanidis I, Ioannidis J.** Heterogeneity-based genome search meta-analysis for preeclampsia. *Hum, Genet*, 2006, 360-370.

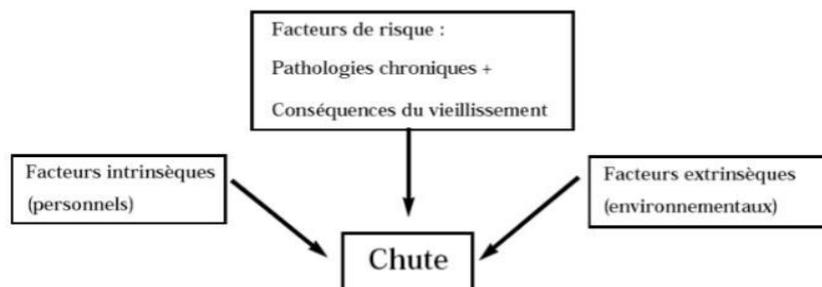
**Zoller B, Norlund L, Leksell H et al.** High prevalence of the FVR506Q mutation causing APC resistance in a region of southern Sweden with a high incidence of venous thrombosis. *Thromb Res*, 1996, 475-7.



**Annexes**

**Annexe 1 : Maladie multifactorielle (Hohlfeld *et al*, 2012).**

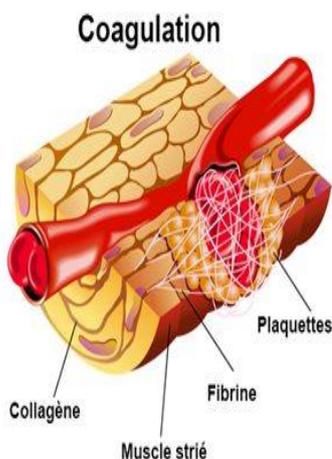
## origine multifactorielle



**Annexe 2 : Facteurs de coagulation (Huiissoud *et al*, 2008)**

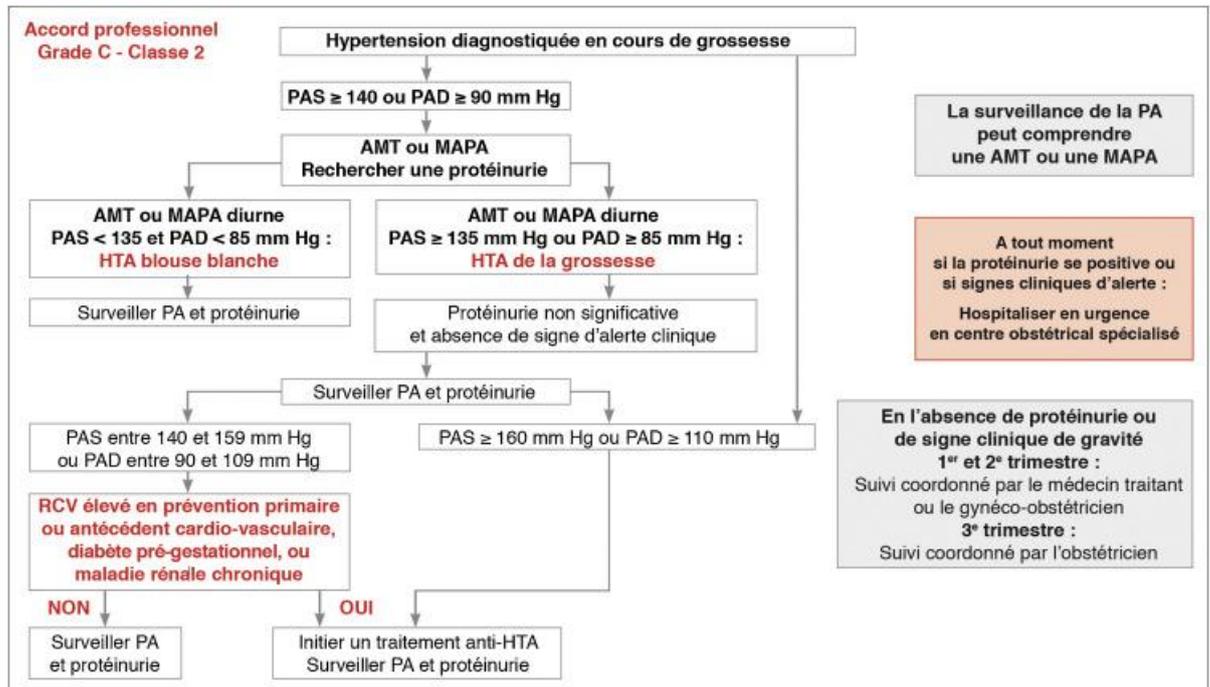
- La coagulation est une réaction normale de l'organisme dont le but est la formation d'un caillot qui sert à stopper une **hémorragie** à la suite d'une brèche dans un vaisseau sanguin.. C'est un phénomène essentiel dans la protection du système vasculaire
- Les facteurs de la coagulation sont en libre circulation dans le **sang** et n'interviennent que lors de la réaction de coagulation qui est initiée par les plaquettes sanguines. Ils sont fabriqués par le **foie**.

