

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prévalence, étiologies et facteurs prédictifs d'une hypertension artérielle  
persistante dans le post-partum après une pré-éclampsie ou une HTA  
gravidique**

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2020 à 14h00  
au Pôle Recherche

par **VAMPOUILLE Florine**

---

**JURY :**

**Présidente :**

**Madame le Professeur Claire MOUNIER-VEHIER**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Véronique DEBARGE**

**Madame le Docteur Cécile YELNIK**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Docteur Anne-Laure MADIKA**

---

## **Avertissement**

*La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.*

## ***ABREVIATIONS :***

AHA :	American Heart Association
AIT :	Accident ischémique transitoire
AMT :	Automesure tensionnelle
AOC :	Atteinte organe cible
AOMI :	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ARA2 :	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2
ASAT :	Aspartate amino transférase
ATCD :	Antécédent
AVC :	Accident vasculaire cérébral
CHU :	Centre hospitalier universitaire de Lille
CIVD :	Coagulation intra-vasculaire disséminée
CM :	Centimètre
CVD :	Cardiovascular disease
DFG :	Débit de filtration glomérulaire
ECG :	Électrocardiogramme
EDTSA :	Echo-Doppler des troncs supra-aortiques
EP :	Embolie pulmonaire
ESC :	European society of cardiology
ESH :	European society of hypertension
ETT :	Echographie trans-thoracique
FCS :	Fausse couche spontanée
FDR :	Facteur de risque
FV :	Facteur cinq
HAP :	Hyperaldostéronisme primaire
HAS :	Haute autorité de santé
HBA1c :	Hémoglobine glyquée
HDLc :	High density lipoprotein cholesterol
HDP :	Hypertensive disorder of pregnancy
HELLP syndrome :	Hemolysis elevated liver enzymes low platelet count syndrome
HTA :	Hypertension artérielle
HVG :	Hypertrophie ventriculaire gauche

IDM :	Infarctus du myocarde
IEC :	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC :	Indice de masse corporelle
IPS :	Index de pression systolique
LDH :	Lactate deshydrogénase
LDLc :	Low density lipoprotein cholesterol
MAPA :	Mesure automatique de la pression artérielle
MDRD :	Modification of diet in rénale disease
MFIU :	Mort fœtale in utéro
MG :	Médecin généraliste
MMHG :	Millimètre de mercure
NASCET :	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NP :	Normal pregnancy
PA :	Pression artérielle
PAD :	Pression artérielle diastolique
PAS :	Pression artérielle systolique
PE :	Pré-éclampsie
PEM :	Pré-éclampsie modérée
PES :	Pré-éclampsie sévère
PIGF :	Placental growth factor
RAR :	Rapport aldostérone sur rénine plasmatique
RCIU :	Retard de croissance intra-utérin
RCV :	Risque cardiovasculaire
ROT :	Réflexe ostéo-tendineux
SA :	Semaine d'aménorrhée
SAPL :	Syndrome des antiphospholipides
SAS :	Syndrome d'apnée du sommeil
SFHTA :	Société française d'hypertension artérielle
SFLT1:	Soluble fms-like tyrosine kinase 1
SM :	Syndrome métabolique
TCA :	Temps de céphaline activé
TP :	Taux de prothrombine
TTT :	Traitement
TVP :	Thrombose veineuse profonde
VEGF :	Vascular endothelial growth factor
VG :	Ventricule gauche

## SOMMAIRE :

<u>INTRODUCTION</u> .....	11
I. <u>Les hypertension artérielles de la grossesse</u> : .....	11
A - <u>Définitions</u> : .....	11
1. <u>L'hypertension artérielle (HTA) gravidique</u> .....	11
2. <u>La pré-éclampsie et ses complications</u> .....	12
B - <u>Epidémiologie</u> : .....	13
1. <u>Prévalence</u> .....	13
2. <u>Morbidité et mortalité</u> .....	13
3. <u>Facteurs de risque</u> .....	14
C - <u>L'HTA gravidique</u> : .....	16
1. <u>Mesure de la pression artérielle au cours de la grossesse</u> .....	16
2. <u>Les différents niveaux de sévérité de l'HTA gravidique</u> .....	17
3. <u>Prise en charge thérapeutique de l'HTA gravidique</u> .....	17
D - <u>La pré-éclampsie</u> : .....	18
1. <u>Physiopathologie</u> .....	18
2. <u>Signes cliniques et diagnostic de la pré-éclampsie</u> .....	21
3. <u>Pronostic à court terme</u> : .....	22
a) <u>Risques chez la mère</u> .....	22
b) <u>Risques pour le fœtus</u> .....	23
4. <u>Prise en charge de la pré-éclampsie</u> .....	24
II. <u>Evolution cardiovasculaire dans le post-partum</u> : .....	25
A - <u>Evolution vers une hypertension artérielle chronique dans le post-partum</u> : .....	25
1. <u>Prévalence de l'HTA chronique dans le post-partum</u> .....	25
2. <u>Facteurs de risque de persistance d'une HTA dans le post-partum</u> .....	29
B - <u>Risque cardiovasculaire dans le post-partum</u> : .....	31
1. <u>Un risque cardiovasculaire augmenté</u> .....	31
2. <u>Hypothèses physiopathologiques</u> .....	34

C -	<u>Prise en charge dans le post-partum :</u> .....	36
1.	<u>Quel suivi cardiovasculaire ?</u> .....	36
2.	<u>Intérêt de parcours coordonnés entre cardiologues et gynécologues pour un suivi optimal</u> .....	37
3.	<u>Retour sur l'expérience du CHU de Lille</u> .....	39
	<u>POPULATION ET METHODES</u> .....	41
I.	<u>Objectifs de la thèse</u> .....	41
II	<u>Population étudiée :</u> .....	41
A -	<u>Critères d'inclusion</u> .....	41
B -	<u>Les critères d'exclusion</u> .....	42
C-	<u>Constitution de la population étudiée</u> .....	42
III.	<u>Paramètres étudiés :</u> .....	43
A -	<u>Les antécédents :</u> .....	44
1.	<u>Les facteurs de risque cardiovasculaire</u> .....	44
2.	<u>Les antécédents personnels</u> .....	44
3.	<u>Les antécédents obstétricaux</u> .....	45
B -	<u>Le type d'événement gravidique</u> .....	46
C -	<u>Evaluation des traitements de l'HTA</u> .....	46
D -	<u>Le bilan réalisé dans le post-partum :</u> .....	47
1.	<u>La mesure de la PA :</u> .....	47
a)	<u>Mesure clinique et définition de l'HTA persistante</u> .....	47
b)	<u>MAPA de 24H</u> .....	47
2.	<u>Bilan biologique :</u> .....	48
a)	<u>Recherche des facteurs de risques cardiovasculaire</u> .....	48
b)	<u>Bilan étiologique de l'HTA</u> .....	48
c)	<u>Bilan de thrombophilie</u> .....	49

3.	<u>Les paramètres vasculaires :</u> .....	50
a)	<u>Mesure des IPS</u> .....	50
b)	<u>L'EDTSA</u> .....	50
4.	<u>Les paramètres cardiaques</u> .....	51
5.	<u>Le bilan étiologique :</u> .....	51
a)	<u>Analyse des surrénales</u> .....	51
b)	<u>Recherche d'une sténose des artères rénales</u> .....	51
c)	<u>Le syndrome d'apnée du sommeil</u> .....	51
6.	<u>Synthèse :</u> .....	52
a)	<u>Stratification du risque cardiovasculaire</u> .....	52
b)	<u>Bilan étiologique global</u> .....	53
IV.	<u>Analyses statistiques</u> .....	53
V.	<u>Ethique et droits des patientes</u> .....	53
	 <u>RESULTATS</u> .....	 55
I.	<u>Caractéristiques initiales de la population :</u> .....	55
A -	<u>Antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire</u> .....	55
B -	<u>Caractéristiques de la grossesse</u> .....	57
II.	<u>Présence d'une HTA persistante et profil tensionnel :</u> .....	59
A -	<u>Présence d'une HTA persistante</u> .....	59
B -	<u>Profils tensionnels</u> .....	59
C -	<u>Phénotype de l'HTA</u> .....	60
D -	<u>Analyse des traitements de l'HTA chronique ou persistante</u> .....	62
III.	<u>Recherche d'autres facteurs de risque cardiovasculaire et atteinte d'organes cibles :</u> .....	64
A -	<u>Facteurs de risque cardiovasculaire et profil rénal</u> .....	64
B -	<u>Les atteintes d'organes cibles</u> .....	66
C -	<u>Estimation du risque cardiovasculaire global</u> .....	66

IV.	<u>Bilan étiologique</u> :	67
A -	<u>Recherche d'une HTA secondaire en cas d'HTA persistante</u>	67
B -	<u>Bilan de thrombophilie</u>	68
V.	<u>Facteurs associés à la persistance d'une HTA dans le post-partum</u>	69
	<u>DISCUSSION</u> :	72
I.	<u>Rappels des principaux résultats de l'étude</u>	72
II.	<u>HTA dans le post-partum, quelle fréquence ?</u>	73
III.	<u>Quel type d'HTA dans le post-partum ?</u>	75
A -	<u>HTA systolique ou diastolique ?</u>	75
B -	<u>Quel rythme circadien ?</u>	75
C -	<u>Phénotype ambulatoire des HTA persistantes</u>	78
IV.	<u>Risque cardiovasculaire et prise en charge de l'HTA</u> :	79
A -	<u>Risque cardiovasculaire global</u> :	79
1.	<u>Les atteintes d'organe cible</u>	79
2.	<u>Le risque cardiovasculaire global</u>	80
B -	<u>Prise en charge de l'HTA</u>	81
V.	<u>Les étiologies des HTA</u> :	82
A -	<u>Profil hormonal</u>	82
B -	<u>La consommation de sel</u>	83
VI.	<u>Les facteurs prédictifs de persistance d'une HTA chronique</u>	83
VII.	<u>Limites et forces de l'étude</u> :	85
A -	<u>Les limites</u>	85
B -	<u>Les forces</u>	86
	<u>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</u>	88

# INTRODUCTION :

De nos jours, le niveau des connaissances médicales en matière de gynécologie permet à la plupart des femmes de mener à terme leur grossesse en garantissant leur sécurité et celle de l'enfant. Cependant, les troubles hypertensifs que sont l'HTA gravidique et la pré-éclampsie restent fréquents et grands pourvoyeurs de complications materno-foetales en raison de la gravité potentielle du tableau clinique pouvant aller jusqu'à engager le pronostic vital de la mère et du fœtus. De plus, des études récentes ont démontré qu'un risque cardiovasculaire augmenté persistait dans le post-partum chez les femmes ayant présenté un événement hypertensif gravidique. L'épidémiologie, la présentation clinique et les mécanismes physiopathologiques de ce risque cardiovasculaire majoré sont encore insuffisamment connus.

## **I-Les hypertensions artérielles de la grossesse :**

### **A-Définitions :**

Il n'y a pas une mais des hypertensions artérielles (HTA) de la grossesse de mécanismes et de conséquences différentes pour la mère et le fœtus. Connaître le niveau de pression artérielle avant la grossesse est essentiel pour différencier l'HTA chronique préexistante à la grossesse des anomalies gestationnelles dont la physiopathologie dépend d'une anomalie de la perfusion placentaire **(Tableau 1)**.

### **1-L'hypertension artérielle (HTA) gravidique :**

- L'hypertension artérielle gravidique se définit par l'apparition d'une hypertension artérielle correspondant à une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140mmhg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90mmhg, prise à au moins deux reprises (1) / (2) / (3).
- La mesure doit être effectuée au repos, en décubitus latéral gauche ou en position assise.

- Cette hypertension doit se déclarer après 20 semaines d'aménorrhée (SA) ou dans le post-partum immédiat, c'est à dire les 6 semaines suivant l'accouchement. Si cette HTA se développe avant 20 SA, il s'agit d'une hypertension artérielle chronique qui est considérée comme préexistante à la grossesse (1) / (2) / (3).

## 2-La pré-éclampsie et ses complications :

- La pré-éclampsie, anciennement appelée toxémie gravidique, est définie par l'association d'une hypertension artérielle (PAS  $\geq$  140mmhg et/ou PAD  $\geq$  90mmhg), apparaissant après 20 semaines d'aménorrhée, associée à une protéinurie supérieure à 0,3grammes/ 24heures (1) / (2) / (3). C'est une forme grave d'hypertension artérielle chez la femme enceinte.
- La pré-éclampsie précoce est définie par l'apparition de la maladie avant 34 semaines d'aménorrhée (1) / (2).
- La pré-éclampsie sévère est définie par des chiffres de pression artérielle élevés (PAS  $\geq$  160mmhg et/ou PAD  $\geq$  110mmhg) ou la présence d'une atteinte organique telle que la présence d'une insuffisance rénale, d'une protéinurie supérieure à 3 grammes / 24 heures, d'un Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelet count (HELLP) syndrome, d'un œdème aigu du poumon, d'une douleur épigastrique en barre ou encore de troubles neurologiques persistants (1) / (2) / (3).