### Protéines plasmatiques (Facteurs) de la coagulation

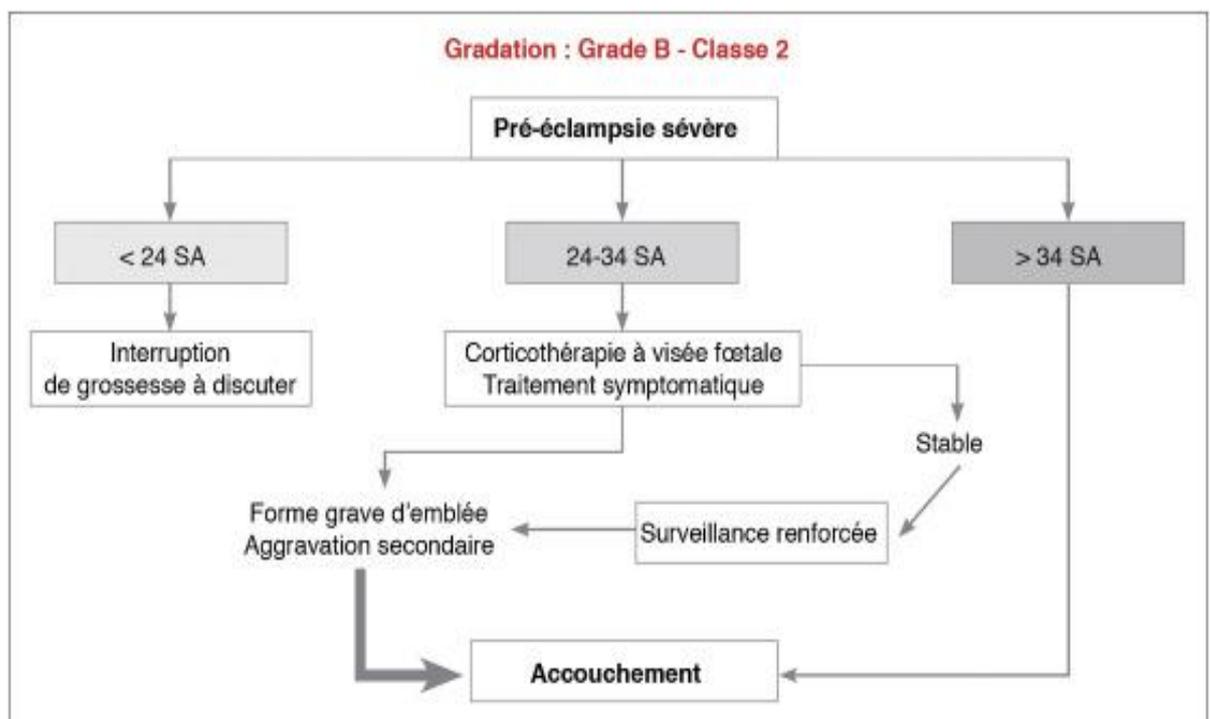


Facteurs	Dénomination	Lieu de synthèse
I	Fibrinogène	Foie
II	Prothrombine	Foie + Vit K dépendant
V	Proaccéléline	Foie
VII	Proconvertine	Foie + Vit K dépendant
VIII	F. anti hémophilique A	Foie, cellule endothéliale
IX	F. anti hémophilique B	Foie + Vit K dépendant
X	F. Stuart	Foie + Vit K dépendant
XI	F. Rosenthal	Foie
XII	F. Hageman	Foie
XIII	F. stabilisant de la Fb	Foie, plaquette, monocyte

**Annexe 3 : HTA en cour de grossesse (Atallah, 2002)**



**Annexe 4 : Prééclampsie sévère (Atallah, 2002)**



## Annexe 5 : gènes soumis à empreinte (Paoloni, 2005)

## Bases moléculaires de l'empreinte

### Gènes soumis à empreinte:

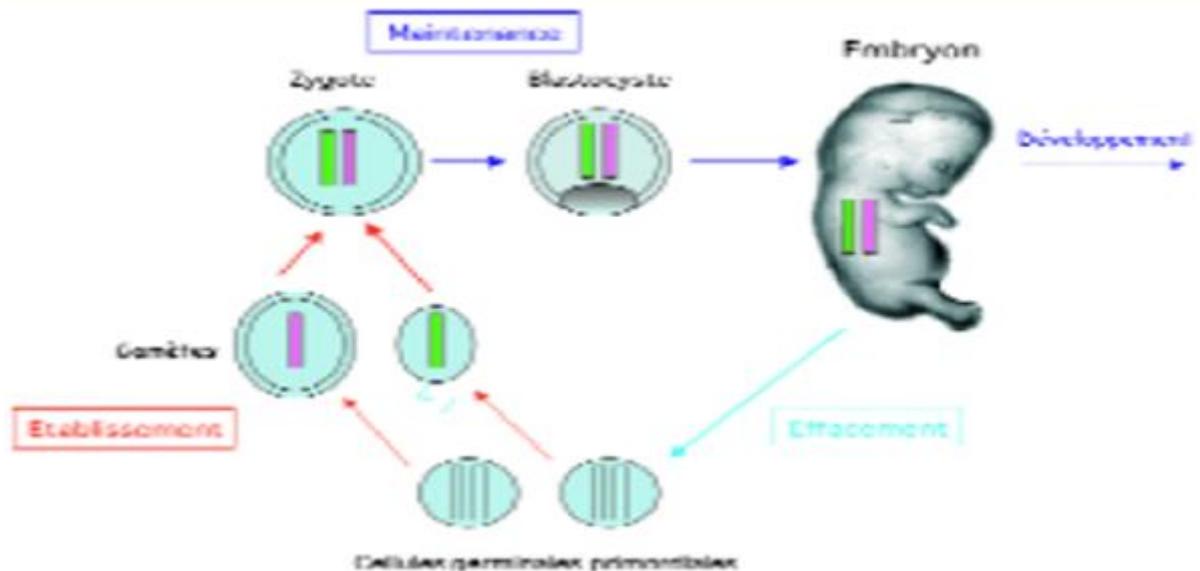
impliqués dans le **contrôle de la croissance fœtale**  
organisés en **groupes (clusters)** au sein de **régions** soumises à empreinte

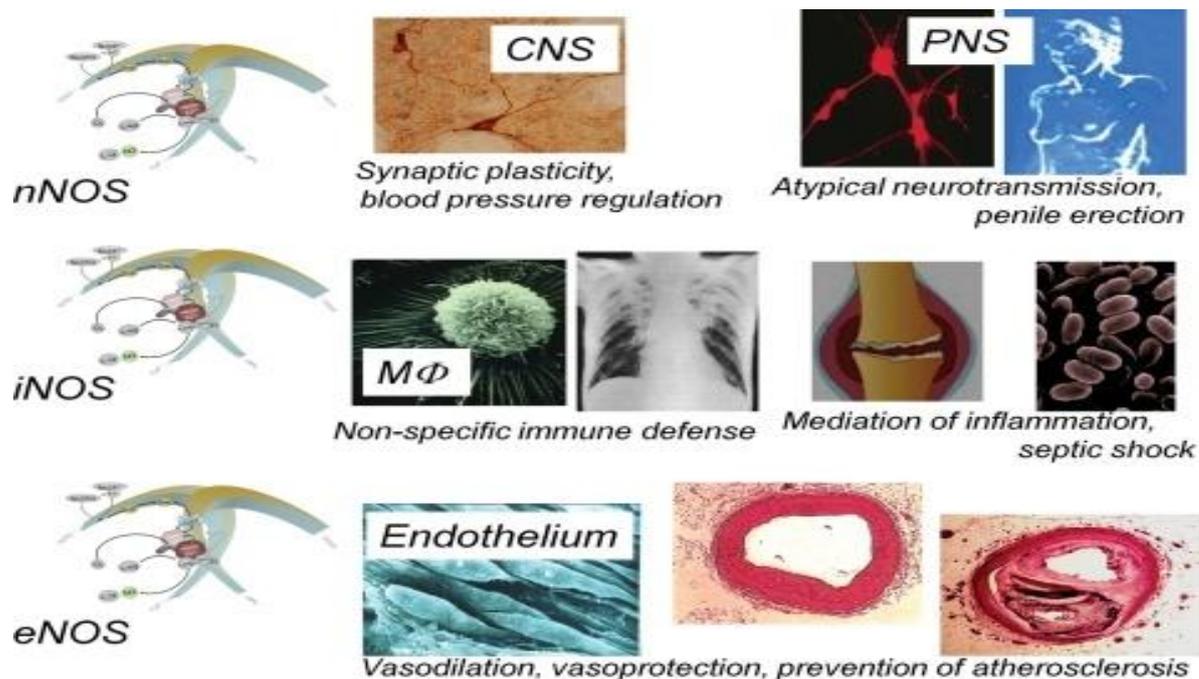
Régulation: par des **centres de contrôle de l'empreinte**