HTA avant la grossesse (20 semaines)	Pas de protéinurie	Protéinurie (>300 mg/24h)
NON	HTA gravidique	Prééclampsie
OUI	HTA chronique	HTA chronique avec prééclampsie surajoutée

**Tableau 1 :** Les hypertensions artérielles de la grossesse.

HTA : hypertension artérielle.

- Le HELLP syndrome est, quant à lui, défini par l'association de stigmates d'hémolyse sur le bilan sanguin (augmentation des LDH et de la bilirubine libre, présence de schizocytes, baisse de l'haptoglobine) avec une thrombopénie et une cytolysé hépatique.

- L'éclampsie se caractérise par la survenue de crises convulsives tonico-cloniques qui se produisent dans un contexte de trouble hypertensif gravidique.

## **B-Epidémiologie :**

### 1-Prévalence :

- La survenue d'une hypertension artérielle au cours de la grossesse est estimée entre 6 et 10% des cas aux États-Unis et en Europe (4) / (5). Ainsi, une hypertension artérielle chronique, c'est à dire préexistante à la grossesse, est retrouvée chez 1 à 5% des femmes enceintes tandis qu'une hypertension artérielle gravidique se déclare chez 5 à 6% des patientes.
- La pré-éclampsie, elle, survient dans 1 à 5% des cas soit 40 000 grossesses par an en France. Cependant, elle peut se manifester dans plus de 30% des grossesses si des facteurs de risque sont présents chez la mère (4) / (5).
- Le HELLP syndrome, forme grave de pré-éclampsie avec engagement du pronostic vital maternel, à une fréquence d'environ 1/100 000 grossesses aux États-Unis et en Europe (6).
- L'éclampsie, complication grave de la pré-éclampsie en l'absence de prise en charge, reste rare en Europe avec une incidence d'environ 1,5 à 3 pour 10 000 grossesses (7).
- Le risque de récurrence de troubles hypertensifs pendant les grossesses ultérieures est de 20 à 50% pour l'hypertension artérielle gravidique (8) et de 20 à 25% pour un épisode de pré-éclampsie (9). Les récurrences sont d'autant plus fréquentes que le trouble hypertensif a débuté tôt au cours de la grossesse et qu'il persiste après 5 semaines de post-partum (10).

### 2-Morbidité et mortalité :

- En termes de fréquence, la pré-éclampsie reste la première cause de morbidité et de mortalité maternelle et foetale dans le monde, notamment au vu des nombreuses complications qu'elle peut engendrer (11) / (12). En France, la pré-éclampsie est la

deuxième cause de décès maternel après les hémorragies de la délivrance (environ 20 décès par an) et est responsable d'environ un tiers des naissances de grands prématurés (13).

- Sur les 40 000 femmes concernées chaque année en France, une forme grave de la maladie sera retrouvée dans un cas sur dix et nécessitera le plus souvent une extraction fœtale en urgence (13).

### 3-Facteurs de risque :

- Les troubles hypertensifs de la grossesse présentent de nombreux facteurs de risque de différente nature (1) / (14) / (15) / (16) / (17), qui sont cependant communs pour l'hypertension artérielle gravidique et la pré-éclampsie (**Tableau 2**).
- Parmi les facteurs de risque, on retrouve le syndrome des antiphospholipides ou SAPL qui se définit par la présence dans le sang d'anticorps particuliers (anticorps anticardiolipine, anti-B2GP1, anticoagulant circulant de type lupique, antiphosphatidylétanolamine) associés à des manifestations thrombotiques ou à des complications obstétricales. En effet, ce syndrome peut engendrer des fausses couches spontanées (FCS) précoces notamment au cours des 3 premiers mois, mais aussi des retards de croissance in-utéro, une prématurité ou encore des morts fœtales in-utéro (MFIU). Le lien entre SAPL et pré-éclampsie est fort puisque dans la littérature il est rapporté qu'environ 1/3 des femmes avec un SAPL développeront une pré-éclampsie pendant leurs grossesses (18). De plus, les complications que peut entraîner cette maladie, comme la MFIU, sont des critères de diagnostic du SAPL.

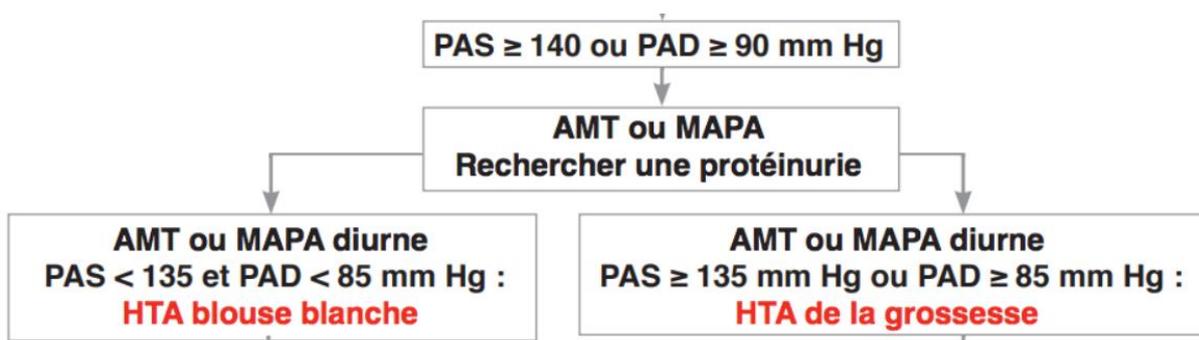
<b>Facteurs génétiques</b>	ATCD familiaux de pré-éclampsie
	Sujet noir, hispanique
<b>Facteurs immunologiques</b>	Nulliparité, primiparité
	Faible durée d'exposition au sperme du géniteur
	Insémination avec sperme de donneur
<b>Facteurs physiologiques</b>	Âge < 20 ans ou > 35 ans
<b>Facteurs environnementaux</b>	Stress
	Altitude
	Travail/fatigue
<b>Pathologies maternelles</b>	Obésité/ IMC > 35kg/m <sup>2</sup>
	Insulino-résistance/ diabète
	HTA chronique
	Maladies rénales chroniques
	Thrombophilie acquise/ SAPL
	Maladies auto-immunes
	Le syndrome des ovaires polykystiques
<b>Facteurs maternels en liens avec la grossesse</b>	ATCD personnel d'HTA gravidique ou de pré-éclampsie
	Grossesse multiple
<b>Facteurs fœtaux en liens avec la grossesse</b>	Choriocarcinome
	Anasarque foetale
	Môle hydatiforme

**Tableau 2 :** Facteurs de risque d'HTA gravidique et de pré-éclampsie (14) / (15) / (16) / (17).  
*IMC : indice de masse corporel, ATCD : antécédents, HTA : hypertension artérielle, SAPL : syndrome des antiphospholipides.*

### C-L'HTA gravidique :

#### 1-Mesure de la pression artérielle au cours de la grossesse :

- La pression artérielle doit être contrôlée lors de chaque consultation chez l'obstétricien, la sage-femme ou le médecin traitant. Elle doit être prise en position assise, en milieu médical, après au moins 5 minutes de repos, avec un appareil électronique huméral homologué (1) / (3). En cas de découverte en consultation d'une HTA légère à modérée, celle-ci doit être confirmée par des mesures en dehors du cabinet médical pour éliminer un effet blouse blanche, afin de ne pas traiter en excès. Deux techniques ambulatoires sont alors à la disposition des praticiens pour confirmer cette HTA. Il existe tout d'abord l'automesure tensionnelle (AMT) qui se pratique selon la « règles des 3 », c'est à dire 3 mesures le matin avant le petit déjeuner et la prise des médicaments, 3 mesures le soir avant le coucher, à faire 3 jours de suite, en espaçant les mesures de quelques minutes. Il est également possible de réaliser une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), avec prise de la pression artérielle (PA) programmée toutes les 15, 20 ou 30 minutes pendant 24H par un appareil électronique validé, au domicile de la patiente, c'est à dire dans son environnement habituel (**Figure 1**). Les chiffres retenus pour la confirmation de l'HTA que ce soit en automesure ou en MAPA sont une PAS diurne  $\geq 135$ mmHg et/ou une PAD diurne  $\geq 85$ mmHg (3).



**Figure 1 :** Confirmation de l'HTA chez la femme enceinte (3).

*HTA : hypertension artérielle, AMT : automesure tensionnelle, MAPA : mesure automatique de la pression artérielle, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique.*

- Il est également important de connaître les variations physiologiques de la PA au cours de la grossesse pour pouvoir interpréter les résultats de façon adaptée. En effet, en l'absence d'anomalie de la placentation, il existe une baisse physiologique de la PA au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, maximale à 22 SA, en lien notamment avec le bas niveau de résistance dans le système vasculaire utéro-placentaire. Puis, au cours du troisième trimestre, la PA retrouve des chiffres équivalents à ceux présents avant le début de la grossesse avec une augmentation progressive (19).

### 2-Les différents niveaux de sévérité de l'HTA gravidique :

- Au cours de la grossesse, on définit deux groupes d'HTA en fonction des chiffres tensionnels que sont l'HTA légère à modérée et l'HTA sévère. Le **Tableau 3** précise les valeurs des deux groupes (3).

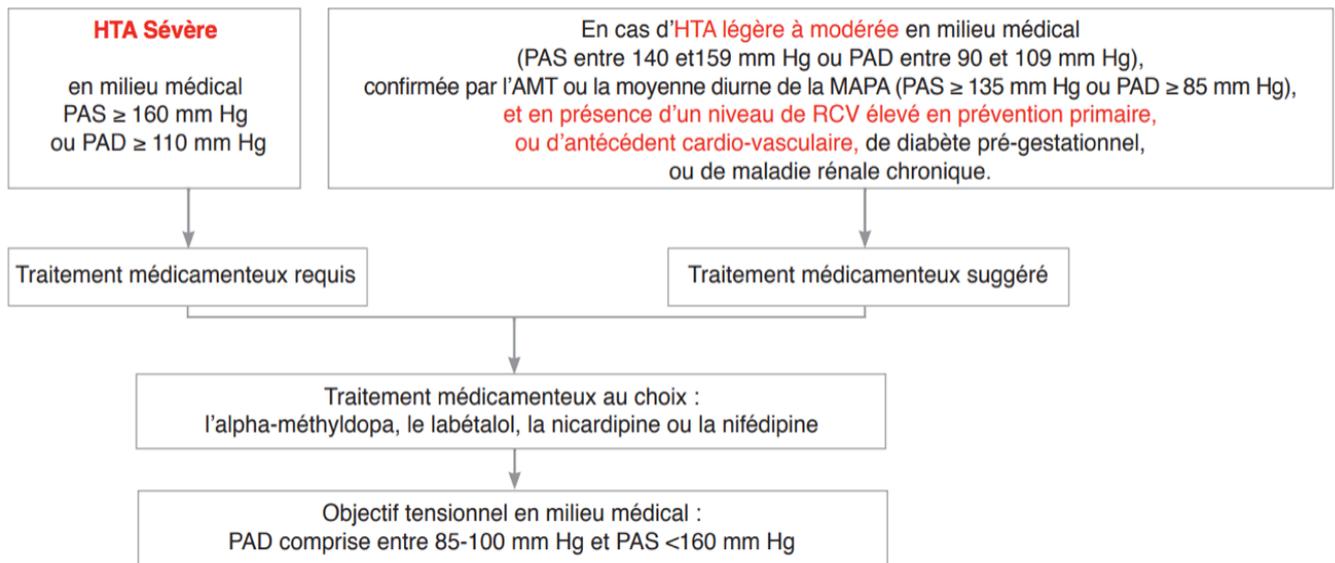
<b>HTA légère à modérée</b>	140 < PAS < 160 mmhg ou 90 < PAD < 110 mmhg
<b>HTA sévère</b>	PAS > ou égal à 160 mmhg ou PAD > ou égal à 110 mmhg

**Tableau 3 :** Grade de sévérité de l'HTA chez la femme enceinte (3).

HTA : hypertension artérielle, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique.

### 3-Prise en charge thérapeutique de l'HTA gravidique :

- En cas d'HTA sévère ou d'HTA légère à modérée associée à des comorbidités (listées dans la **Figure 2**), le traitement antihypertenseur doit être initié. Les traitements pouvant être débutés pendant la grossesse sont détaillés dans la **Figure 2**. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 et l'ALISKIREN ne sont pas recommandés au premier trimestre et formellement contre-indiqués au deuxième et troisième trimestres. Les anitaldostérones doivent aussi être substitués ([www.crat.fr](http://www.crat.fr)). Les objectifs recommandés de PA de consultation sont une PAD entre 85 et 100 mmhg et une PAS < à 160 mmhg (3).