Richesse en **îlots CpG**,

Dans 1 même région, tous les gènes ne sont pas soumis à empreinte

Dans 1 même région, tous les gènes ne sont pas exprimés du même parent



Annexe 6 : Les types de gène *eNOS* (Andrews *et al*, 2002)Annexe 7 : La localisation des différents types de *Enos* (Andrews *et al*, 2002)Tableau récapitulatif des séquences de la **nNOS**

Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
nNOS	160 kDa	12q24	Muscle squelettique Cerveau
iNOS	131 kDa	17q11.2-q12	Non-musculaire
eNOS	133 kDa	7q36	Cellule endothéliale

**Annexe 8 : Questionnaire**

**Fiche de renseignements**

Numéro de dossier : .....

Date d'entrée : ..... date de sortie : .....

Médecin traitant : .....

**Données relative à la patiente**

Nom : .....

Prénom : .....

Age : .....ans

Poids : .....Kg, Taille : .....

Origine : ..... Rurale :  Urbain :

N° Tél : .....

Adresse : .....

Tabac : Oui Non

**A – Antécédents**

**1. Antécédents familiaux :**

- HTA gravidique : sœur : Oui  Non  je ne sais pas

Mère : Oui  Non  je ne sais pas

- Pré éclampsie : sœur : Oui  Non  je ne sais pas

Mère : Oui  Non  je ne sais pas

- Eclampsie : sœur : Oui  Non  je ne sais pas

Mère : Oui  Non  je ne sais pas

- Diabète familiale : Oui  Non  je ne sais pas

- Cardiopathie : Oui  Non  je ne sais pas

- Néphropathie chronique : Oui  Non

- Autres ATCD : Oui  ..... Non

## **2. Antécédents personnels :**

### **➤ ATCD médicaux :**

- HTA gravidique : Oui  Non
- Eclampsie : Oui  Non
- Cardiopathie : Oui  Non
- Néphropathie chronique : Oui  Non
- Diabète : Oui  Non  type : .....
- Mort néonatale : Oui  Non

### **➤ ATCD obstétricaux :**

- Gestité : .....
- Parité : .....
- ABRT : .....
- EV : .....
- Césarienne : Oui  Non  la cause .....
- IMC : Oui  Non
- état à la naissance : vivant  mort né  MFIU
- poids : ..... sexe : M  F
- HRP : Oui  Non
- MFIU : Oui  Non
- RCIU : Oui  Non

### **➤ Complications maternelles**

- Éclampsie : pré-partum  per-partum  Post-partum
- HRP : Oui  Non
- Help sd : Oui  Non
- OAP : Oui  Non
- IRA : Oui  Non
- Hématome sous capsulaire du foie ( HSCF) : Oui  Non

- Décès : Oui  Non

- Autre.....

## B – Clinique

### 1. Interrogatoire :

Grossesse suivie : Oui  Non  -terme :.....

Grossesse monofoetale  -grossesse multiple

CU :.....

MAF :.....

### 2. Examens clinique :

#### ➤ Examens général :

- Pouls
- TA
- Température

#### ➤ Examens obstétrical :

ROT vifs : Oui  Non

Œdèmes : OMI : Oui  Non

Visage : Oui  Non

BCF : Positifs  Négatifs

Dilatation du col :.....