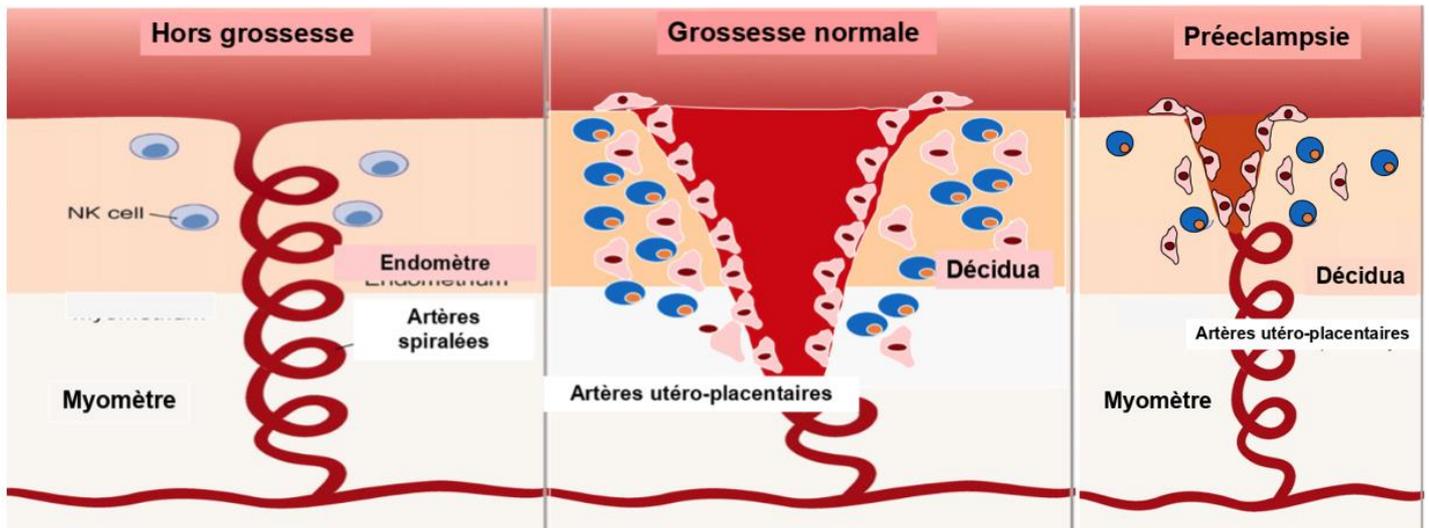
**Figure 2 :** Algorithme de prise en charge de l'HTA gravidique (3).

*HTA : hypertension artérielle, AMT : automesure tensionnelle, MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle de 24H, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, RCV : risque cardiovasculaire.*

### **D-La pré-éclampsie :**

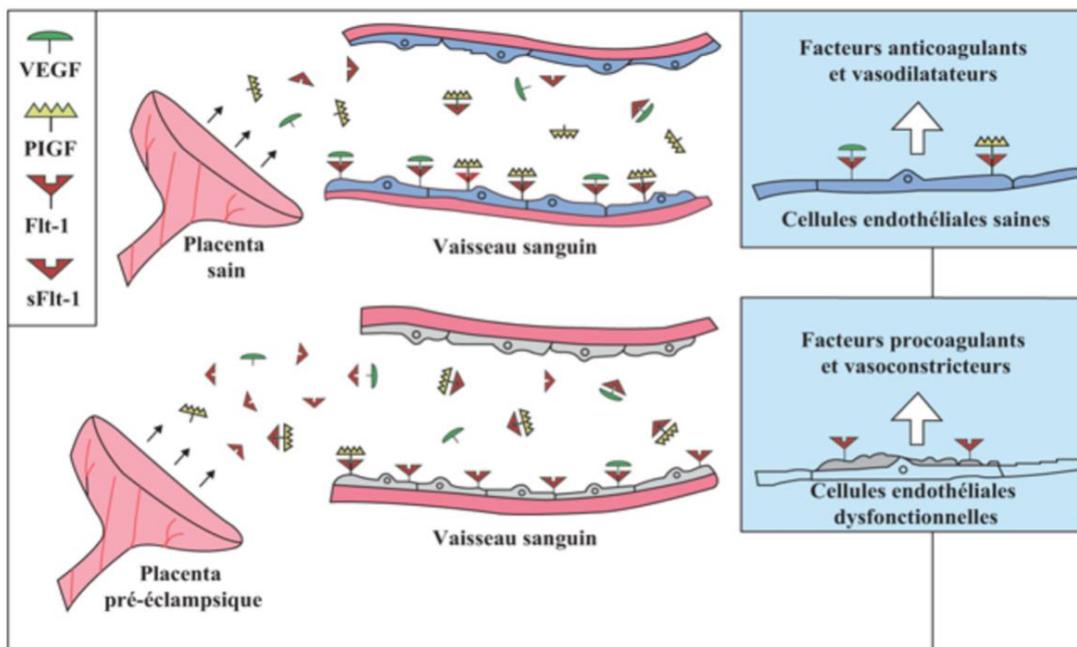
#### **1-Physiopathologie :**

- La physiopathologie de la pré-éclampsie est encore à ce jour partiellement comprise, particulièrement le facteur déclenchant initial. Cependant, il semblerait que le placenta, et notamment un développement anormal de celui-ci, soit au cœur du problème. Au cours d'une grossesse normale, la placentation a lieu entre 16 et 22 SA avec l'apparition du syncytiotrophoblaste autour de l'œuf qui vient ensuite s'accrocher à la paroi utérine (1). Puis, il y a envahissement par le trophoblaste des artères spiralées qui deviennent aréactives au stress vasculaire avec une faible résistance et une haute capacitance permettant d'assurer les échanges materno-foetaux.
- Chez les patientes présentant des épisodes de pré-éclampsie, des anomalies des artères spiralées, à type de défaut d'invasion de celles-ci par les cellules trophoblastiques, ont été mises en évidence lors de l'analyse anatomique du placenta. Il semblerait que ce soit au moment de la formation du placenta (placentation) que ces anomalies se développent (20), du moins, pour les pré-éclampsies précoces (**Figure 3**).



**Figure 3 :** Anomalie de la placentation (20).

- Le défaut d'invasion trophoblastique des artères spiralées du placenta entraîne une hypoxie placentaire qui se solde ensuite par l'apparition d'un stress oxydatif au niveau des cellules déciduales et endothéliales de la mère (20), **(Figure 4)**.



**Figure 4:** La dysfonction endothéliale (20).

VEGF : *Vascular Epithelial Growth Factor*, PlGF : *Placental Growth Factor*, Flt-1/sFlt-1 : *fms-Like Tyrosine Kinase*

- Ce stress oxydatif entraîne lui-même une libération de substances vasoconstrictives dans la circulation maternelle et parallèlement des nécroses cellulaires qui aboutissent à une réaction inflammatoire locale. La présence de substances vasoconstrictives dans la circulation maternelle provoque une hypoxie tissulaire entraînant elle-même le relargage de substances anti-angiogéniques dans le sang de la mère. Ces substances anti-angiogéniques, comme SFLT1, sont responsables elles aussi d'une vasoconstriction par des actions inhibitrices sur des facteurs vasodilatateurs comme l'oxyde nitrique synthase (20).
- En effet, il a été mis en évidence une circulation accrue de facteurs anti-angiogéniques comme SFLT1, dans les semaines qui précèdent un épisode de pré-éclampsie, à un taux 5 à 8 fois plus élevé que chez des patientes qui ne développent pas de pré-éclampsie. Parallèlement, il existe un taux plus bas de PGF (qui apparaît parfois sous l'acronyme PIGF) chez les femmes présentant un épisode de pré-éclampsie (21) / (22). C'est ainsi que le dosage de ces facteurs et notamment le rapport SFLT1/PGF permet d'obtenir un score de risque qui a une bonne valeur prédictive négative. Ainsi, lorsqu'il est faible (inférieur à 38), il permet de classer la femme dans une catégorie à bas risque de développement d'une pré-éclampsie, (23).
- Une étude anglaise randomisée, contrôlée, en double aveugle, parue dans le Lancet en 2019, a montré que la connaissance d'un taux circulant élevé du facteur anti-angiogénique PIGF, prise en compte dans la pratique clinique, pouvait aider à diagnostiquer les femmes souffrant de pré-éclampsie de façon plus précoce et donc de réduire la morbidité et la mortalité materno-foetale importante de ce trouble hypertensif en prenant en charge ces femmes de façon plus précoce (24).
- En parallèle de cette physiopathologie d'hypoxie, il semble exister une prédisposition génétique de certaines femmes pour des épisodes de pré-éclampsie notamment en ce qui concerne l'indoléamine 2,3-dioxygénase et le gène STOX1 (20).

## 2-Signes cliniques et diagnostic de la pré-éclampsie :

- La pré-éclampsie se définit par l'association d'une HTA gravidique avec une protéinurie  $> 0,3\text{g}/24\text{H}$ . Il est ainsi recommandé de rechercher une protéinurie par la réalisation d'une bandelette urinaire une fois par mois au cours de la grossesse. La présence d'une croix ou plus à la bandelette urinaire nécessite une confirmation sur un échantillon d'urine du matin ou sur le recueil de la diurèse des 24H. Une protéinurie supérieure à  $300\text{mg}/24\text{H}$  ou un ratio protéinurie/créatininurie  $>$  ou égal à  $30\text{mg}/\text{mmol}$  ( $300\text{mg}/\text{g}$ ) sont pathologiques et cela permet, en présence d'une HTA gravidique, de confirmer le diagnostic de pré-éclampsie (1) / (2) / (3).
- Cliniquement, on observe principalement des signes en lien avec l'HTA comme des céphalées, des malaises ou encore une asthénie et la protéinurie peut être responsable d'œdèmes des membres inférieurs si elle est importante (1).
- La pré-éclampsie est considérée comme sévère si elle s'accompagne d'un des signes cliniques décrits dans le **Tableau 4** (1) / (3).

<b>Atteinte cardiovasculaire</b>	HTA sévère : PAS > 160mmhg et/ou PAD > 110mmhg
	oedème aigu du poumon
<b>Atteinte rénale</b>	Oligurie avec diurèse < 500ml/24h
	Créatinine > 135umol/L
	Protéinurie > 5g/24H
<b>Atteinte digestive</b>	Douleur à type de barre épigastrique persistante
	Nausées ou vomissements
<b>Atteinte neurologique</b>	Eclampsie
	Troubles neurologiques persistants : troubles visuels, ROT vifs et polycinétiques, céphalées violentes, phosphènes, acouphènes
<b>Atteinte obstétricale</b>	HELLP syndrome
	Hématome rétro-placentaire
	Retard de croissance intra-utérin

**Tableau 4 :** Signes cliniques de la pré-éclampsie sévère (1) / (3).

*HTA : hypertension artérielle, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, ROT : reflexes ostéo-tendineux, HELLP : Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelet count.*

### 3-Pronostic à court terme :

A court terme, et en fonction de la sévérité de leur présentation, les troubles hypertensifs de la grossesse peuvent mettre en jeu le pronostic vital de la mère (25) et de l'enfant, ce qui fait toute la gravité de cette pathologie.

#### a) Risques chez la mère :

La pré-éclampsie peut conduire à de nombreuses complications pouvant engager le pronostic vital maternel avec notamment l'éclampsie, définie par des épisodes de crises convulsives tonico-cloniques généralisées, pour laquelle l'extraction fœtale en urgence est indiquée (1).

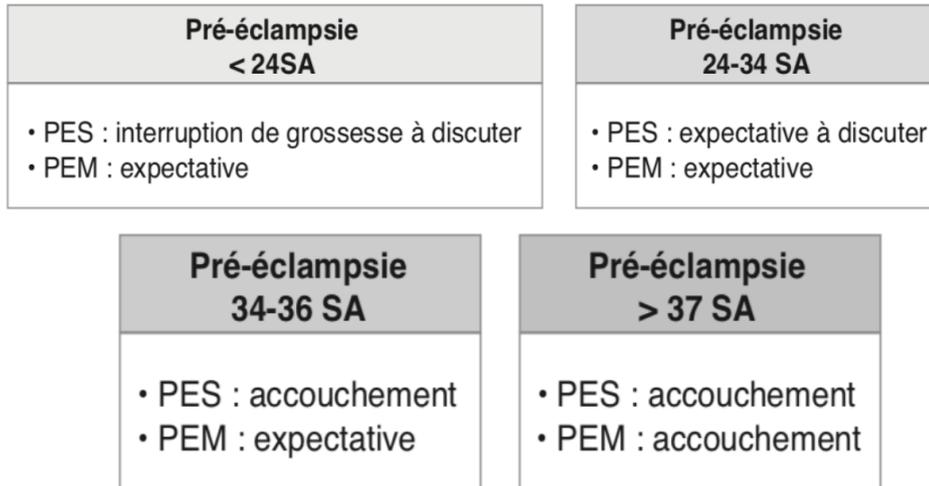
- Un HELLP syndrome est aussi une complication sévère de la pré-éclampsie, défini par l'association de stigmata d'hémolyse (augmentation des LDH et de la bilirubine libre, baisse de l'haptoglobine, présence de schizocytes) avec une thrombopénie et une cytolysé hépatique (ASAT > 3 fois la norme). Ce syndrome est une situation conduisant également à l'extraction fœtale en urgence (1).
- Elle peut également se compliquer d'une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) (26) qui regroupe des anomalies de la coagulation avec une baisse des plaquettes et du fibrinogène, une augmentation du TP et du TCA ainsi que des d-dimères. Si cette situation s'installe de façon aiguë, elle peut être responsable de saignements importants. Au contraire si elle évolue de façon insidieuse sur plusieurs semaines ou plusieurs mois, elle peut provoquer des thromboses et mettre en jeu le pronostic vital maternel et fœtal.
- En outre, la pré-éclampsie peut être responsable de l'apparition d'un hématome rétro-placentaire (« *placenta abruptio* »), caractérisé par la présence d'un hématome entre la paroi utérine et le placenta, secondaire à un décollement prématuré de celui-ci. La présence de cet hématome entraîne une ischémie placentaire elle-même responsable d'une baisse des échanges materno-foetaux. Cette situation clinique aboutit fréquemment à la mort fœtale in utero (MFIU).
- De plus, ces situations peuvent aboutir, dans les cas les plus sévères, à une hémorragie cérébrale, qui est d'ailleurs la première cause de décès maternel dans ce contexte (25).

b) Risques pour le fœtus :

Il est en de même pour le fœtus qui peut présenter un retard de croissance intra-utérin (RCIU) (poids en dessous du 10<sup>ème</sup> percentile) ou encore une prématurité (naissance avant 34 semaines d'aménorrhée). De plus, en l'absence d'une prise en charge optimale, toutes les complications de la pré-éclampsie peuvent mener à une MFIU (1).

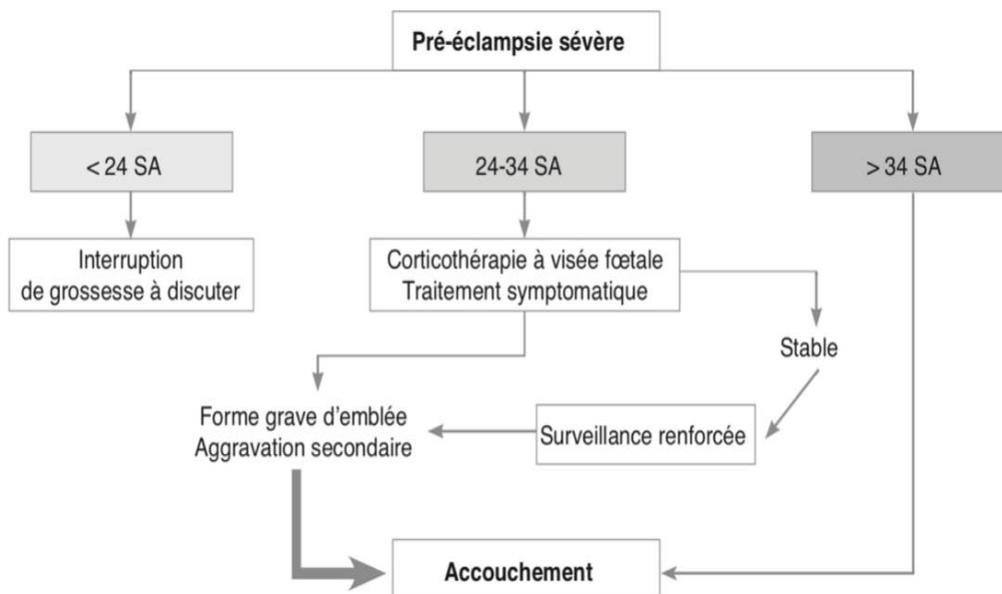
4-Prise en charge de la pré-éclampsie :

La prise en charge de la pré-éclampsie dépend de plusieurs facteurs et notamment du terme de la grossesse et de la gravité du tableau clinique (1) / (3), **(Figure 5)**.



**Figure 5 :** Prise en charge en fonction du terme et de la gravité de la pré-éclampsie (3). PEM= pré-éclampsie modérée, PES= pré-éclampsie sévère, SA= semaine d'aménorrhée.

Pour toute pré-éclampsie avant 34 SA, un traitement par bétaméthasone injectable, pour maturation fœtale, est recommandé **(Figure 6)**. De plus, une injection de sulfate de magnésium IV doit être réalisée en cas d'éclampsie ou de signes neurologiques faisant craindre une éclampsie ainsi qu'en cas de naissance avant 33 SA (1) / (3).



**Figure 6 :** Prise en charge de la pré-éclampsie sévère (3). SA= semaine d'aménorrhée, PEM= pré-éclampsie modérée, PES= pré-éclampsie sévère.

En ce qui concerne la prévention de la récurrence, chez les patientes présentant un antécédent de pré-éclampsie, il est recommandé de prescrire de l'aspirine à faible dose (entre 75 et 160mg) avant 20 SA, idéalement à la fin du premier trimestre ou au moins dès l'écho de datation effectuée, jusqu'à 35 SA (3).

## **II. Evolution cardiovasculaire dans le post-partum :**

D'après les recommandations internationales, l'HTA développée pendant la grossesse, dans un contexte d'hypertension artérielle gravidique ou de pré-éclampsie, doit s'être amendée dans les trois mois qui suivent l'accouchement (27) / (28) avec des chiffres de pression artérielle en dessous de 140mmhg pour la systolique et en dessous de 90mmhg pour la diastolique en consultation. Au-delà de ce délai, l'hypertension artérielle est considérée comme chronique. Depuis quelques années, plusieurs études épidémiologiques ont montré un risque accru de développer une HTA chronique dans le post-partum ainsi qu'une augmentation du risque cardio-vasculaire chez les femmes ayant présenté un désordre hypertensif au cours de leur grossesse.

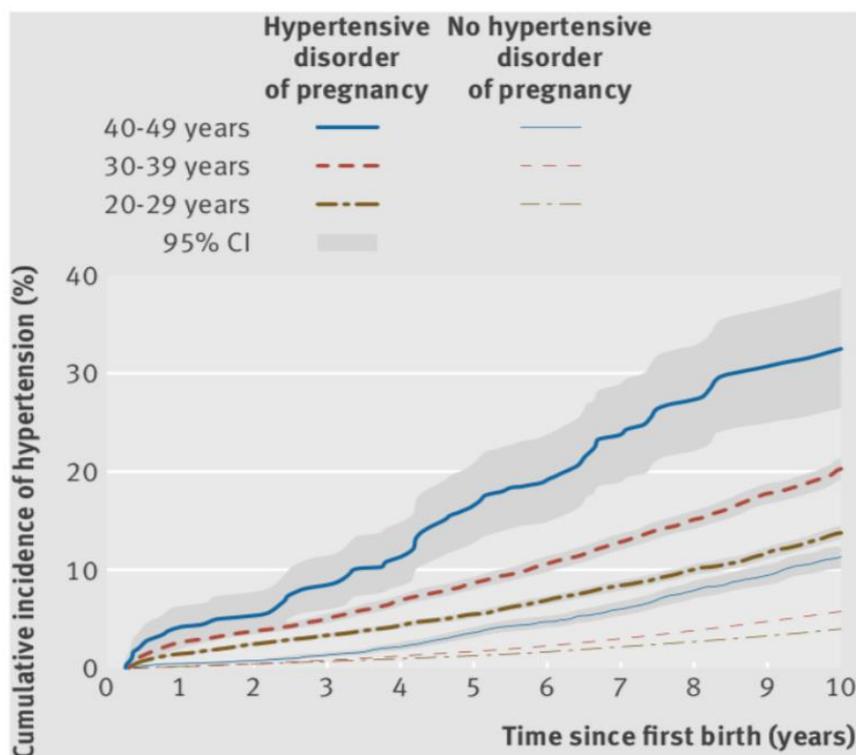
### **A-Evolution vers une hypertension artérielle chronique dans le post-partum :**

Le lien entre pré-éclampsie et développement d'une hypertension artérielle chronique dans les années qui suivent la grossesse est solidement démontré dans la littérature. Cependant, le délai d'apparition, la prévalence clinique et les facteurs de risque d'une HTA chronique dans le post-partum, en cas d'événement hypertensif gravidique, sont encore mal connus.

#### **1-Prévalence de l'HTA chronique dans le post-partum :**

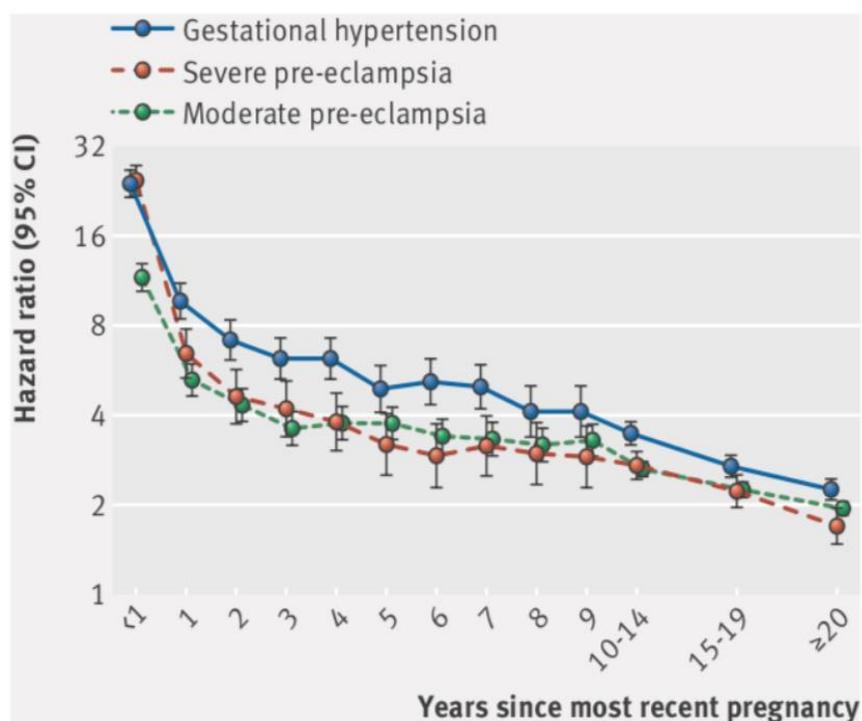
Si une large étude épidémiologique danoise (29) apporte des informations importantes sur la prévalence de l'HTA dans le post-partum chez les femmes ayant présenté une HTA gravidique ou une pré-éclampsie, peu d'études avec une mesure clinique de la pression artérielle sont disponibles.

- Cette étude de cohorte danoise, publiée dans le « British Medical Journal » en 2017, fondée sur une base de données médicales nationales regroupant 1,5 millions de femmes primipares, s'est intéressée à l'incidence de l'hypertension artérielle chronique après un épisode de trouble hypertensif gravidique. L'HTA était définie en fonction de la prescription d'un traitement antihypertenseur. A 1 an du post-partum, le taux d'utilisation d'un traitement antihypertenseur chez les femmes ayant présenté un événement hypertensif gravidique était de 11% versus 0,5% chez les femmes avec une grossesse normale. La **Figure 7** montre l'incidence d'une HTA chronique à 10 ans chez des femmes ayant présenté, ou non, un épisode de pré-éclampsie en fonction de leur âge au moment de la grossesse. On observe un taux d'HTA persistante nettement plus élevé chez les femmes avec antécédent de pré-éclampsie, même chez les patientes plus jeunes (29).



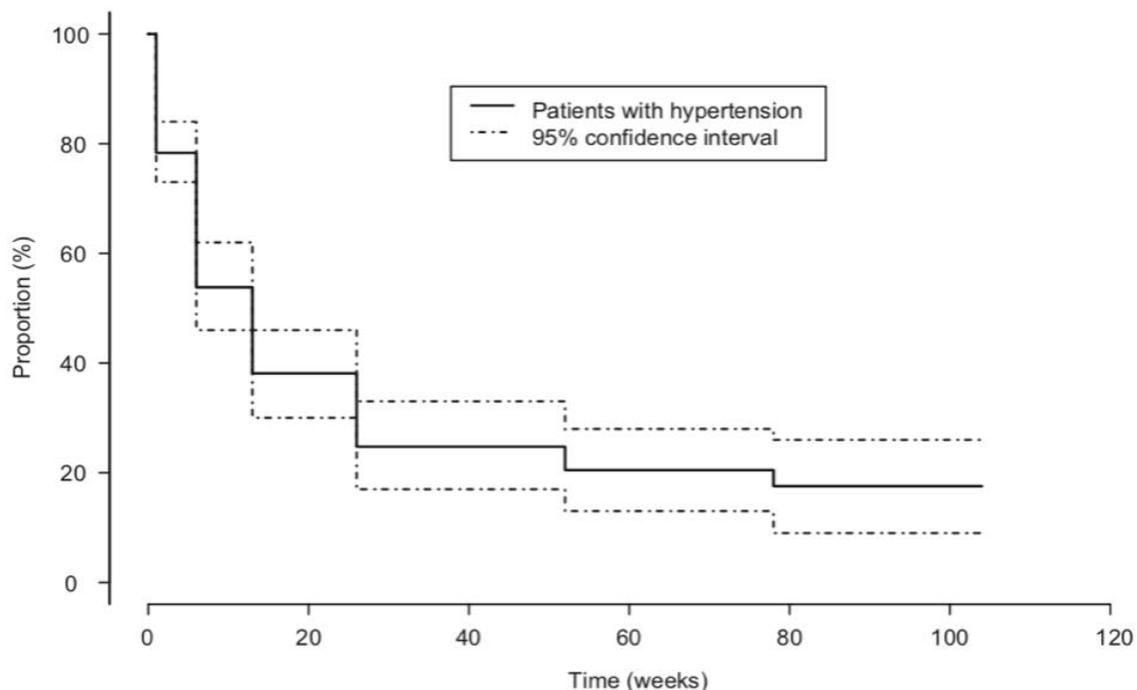
**Figure 7 :** Incidence d'une HTA chronique après un épisode de pré-éclampsie d'après l'étude danoise (29).