PDE : Intacte  rompue

LA : Clair  Autre

#### - Signes fonctionnels :

Céphalées : Oui  Non

Trouble visuels : Oui  Non

Vertiges : Oui  Non

Bourdonnement d'oreille : Oui  Non

Douleur épigastrique : Oui  Non

Métrorragies : Oui  Non

Autres : Oui  Non

**C. Examens para clinique**

**1. Biologiques :**

- labstix : 0      +      ++      +++      ++++
- Glycémie : .....
- NFS : HB ..... HTE ..... Plaq.....
- bilan rénal : Urée ..... Créat ..... Prot de 24h.....  
urécémie .....
- bilan hépatique : ASAT.....  
ALAT.....  
Bilirubine totale.....
- bilan d'hémostase : TP TCK Fibrinogène
- ERCF : normal   
Pathologique

**2. écho-obstétricale :**

- BIP : - LF : ..... - DAT : ..... - poids estimé : .....
- placenta : ..... - doppler.....
- LA.....
- HRP :                      Oui  Non
- MFIU :                      Oui  Non
- pathologie fœtale : .....



# Résumé

## Résumé

L'HTA est une complication fréquemment retrouvée au cours de la grossesse. C'est une pathologie obstétricale fréquente et grave, responsable d'une lourde morbi-mortalité materno-fœtale, surtout dans les pays en voie de développement.

**L'objectif** principal de notre étude est d'étudier les paramètres épidémiologiques chez des femmes enceintes atteintes d'HTA et de préciser les facteurs de risques impliqués dans l'apparition de la maladie pendant la grossesse.

**Méthodes :** Notre étude est transversale. Elle concerne une série de 51 femmes enceintes ayant une HTA, colligés au niveau de l'unité des GHR du service de gynéco- obstétrique, CHU Constantine, et durant une période de deux mois, grâce à un questionnaire d'évaluation.

**Résultats :** La fréquence de 13,07% représente les quatre types d'HTA observés au niveau de l'unité de GHR. L'âge moyen global de nos patientes est de  $33,74 \pm 6,62$  ans avec des extrêmes allant de 22 à 46 ans et un pic de fréquence entre 26 à 35 ans. La quasi-totalité de nos patientes est d'origine urbaine avec une obésité chez 70,58% des cas.

Dans notre série, le type d'HTA le plus fréquent est la PE (52,94%), alors que la majorité des parturientes sont des paucipares (47,05%). Le déclenchement artificiel du travail a été nécessaire chez 80,39% de l'ensemble de nos toxémiques accouchées. 70,58% des patientes ont accouché par voie basse.

Les ATCD obstétricaux ont été trouvés dans 64,70% des cas, alors que toutes les patientes présente des ATCD médicochirurgicaux dont l'HTA est considéré comme la première et la plus fréquente (82,35%). Les complications maternelles sont observées chez 7,84% des patientes, dont un cas la patiente est décédé à cause d'une éclampsie et d'HSCF. Les complications fœtales sont marquées chez 7,84% répartis entre MFIU et prématurité.

Dans notre échantillon, 70,59% des cas ont un ou plus d'ATCD familiaux. L'étude de corrélation entre ce facteur génétique et les facteurs de risque montre que l'âge  $\geq 40$  ans et l'obésité sont des facteurs impliqués dans l'apparition d'HTA chez les femmes enceintes.

**Conclusion :** La présente étude nous a permis d'établir le lien entre l'HTA et ses principaux facteurs de risque couramment décrits. L'avancement en âge et la prise excessive de poids sont les principaux facteurs liés au risque d'apparition de l'HTA chez les femmes avec un terrain génétique (ATCD familiaux). Donc Il est primordial de rappeler que le dépistage précoce et le suivi régulier de ces femmes et de leur fœtus sont la base de leur prise en charge optimale.

**Mots clés :** Hypertension artérielle, Prééclampsie, Grossesse, Antécédents, Complications.

## Summary

HTA is a complication frequently found during pregnancy. It is a frequent and serious obstetric pathology, responsible for a heavy morbidity and maternal-fetal mortality, especially in developing countries.

**The main objective** of our study is to study the epidemiological parameters in pregnant women with hypertension and to specify the risk factors involved in the onset of the disease during pregnancy.

**Methods:** Our study is transversal. It concerns a series of 51 pregnant women with hypertension, collected at the level of the GHR unit of the obstetrics and gynecology department, CHU Constantine, and for a period of two months, thanks to an evaluation questionnaire.

**Results:** The frequency of 13.07% represents the four types of HTA observed at the GHR unit level. The overall mean age of our patients is  $33.74 \pm 6.62$  years with extremes ranging from 22 to 46 years and a peak frequency between 26 to 35 years. Almost all of our patients are of urban origin with obesity in 70.58% of cases.

In our series, the most common type of hypertension is PE (52.94%), while the majority of parturients are paucipar (47.05%). Artificial labor induction was necessary in 80.39% of all our toxics delivered. 70.58% of patients delivered vaginally.

Obstetrical ATCDs were found in 64.70% of cases, while all patients presented with medico-surgical DTCs, of which HTA is considered the first and most common (82.35%). Maternal complications were observed in 7.84% of patients, including one case where the patient died due to eclampsia and HSCF. The fetal complications are marked in 7.84% divided between MFIU and prematurity.

In our sample, 70.59% of cases have one or more familial ATCDs. The correlation study between this genetic factor and the risk factors shows that age  $\geq 40$  years and obesity are factors involved in the occurrence of hypertension in pregnant women.

**Conclusion:** The present study allowed us to establish the link between hypertension and its main risk factors currently described. Advancement in age and overweight are the main factors related to the risk of developing hypertension in women with genetic background (familial ATCD). So it is important to remember that early detection and regular monitoring of these women and their fetuses are the basis of their optimal management.

**Keywords:** Hypertension, Preeclampsia, Pregnancy, Antecedents, Complications.

## ملخص

ارتفاع ضغط الدم هو أحد المضاعفات الشائعة خلال فترة الحمل وهي أمراض توليدية متكررة وخطيرة ، مسؤولة عن معدلات كبيرة للمراضة ووفيات الأمهات ، خاصة في البلدان النامية.

**الهدف الرئيسي** من دراستنا هو دراسة المعلمات الوبائية في النساء الحوامل مع ارتفاع ضغط الدم وتحديد عوامل الخطر التي ينطوي عليها ظهور المرض أثناء الحمل.

**الطرق:** دراستنا هي مستعرضة. يتعلق الأمر بسلسلة من 51 امرأة حامل مع ارتفاع ضغط الدم ، تم جمعها على مستوى وحدة الحمل من قسم التوليد وأمراض النساء، المستشفى الجامعي قسنطينة ، ولمدة شهرين، وذلك بفضل استبيان التقييم عالية المخاطر

**النتائج:** يمثل تواتر 13.07 % أربعة أنواع من تضخم الشرايين لوحظ على مستوى وحدة الحمل عالية المخاطر. متوسط العمر العام لمرضانا هو  $33.74 \pm 6.62$  سنة مع حد أقصى يتراوح من 22 إلى 46 سنة وتكرار الذروة بين 26 إلى 35 سنة. تقريبا جميع مرضانا هم من أصل الحضرية مع السمنة في 70.58 % من الحالات.

في سلسلة لدينا ، النوع الأكثر شيوعا من ارتفاع ضغط الدم هو تسمم الحمل (52.94 %) ، في حين أن غالبية المرضى (47,05%) لديهم عدد قليل من الولادات.

تحريض العمل الاصطناعي كان ضرورياً في 80.39% من جميع المواد السامة التي تم تسليمها. 70.58 % من المرضى تسليمها عن طريق المهبل، تم العثور على السوابق التوليدية في 64.70 % من الحالات ، في حين أن جميع المرضى لديهم سابقة طبية جراحية ، ويعتبر ارتفاع ضغط الدم الشرياني الأول والأكثر شيوعا (82.35%). وقد لوحظت مضاعفات الأمهات في 7.84 % من المرضى ، بما في ذلك حالة واحدة حيث توفي المريض من تسمم الحمل وتضخم تحت الترقوة كبدي من الكبد. تم وضع علامة على مضاعفات الجنين في 7.84 % مقسمة بين وفاة الجنين في الرحم والخداج.

في عينة لدينا ، 70.59 % من الحالات لديها تاريخ عائلي واحد أو أكثر. وتبين دراسة الارتباط بين هذا العامل الوراثي وعوامل الخطر أن العمر 40 سنة والسمنة هي العوامل التي تشارك في حدوث ارتفاع ضغط الدم لدى النساء الحوامل.