Ainsi, en cas d'évènement hypertensif gravidique survenu entre 20 et 29 ans, la prévalence d'HTA était de 14% à 10 ans versus 4% en cas de grossesse normale ; et entre 40 et 49 ans de 32% à 10 ans versus 11%. L'incidence cumulée d'HTA à 10 ans du post-partum d'une femme de 20-29 ans ayant eu une pré-éclampsie était plus importante qu'une femme de 40-49 ans sans pré-éclampsie. Au total, le risque de développer une HTA était multiplié par 10 entre 1 et 10 ans du post-partum et par 2 à 20 ans ou plus chez les femmes ayant eu un évènement hypertensif gravidique par rapport aux femmes avec une grossesse normale. De plus, issue de cette même étude, la **Figure 8** montre que le risque de développer une hypertension artérielle chronique était maximal durant les premières années du post-partum avec un risque multiplié de 12 à 25 à 1 an, en fonction de la sévérité de l'épisode (29).



**Figure 8 :** Risque de survenue d'une HTA chronique en fonction de la sévérité de l'évènement hypertensif gravidique et du délai post-partum selon l'étude danoise (29).

- Au niveau clinique, une étude prospective publiée en 2018, réalisée sur 115 femmes ayant souffert d'une pré-éclampsie et ayant bénéficié d'une MAPA entre 6 et 12 semaines du post-partum, constatait un taux de « persistance » d'une hypertension artérielle de près de 50% avec 24% des femmes encore sous traitement antihypertenseur (30).
- Une autre étude rétrospective portant sur 200 femmes ayant présenté une pré-éclampsie sévère retrouvait 41,5% d'HTA confirmée en ambulatoire et une forte prévalence d'HTA masquée (17,5%) (31).
- Enfin, une étude prospective réalisée sur 205 femmes ayant eu un épisode de pré-éclampsie au cours de leur grossesse suggère que la résolution de l'hypertension artérielle dans le post-partum est plus long que ce qui était initialement supposé. En effet, à six semaines du post-partum, 54% des patientes restaient hypertendues. Ce chiffre n'était plus que de 39% à trois mois de l'accouchement et 18% deux ans après la grossesse comme le montre la **Figure 9** (32).



**Figure 9 :** HTA chronique dans le post-partum en fonction du délai depuis l'accouchement d'après une étude prospective réalisée chez 205 femmes ayant présenté une pré-éclampsie (32).

Cette même étude montrait que le temps de normalisation des chiffres tensionnels après l'accouchement dépendait aussi de la sévérité de l'HTA pendant la grossesse. Effectivement, pour chaque augmentation de la pression artérielle systolique de 10mmHg, le temps nécessaire à la normalisation de la pression artérielle augmentait de 60%. De même, pour chaque augmentation de la pression artérielle diastolique de 10mmHg, le temps de retour à la normale des chiffres tensionnels augmentait de 40% (32).

- Au total, le risque d'HTA chronique dans le post-partum est multiplié par 2 à 10, selon les études, chez les femmes ayant présenté un événement hypertensif gravidique par rapport aux femmes ayant eu une grossesse normale. La prévalence d'une HTA chronique dans le post-partum varie de 20 à 50% entre 6 et 12 semaines du post-partum, de 20 à 40% à 1 an de l'accouchement et de 20 à 60% à 2 ans de la grossesse selon les études. Celles-ci sont hétérogènes avec différents types d'événements considérés ainsi que différentes définitions de l'HTA. De plus, la chronologie de disparition ou de réapparition d'une HTA dans le post-partum est encore mal connue.

### 2-Facteurs de risque d'une HTA chronique dans le post-partum :

La connaissance des facteurs de risque de « persistance » d'une HTA dans le post-partum est essentielle pour mieux cibler les femmes à risque et ainsi pouvoir réaliser un dépistage plus précoce et plus adapté chez ces patientes à plus haut risque cardio-vasculaire. Il n'existe que très peu d'études, qui sont le plus souvent de faible niveau de preuve, réalisées sur de petits effectifs, qui concernent les facteurs de risque de « persistance » de l'HTA dans le post-partum et leurs conclusions sont loin d'être unanimes.

- En effet, dans une étude ougandaise, prospective, parue en 2010 et réalisée sur 200 femmes ayant présenté un épisode de pré-éclampsie, l'âge de la patiente (entre 30 et 35 ans), le taux élevé de créatinine sanguine et d'acide urique ainsi qu'une protéinurie importante à 6 semaines du post-partum sont apparus comme des facteurs prédictifs de l'évolution vers une hypertension artérielle chronique (33).

- Dans une seconde étude prospective, parue en 2012 et réalisée sur 339 primipares avec un antécédent de pré-éclampsie, il est ressorti des analyses statistiques que l'obésité, la présence d'un syndrome métabolique, un taux de LDL cholestérol élevé, une insulino-résistance, une microalbuminurie, une histoire familiale d'hypertension artérielle gravidique ou encore un accouchement avant 34 semaines d'aménorrhée étaient des facteurs de risque de développer une hypertension artérielle dans le post-partum (34).
- Une autre étude prospective ougandaise, parue en 2013, a retrouvé, après avoir suivi 188 femmes atteintes de pré-éclampsie jusqu'à 3 mois du post-partum, que l'âge de la mère au moment de la grossesse, l'âge gestationnel au moment de l'accouchement et la parité étaient des facteurs de risque d'évolution vers l'hypertension artérielle chronique (35).
- En 2015, une étude coréenne rétrospective a constaté des résultats significatifs pour le tabagisme, l'IMC élevé et l'apparition précoce de l'hypertension avec atteinte organique durant la grossesse comme facteurs prédictifs indépendants de « persistance » de l'hypertension artérielle (36).
- Enfin, en 2016, une étude israélienne réalisée sur 108 femmes dans le groupe pré-éclampsie et 87 dans le groupe témoin a montré que les facteurs prédictifs indépendants de « persistance » d'une hypertension artérielle étaient un IMC élevé, un âge maternel avancé au moment de la grossesse et une multiparité (37).
- Les résultats de ces différentes études confirment ainsi l'hétérogénéité des données actuelles concernant les facteurs qui peuvent prédire d'une évolution vers l'HTA chronique après un trouble hypertensif de la grossesse et souligne la nécessité de réaliser des études supplémentaires sur le sujet.

**B-Risque cardiovasculaire dans le post-partum :****1-Un risque cardiovasculaire augmenté :**

De nombreuses études ont démontré une élévation du risque cardiovasculaire dans le post-partum chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie ou une HTA gravidique (38) / (39) / (40) / (41) avec un risque augmenté d'événements cardiovasculaires (**Tableau 5**).

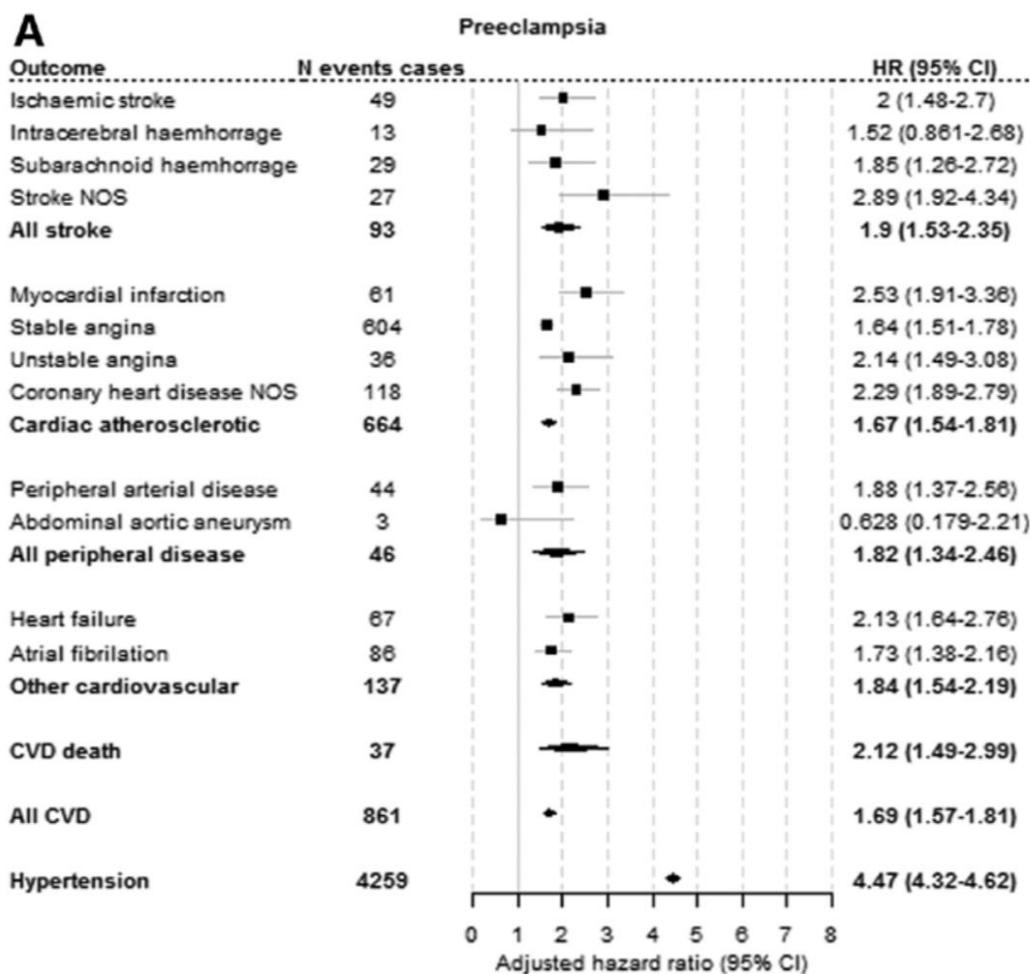
MERE	Risque relatif
HTA chronique	x 3 à 4
Diabète de type II	x 2 à 3
Syndrome métabolique	x 3
Coronaropathie (infarctus fatal et non fatal)	x 2
Infarctus cérébral	x 2
Démence vasculaire	x 2 à 3
AOMI	x 2
Maladie thrombo-embolique veineuse	x 2
Insuffisance rénale chronique	x 2 à 3
Mortalité cardiovasculaire	x 1.5 à 2

**Tableau 5 :** Risque relatif de maladie cardiovasculaire, rénale et métabolique en cas de désordre hypertensif de la grossesse par rapport aux femmes avec une grossesse normale (38) / (39) / (40) / (41).

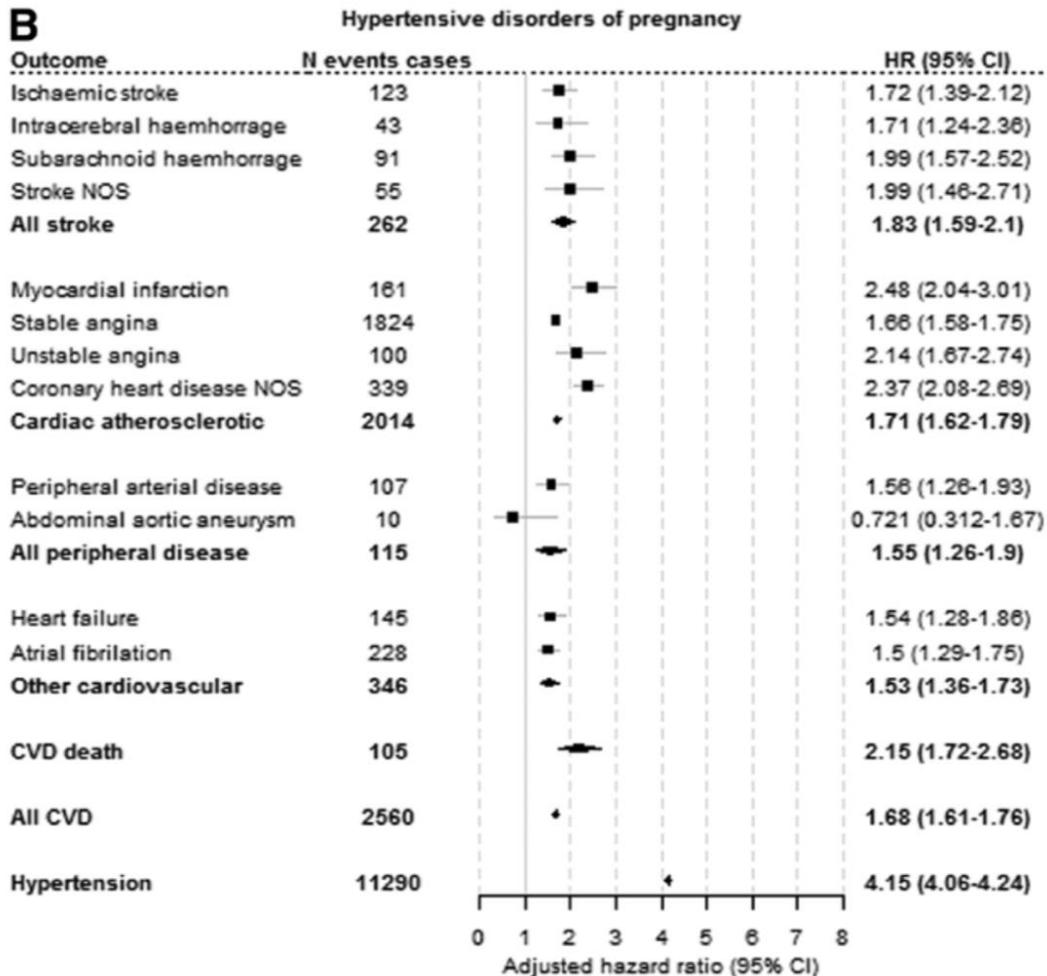
*HTA : hypertension artérielle, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs.*

- Ce risque cardiovasculaire semble d'autant plus important en cas de pré-éclampsie sévère, précoce ou récidivante (42) / (43) / (44).