**الخلاصة:** لقد سمحت لنا الدراسة الحالية بإنشاء الرابط بين ارتفاع ضغط الدم الشرياني وعوامل الخطر الرئيسية الموصوفة حالياً. التقدم في العمر والوزن الزائد هي العوامل الرئيسية ذات الصلة لخطر تطوير ارتفاع ضغط الدم لدى النساء مع خلفية وراثية (تاريخ العائلة). لذا من المهم أن نتذكر أن الكشف المبكر والمراقبة المنتظمة لهؤلاء النساء وأجنة هن هي أساس الإدارة المثلى.

**الكلمات المفتاحية:** ارتفاع ضغط الدم، تسمم الحمل، الحمل، الحالات السابقة، المضاعفات .

## ETUDE DES PARAMÈTRES ÉPIDÉMIOLOGIQUES CHEZ LES FEMMES ENCEINTES ATTEINTES D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

L'HTA est une complication fréquemment retrouvée au cours de la grossesse. C'est une pathologie obstétricale fréquente et grave, responsable d'une lourde morbi-mortalité materno-fœtale, surtout dans les pays en voie de développement.

**L'objectif** principal de notre étude est d'étudier les paramètres épidémiologiques chez des femmes enceintes atteintes d'HTA et de préciser les facteurs de risques impliqués dans l'apparition de la maladie pendant la grossesse.

**Méthodes :** Notre étude est transversale. Elle concerne une série de 51 femmes enceintes ayant une HTA, colligés au niveau de l'unité des GHR du service de gynéco- obstétrique, CHU Constantine, et durant une période de deux mois, grâce à un questionnaire d'évaluation.

**Résultats :** La fréquence de 13,07% représente les quatre types d'HTA observés au niveau de l'unité de GHR. L'âge moyen global de nos patientes est de  $33,74 \pm 6,62$  ans avec des extrêmes allant de 22 à 46 ans et un pic de fréquence entre 26 à 35 ans. La quasi-totalité de nos patientes est d'origine urbaine avec une obésité chez 70,58% des cas.

Dans notre série, le type d'HTA le plus fréquent est la PE (52,94%), alors que la majorité des parturientes sont des paucipares (47,05%). Le déclenchement artificiel du travail a été nécessaire chez 80,39% de l'ensemble de nos toxémiques accouchées. 70,58% des patientes ont accouché par voie basse.

Les ATCD obstétricaux ont été trouvés dans 64,70% des cas, alors que toutes les patientes présente des ATCD médicochirurgicaux dont l'HTA est considéré comme la première et la plus fréquente (82,35%). Les complications maternelles sont observées chez 7,84% des patientes, dont un cas la patiente est décédé à cause d'une éclampsie et d'HSCF. Les complications fœtales sont marquées chez 7,84% répartis entre MFIU et prématurité.

Dans notre échantillon, 70,59% des cas ont un ou plus d'ATCD familiaux. L'étude de corrélation entre ce facteur génétique et les facteurs de risque montre que l'âge  $\geq 40$  ans et l'obésité sont des facteurs impliqués dans l'apparition d'HTA chez les femmes enceintes.

**Conclusion :** La présente étude nous a permis d'établir le lien entre l'HTA et ses principaux facteurs de risque couramment décrits. L'avancement en âge et la prise excessive de poids sont les principaux facteurs liés au risque d'apparition de l'HTA chez les femmes avec un terrain génétique (ATCD familiaux). Donc Il est primordial de rappeler que le dépistage précoce et le suivi régulier de ces femmes et de leur fœtus sont la base de leur prise en charge optimale.

**Mots clefs :** Hyper tension artériel, Pré éclampsie, Grossesse, Antécédents, Complications.

**Centre de recherche :** l'unité des GHR du service de gynéco- obstétrique, CHU Ibn Badis, Constantine.

Jury d'évaluation :

**Président :** Rezgoune Chellat Djalila - MCA- Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

**Encadreur :** Daoui Zeineb - MCB- Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

**CO-encadreur :** Daoui Haoua -MAA- université Salah Bounnidar, Constantine 3.

**Examineur :** Boudokhane Ibtisseme - MAA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

**Date de soutenance :** 01/07/2018