- Plus récemment, une étude publiée en 2019, réalisée d'après une base de données anglaises regroupant 1.3 millions de patientes, a démontré que les femmes ayant souffert d'un désordre hypertensif au cours de leurs grossesses (HTA gravidique ou pré-éclampsie) avaient un risque plus important de voir apparaître différentes maladies cardiovasculaires dont une fibrillation atriale, une insuffisance cardiaque, des coronaropathies et des hémorragies méningés (**Figures 10 et 11**) (45).

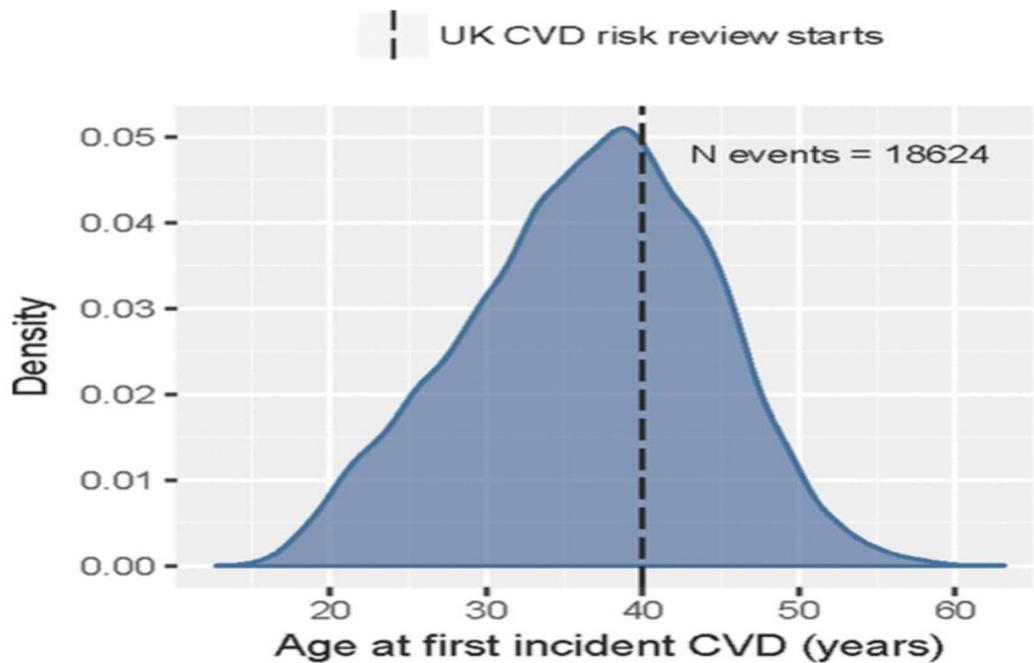


**Figure 10 :** Incidence de différentes maladies cardiovasculaire chez les patientes avec antécédents de pré-éclampsie (45). CVD : cardiovascular disease.



**Figure 11 :** Incidence de différentes maladies cardiovasculaires chez les patientes avec antécédent d'HTA gravidique (45). *CVD* : cardiovascular disease.

- Fait nouveau, cette même étude (45) démontre que le risque de développer une maladie cardiovasculaire est plus précoce que ce que l'on pensait antérieurement. En effet, l'événement survient 8 à 10 ans plus tôt en cas de pré-éclampsie que chez les patientes ayant eu une grossesse normale, et dans 65% des cas, la maladie se déclare avant 40 ans (**Figure 12**).



**Figure12 :** Incidence cumulée du premier événement cardiovasculaire en fonction de la présence ou non d'une pré-éclampsie par année depuis la fin de la première grossesse (45). CVD : *cardiovascular disease*.

- Devant ce constat d'un risque cardiovasculaire augmenté dans le post-partum en cas d'événement hypertensif gravidique, les recommandations de « l'American Heart Association (AHA) » ou encore de la Société Européenne de Cardiologie, soulignent la nécessité de prendre en compte un antécédent de pré-éclampsie pendant la grossesse comme un facteur de risque cardiovasculaire spécifique de la femme, en supplément des facteurs de risque cardiovasculaire classiques comme le diabète, l'hypercholestérolémie ou le tabagisme par exemple.

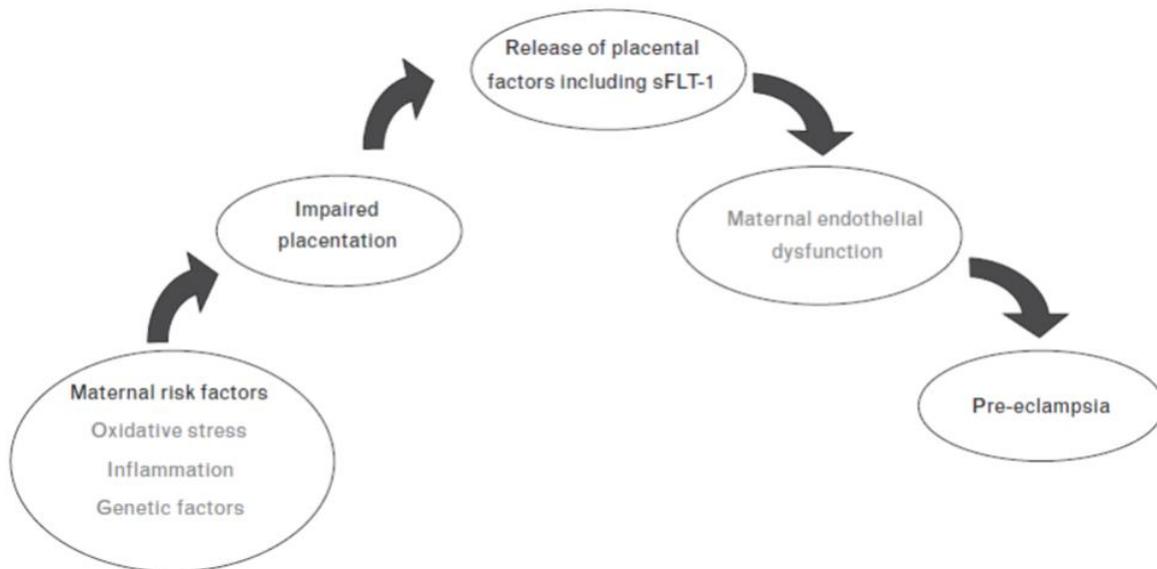
## 2-Hypothèses physiopathologiques :

La physiopathologie expliquant le lien entre pré-éclampsie et augmentation du risque cardiovasculaire est encore inconnue. Deux hypothèses possiblement intriquées sont avancées dans la littérature.

- La première est celle de la **corrélation** qui part du principe qu'il existe une prédisposition, génétique ou non, avec un risque cardiovasculaire plus important chez ces femmes, sans lien direct avec la grossesse.

Pour soutenir cette hypothèse, une étude s'est intéressée aux facteurs de risque préexistants à la grossesse chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie ou une HTA gravidique. Le risque relatif de présenter une HTA ou une dyslipidémie dans le post-partum chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie par rapport aux femmes avec une grossesse normale était moins important de 56% et 60% respectivement après ajustement sur les facteurs de risque préexistants à la grossesse notamment le niveau de pression artérielle et l'IMC (46). Ces résultats soutiennent l'hypothèse de mécanismes préexistants à la grossesse pour expliquer l'apparition de cette HTA puisque les femmes ayant souffert de désordres hypertensifs gravidiques développaient moins d'HTA et de dyslipidémie.

- La seconde hypothèse est celle de la **relation causale** qui porte l'idée que les modifications métaboliques et vasculaires apparaissant pendant la pré-éclampsie, sont responsables de l'augmentation du risque cardiovasculaire. Cette hypothèse est soutenue par le fait que même en l'absence de facteur de risque, les femmes avec antécédent de pré-éclampsie ont un risque augmenté de maladie cardiovasculaire (47). De plus, il a été retrouvé des modifications cardiaques (remodelage du VG, HVG, dysfonction diastolique) (48) et des modifications vasculaires (taux de marqueurs de dysfonction endothéliale plus élevé et augmentation de la rigidité artérielle périphérique) (49) / (50) présentes plus fréquemment dans le post-partum chez les patientes ayant présenté un épisode de pré-éclampsie par rapport à celle ayant eu une grossesse normale. L'hypothèse d'une dysfonction endothéliale persistante dans le post-partum est donc actuellement à l'étude.
- Enfin, ces deux premières hypothèses sont possiblement intriquées à savoir un risque cardiovasculaire plus important avant la grossesse associée à une majoration de celui-ci à travers les modifications métaboliques et vasculaires provoqués par la pré-éclampsie soulignant un continuum du risque cardio-vasculaire et métabolique au cours de la vie hormonale de la femme (51).



**Figure 13 :** Hypothèses physiopathologique de la majoration du risque cardiovasculaire au décours d'une pré-éclampsie (51).

### **C- Prise en charge dans le post-partum :**

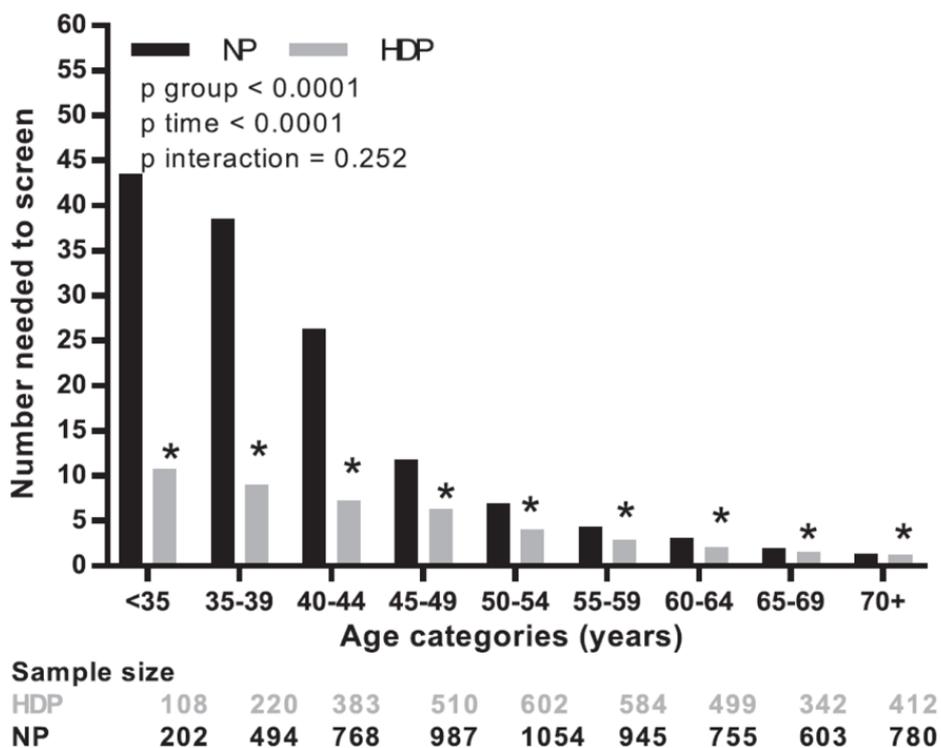
#### **1-Quel suivi cardiovasculaire ?**

Il n'y a pas de recommandations consensuelles sur la fréquence, le type de suivi et les mesures préventives à mettre en œuvre, dans le post-partum, chez les femmes ayant présenté un évènement hypertensif gravidique.

En effet, ces femmes sont citées dans les recommandations européennes comme devant bénéficier d'un dépistage de l'HTA et du diabète, dans la cadre de l'augmentation de leur risque cardiovasculaire, mais sans précision sur la fréquence ou encore le délai de ce dépistage par rapport à la grossesse marquée par le trouble hypertensif (52). Les recommandations françaises préconisent quant à elles de surveiller régulièrement la créatinine sanguine, la protéinurie et la pression artérielle, tout en réalisant un bilan étiologique d'HTA secondaire ainsi qu'un dépistage des autres facteurs de risque cardiovasculaires (3).

- Une étude néerlandaise récente réalisée sur 2013 femmes, ayant ou non présenté un évènement hypertensif gravidique, démontre l'excellente opportunité que constitue le post-partum chez ces patientes pour évaluer le niveau de risque cardiovasculaire résiduel, dépister précocement la survenue de facteurs de risque cardiovasculaire et pouvoir ainsi prévenir au mieux la survenue d'évènements cardiovasculaires.

Ainsi, selon cette étude, à l'âge de 35 ans, le nombre de femmes à dépister pour diagnostiquer une HTA nécessitant un traitement, est de 9 en cas de pré-éclampsie contre 38 en cas de grossesse normale (53). Ces résultats s'appliquent également au diabète et aux dyslipidémies pour lesquels il faudrait dépister moins de femmes pour confirmer la pathologie chez des patientes avec antécédent de pré-éclampsie, d'autant que la femme est jeune (**Figure 14**).



**Figure14** : Nombre de femme à dépister pour confirmer une HTA en fonction de la survenue d'une pré-éclampsie ou non (53).

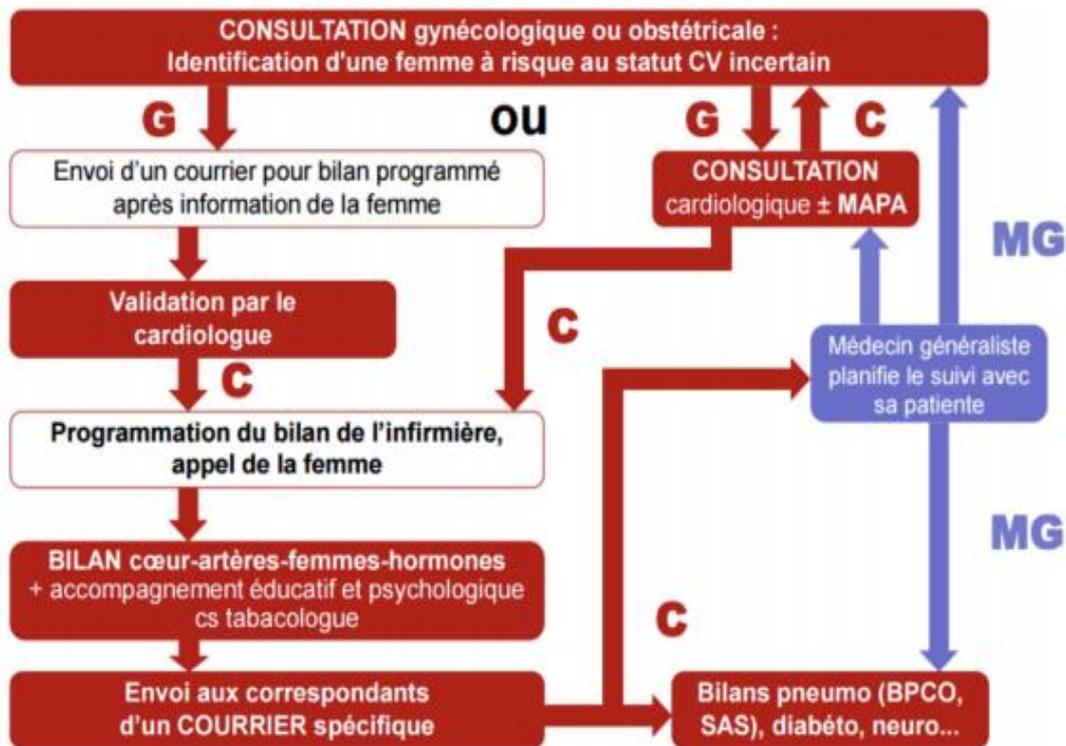
*HDP* : Hypertensive Disorder of Pregnancy, *NP* : Normotensive Pregnancy.

\*différence significative

2-Intérêt de parcours coordonnés entre cardiologues et gynécologues pour un suivi optimal :

Les femmes ayant présenté un désordre hypertensif de la grossesse étant à plus haut risque cardiovasculaire, un partenariat entre cardiologues et gynécologues pour la prise en charge de ces femmes à ce moment de leur vie est essentiel pour améliorer la prévention, le dépistage et le suivi, qui sont encore insuffisants.

- En effet, plusieurs études ont démontré que, dans la majeure partie des cas, les informations concernant la grossesse et ses complications ne sont pas ou mal portées à la connaissance des médecins traitants (54) / (55), qui ne peuvent donc pas bien cibler les patientes à risque. Celles-ci sont pour la plupart, non informées et perdues de vue alors qu'une prise en charge précoce pourrait permettre une prévention efficace avec une baisse de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Il existe une méconnaissance sur cette élévation spécifique du risque cardiovasculaire, qui est soit mal connu, soit perçu comme tardif. Il est donc urgent d'améliorer les connaissances, l'information, le suivi et la prise en charge de ces femmes dans le post-partum.
- C'est dans cette optique qu'a été lancé, au CHU de Lille en 2013, le parcours de soins « Coeur, Artères et Femmes » basé sur la collaboration entre gynécologues et cardiologues, tout en impliquant les médecins traitants, les pharmaciens et autres professionnels de santé ciblés selon la situation clinique (56). Ainsi, les femmes avec antécédent de pré-éclampsie, ou celles en période de ménopause avec un risque cardiovasculaire à préciser, sont adressées en consultation de cardiologie par leur gynécologue ou leur médecin traitant pour réaliser un bilan cardiovasculaire complet avec recherche des facteurs de risque cardiovasculaire, conseils sur l'hygiène de vie à adopter ou encore ajustement des traitements (**Figure 15**).



**Figure 15 :** Parcours de soins « cœur, artères et femmes » (56). *G*=gynécologue, *C*=cardiologue, *MG* : médecin généraliste, *MAPA* : mesure ambulatoire de la pression artérielle, *CV* : cardiovasculaire, *BPCO* : bronchopneumopathie obstructive, *SAS* : syndrome d'apnée du sommeil.

Cette collaboration permet, un meilleur dépistage et une optimisation de la prise en charge des patientes à risque cardiovasculaire. Elle est une réelle opportunité pour améliorer la santé cardiovasculaire de ces femmes à risque cardiovasculaire ayant un ou plusieurs antécédents d'HTA gravidique ou de pré-éclampsie.

### 3- Retour sur l'expérience du CHU de Lille

Ce travail de thèse s'inscrit dans cette démarche de suivi des patientes à risque dans le post-partum au sein du parcours de soin.

L'association entre désordres hypertensifs pendant la grossesse, à type d'hypertension artérielle gravidique ou de pré-éclampsie, et le développement d'une hypertension artérielle chronique et d'un risque cardiovasculaire majoré dans le post-partum est désormais largement établi dans la littérature.

Cependant, la prévalence clinique d'une HTA chronique dans le post-partum, son délai d'apparition, ses facteurs de risque et les profils tensionnels ne sont pas encore bien connus. L'identification de ces facteurs permettrait de dépister les femmes à risque de développer une hypertension artérielle chronique mais aussi les patientes susceptibles de présenter un risque cardiovasculaire global plus important.

Ainsi, il serait possible de suivre de manière plus précoce et plus rapprochée ces patientes, notamment en insistant sur la collaboration entre cardiologue, gynécologue et médecin traitant, pour dépister et prendre en charge leurs facteurs de risque cardiovasculaire et les accompagner dans une hygiène de vie protectrice pour réduire la morbi-mortalité qu'entraînent ces pathologies.

## **POPULATION ET METHODES :**

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle, transversale, descriptive, réalisée chez des femmes ayant présenté des désordres hypertensifs pendant leurs grossesses à type d'HTA gravidique ou de pré-éclampsie, sans HTA préexistante. Ces femmes ont été adressées dans le service de Médecine Vasculaire et HTA du CHU de Lille entre janvier 2014 et décembre 2019, pour la réalisation d'un bilan cardiovasculaire du post-partum.

### **I-Objectifs de l'étude :**

L'objectif de cette étude était de décrire la prévalence, les étiologies et les facteurs prédictifs d'une HTA « persistante » dans le post-partum chez les femmes ayant présenté une HTA gravidique ou une pré-éclampsie. Le profil tensionnel et le traitement antihypertenseur ont également été étudiés ainsi que la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

### **II-Population étudiée :**

#### **A- Critères d'inclusion :**

Les patientes incluses dans cette étude remplissaient toutes les critères suivants :

- une ou plusieurs grossesses marquées par une HTA gravidique, définie par une PAS supérieure ou égale à 140mmhg et/ou une PAD supérieure ou égale 90mmhg, après 20 SA, ou par une pré-éclampsie, définie par la présence d'une HTA gravidique associée à une protéinurie supérieure à 0,3g/24h après 20 SA.
- adressées dans le service de Médecine Vasculaire et HTA du CHU de Lille pour la réalisation d'un bilan cardiovasculaire dans les suites du désordre hypertensif de la grossesse entre janvier 2014 et décembre 2019.
- dont le délai, entre l'année d'apparition du trouble hypertensif gravidique et l'année de réalisation du bilan, ne dépassait pas 5 ans.

**B- Critères d'exclusion :**

Les critères qui ont imposé une exclusion des femmes de l'étude sont les suivants :

- un délai entre la réalisation du bilan et le désordre hypertensif de la grossesse de plus de 5 ans.
- la présence d'une HTA chronique avant la grossesse.
- le développement d'une HTA avant 20 semaines d'aménorrhée, avec dans ce cas une HTA considérée comme préexistante à la grossesse.
- les patientes adressées dans le service mais qui ne sont pas présentées le jour de leur bilan.

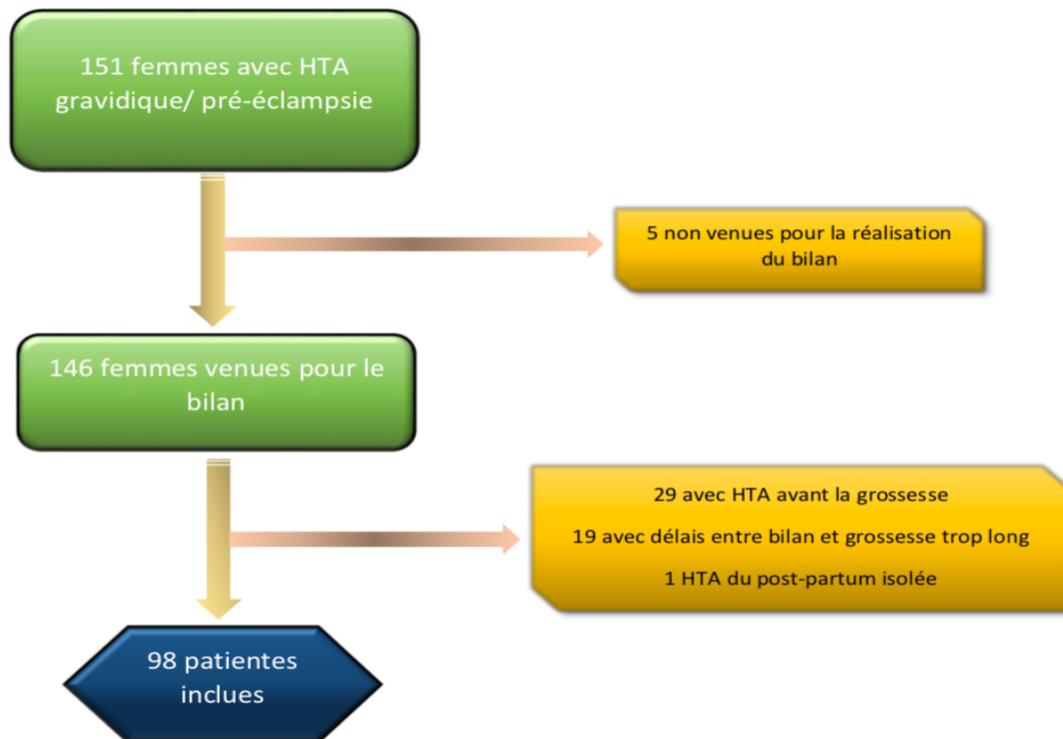
**C-Constitution de la population étudiée :**

Entre janvier 2014 et décembre 2019, 151 femmes ont été adressées dans le service de Médecine Vasculaire et HTA pour la réalisation d'un bilan cardiovasculaire dans les suites d'une grossesse marquée par une HTA gravidique ou une pré-éclampsie. Le bilan était réalisé à distance de l'accouchement (à minima 1 mois après l'accouchement).

Parmi ces femmes :

- 29 présentaient une HTA avant le début de leur grossesse,
- 19 avaient un délai de plus de 5 ans entre la grossesse pathologique et la réalisation du bilan,
- 5 d'entre-elles ne se sont pas présentées pour la réalisation de leur bilan,
- 1 patiente a présenté de l'HTA dans le post-partum sans HTA gravidique ou pré-éclampsie pendant la grossesse.

Au final, nous avons donc pu inclure 98 patientes dans notre étude (**Figure 16**).



**Figure 16 :** Diagramme de flux de la population étudiée.

*HTA* : hypertension artérielle.

### **III- Paramètres étudiés :**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés en utilisant le logiciel Sillage, présent au CHU de Lille, en récupérant le courrier résumant les résultats des différents examens effectués en hospitalisation. Au cours de leur passage dans le service de Médecine Vasculaire et HTA, les femmes étaient invitées à remplir un questionnaire dédié sur le déroulement de leur grossesse et leurs antécédents gynécologiques avec l'aide du médecin. Elles ont toutes également bénéficié d'un interrogatoire et d'un examen clinique avec mesure de la PA aux 2 bras, et des index de pression systolique (IPS) à la cheville, d'une MAPA de 24 H, d'un bilan biologique avec notamment la recherche de facteurs biologiques de thrombophilie, d'une échographie cardiaque transthoracique (ETT), d'un échodoppler des troncs supra-aortiques (EDTSA) et des artères rénales ainsi que d'un scanner surrénalien dans le cadre du bilan étiologique d'HTA.

## **A-Les antécédents :**

### 1-Les facteurs de risque cardiovasculaire :

- Le tabagisme : actif ou non.
- Le diabète : défini par 2 glycémies à jeun, supérieures à 1,26g/l.
- La présence d'une dyslipidémie définie par la présence d'un taux de LDLc > 1,5g/l et/ou un taux de HDLc < 0,5g/l et/ou un taux de cholestérol total > 2g/l et/ou un taux de triglycérides > 1,5g/l.
- L'hérédité cardiovasculaire définie par la présence d'IDM ou d'AVC avant 55 ans chez un apparenté de premier degré de sexe masculin ou avant 65 ans pour un apparenté du premier degré de sexe féminin sinon absente.
- Les antécédents familiaux d'HTA.
- Le poids en kilogramme.
- L'IMC en kilogramme par mètre carré défini par le rapport entre le poids divisé par la taille au carré.
- Le périmètre abdominal mesuré en centimètre.
- La présence d'un syndrome métabolique défini par l'association de 3 des 5 critères suivants: un tour de taille de plus de 88cm, un taux de triglycérides supérieur à 1,50g/l, un taux de HDL cholestérol inférieur à 0,50g/l, une PA supérieure ou égale à 130/85mmhg, une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,10g/l.

### 2- Les antécédents personnels :

- Les maladies de système définies par la présence d'une vascularite, d'un lupus, d'un SAPL ou de toutes autres maladies auto-immunes.
- Les maladies inflammatoires du tube digestif, présentes en cas d'antécédent de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique.

- L'insuffisance rénale chronique, classée comme sévère en cas de DFG, calculé selon la formule de Cockcroft et Gault et selon le MDRD, < à 60ml/min/m<sup>2</sup>, modéré en cas de DFG > à 60ml/min/m<sup>2</sup> sinon absente.
- Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou les accidents ischémiques transitoires (AIT).
- Les infarctus du myocarde (IDM).
- L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) présente en cas de symptômes à type de claudication à la marche avec un IPS <0,9 ou >1,3.
- L'artériopathie périphérique définie comme présente en cas d'anévrisme de l'aorte abdominale, de sténose des artères rénales ou de sténose des artères digestives.
- La maladie thrombo-embolique veineuse définie comme présente en cas d'antécédents de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP).
- Les antécédents psychiatriques définis par la présence d'un antécédent personnel de dépression, de trouble bipolaire, de trouble de la personnalité, de schizophrénie, ou encore de tentative de suicide.

### 3-Les antécédents obstétricaux :

- Le nombre de geste défini par le nombre de grossesses.
- Le nombre de pare défini par le nombre d'enfants nés, morts ou vivants.
- L'âge, en année, au moment de la première grossesse.
- L'âge, en année, au moment du désordre hypertensif gravidique.
- Le retard de croissance intra-utérin défini comme présent en cas de naissance d'un enfant de moins de 2,5kg.
- Les antécédents de fausse couche spontanée précoce, c'est à dire avant 12 semaines d'aménorrhée et leur nombre.
- La présence d'un antécédent de MFIU et leur nombre.

**B-Le type d'événement gravidique :**

- La présence ou non d'une HTA gravidique définie par une PA supérieure ou égale à 140/90mmHg apparue après 20 semaines d'aménorrhée.
- La pré-éclampsie : définie comme l'association d'une HTA gravidique avec une protéinurie supérieure à 0,3g/24h.
- La récurrence ou non d'un événement hypertensif gravidique (HTA ou pré-éclampsie)
- Le HELLP syndrome.
- Le terme de la grossesse au moment du diagnostic du trouble hypertensif gravidique, en semaine d'aménorrhée.
- Le terme de la grossesse au moment de l'accouchement, en semaines d'aménorrhée.
- La présence ou non d'un diabète gestationnel défini par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1g/l ou une glycémie post-prandiale supérieure ou égale à 1,4g/l.

**C-Évaluation des traitements de l'HTA :**

- A l'entrée dans le service, les patientes étaient interrogées sur leur traitement antihypertenseur. Elles ont été considérées comme sous traitement antihypertenseur en cas de prise d'une des molécules suivantes : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), inhibiteurs calciques, anti-aldostérone, bêtabloquants, antihypertenseurs centraux, diurétiques thiazidiques, alpha-bloquants. La prise ou non de statine était également évaluée à l'entrée dans le service.
- A la sortie du service, après adaptation en fonction des résultats du bilan, les traitements étaient de nouveau évalués et l'HTA était considérée comme traitée en cas de prise d'une des molécules sus-citées.

## **D-Le bilan réalisé dans le post-partum :**

### **1-La mesure de la PA :**

#### **a) Mesure clinique et définition de l'HTA persistante :**

A l'entrée dans le service, les patientes ont toutes eu une mesure de la PA aux deux bras en position assise, après 5 minutes de repos, avec un brassard adapté à leur morphologie selon les recommandations de l'ESC et de la HAS.

L'HTA persistante ou chronique dans le post-partum était définie par une PAS  $\geq$  140 mmHg et/ou une PAD  $\geq$  90 mmHg lors du bilan et/ ou l'utilisation de traitement antihypertenseur à l'entrée dans le service.

#### **b) La MAPA de 24H**

Les femmes ont toutes bénéficié d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) avec un tensiomètre électronique (*Ultralite- Spacelabs Healthcare 90217A*) pendant 24H. Les normes de pressions artérielles sont définies selon les recommandations de la SFHTA et de l'ESH :

- PAS moyenne  $<130$ mmHg et/ou PAD moyenne  $<80$ mmHg sur la mesure des 24H.
- PAS moyenne diurne  $<135$ mmHg et/ou PAD moyenne diurne  $<85$ mmHg sur 24H.
- PAS moyenne nocturne  $<120$ mmHg et/ou une PAD moyenne nocturne  $<70$ mmHg sur 24H.

Une HTA diurne est définie par la moyenne des chiffres tensionnels au-dessus de la norme en journée, tandis qu'une HTA nocturne se caractérise par la moyenne des chiffres de PA au-dessus de la norme la nuit.

Les résultats de cette MAPA ont ainsi permis de définir plusieurs profils d'HTA :

- L'HTA blouse blanche définie par une PA  $\geq$  140/90mmHg en consultation sans hypertension artérielle à la MAPA.

- L'HTA masquée, définie par l'absence d'HTA retrouvée au cabinet (PA <140/90 mmHg) avec une HTA sur la MAPA définie par une moyenne diurne  $\geq 135$  mmHg pour la PAS et/ou  $\geq 85$  mmHg pour la PAD.

De plus, la MAPA a permis une analyse du rythme circadien de la PA. En fonction de la présence ou non de la baisse physiologique de la PA la nuit par rapport à la PA diurne, ont été définis 4 profils de patiente :

- Patient « dipper » : baisse normale de la PA de 10 à 20%.
- Patient « extreme dipper » : baisse de plus de 20% de la PA nocturne.
- Patient « non dipper » : baisse de moins de 10% de la PA nocturne.
- Patient « reverse dipper » : augmentation paradoxale de la PA nocturne  $\geq 10\%$ .

## 2-Bilan biologique :

### a) Recherche des facteurs de risque cardiovasculaire :

- Bilan lipidique avec mesure des paramètres suivants : cholestérol total en g/l, HDL-c en g/l, LDLc en g/l, triglycérides en g/l. Une dyslipidémie était définie par un taux de LDLc  $> 1,5$ g/l et/ou un taux de HDLc  $< 0,5$ g/l et/ou un taux de cholestérol total  $> 1,5$ g/l et/ou un taux de triglycérides  $> 1,5$ g/l.
- Bilan glucidique avec mesure de la glycémie à jeun.
- Bilan rénal avec mesure de la micro-albuminurie, de la protéinurie des 24H, de la créatininémie et l'estimation du DFG par le MDRD et par la formule de Cockcroft et Gault.

### b) Bilan étiologique de l'HTA :

- Bilan hormonal avec dosage du cortisol libre urinaire, recherche d'un phéochromocytome à travers le dosage de la chromogranine A et de la métanéphrine et normétanéphrine plasmatiques. Dosage sanguin de l'aldostérone et, de l'activité rénine plasmatique ou ARP et enfin du rapport aldostérone/ARP en conditions standardisées, patientes couchées puis debouts.

Ces différents dosages permettaient ensuite de classer les patientes en fonction du profil minéralocorticoïde :

- groupe 0 : profil normal
  - groupe 1 : hyperaldostéronisme primaire défini par un taux d'aldostérone élevé dans le sang avec un taux de rénine bas (rapport aldostérone/ rénine plasmatique (RAR) élevé selon les normes du laboratoire). L'hyperaldostéronisme était considéré comme confirmé en cas de réalisation d'un bilan endocrinologique avec deuxième dosage et test dynamique de confirmation si nécessaire selon les recommandations, sinon il était considéré comme suspecté.
  - groupe 2 : hyperaldostéronisme secondaire défini par des taux sanguins d'aldostérone et de rénine élevés dans le sang.
  - groupe 3 : profil à rénine basse, c'est à dire un taux sanguin de rénine bas avec un dosage normal de l'aldostérone.
- Évaluation de la consommation de sel : considérée excessive au-dessus de 6g/j, elle a été évaluée par la diététicienne du service en fonction des apports alimentaires et également à partir de la natriurèse des 24H.

c) Bilan de thrombophilie :

Des bilans sanguins ont été réalisés, pour une partie de la population étudiée, avec dosage dans le sang des facteurs II et V, recherche du facteur V Leiden hétérozygote et homozygote, d'un déficit en protéine C ou S ou encore en anti-thrombine III, recherche de la présence des anticorps anti-B2GP1, anti-cardiolipine ou d'un anticoagulant circulant de type lupique. Le bilan de thrombophilie ayant été intégré plus tardivement dans le bilan standard réalisé en hospitalisation, les résultats ne sont pas disponibles pour toutes les patientes.

3-Les paramètres vasculaires :a) Mesure des IPS :

Dans le service, les IPS ont été calculés, en divisant la pression artérielle systolique à la cheville par la pression artérielle systolique humérale. La PA a été mesurée au niveau huméral avec un brassard adapté à la morphologie de la patiente, en utilisant un appareil électronique standardisé. La mesure a été effectuée aux deux bras. La mesure de la pression artérielle a été effectuée avec un tensiomètre anéroïde aux deux chevilles avec une sonde doppler continu positionnée au niveau tibial postérieure ou pédieuse. Pour calculer l'index de pression systolique, la valeur de la PAS la plus haute a été utilisée au niveau des membres supérieurs et la valeur de la PAS la plus haute également au niveau des membres inférieurs. Un IPS normal est compris entre 0,9 et 1,3. Un chiffre en dessous de 0,9 définit une AOMI, au-dessus de 1,3 une médiacalcosse (**Tableau 6**).

IPS	Interprétation clinique		
IPS compris entre 0,90 et 1,30	État hémodynamique normal		
IPS inférieur à un seuil de 0,90	AOMI (sensibilité de 95 % et spécificité proche de 100 %)	0,75 -0,90	AOMI bien compensée
		0,40- 0,75	AOMI peu compensée
		< 0,40	Retentissement sévère
IPS supérieur à 1,30	Artères incompressibles (médiacalcosse)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grand âge</li> <li>- Diabète</li> <li>- Insuffisance rénale</li> </ul>	

**Tableau 6 :** Interprétation des IPS (recommandation ESC 2017).

IPS : index de pression systolique, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

b) L'EDTSA :

Un dépistage de l'athérome carotidien a été effectué avec recherche de lésions athéromateuses (plaque ou sténose). La plaque carotidienne était définie par la présence d'un épaissement localisé de la paroi supérieur d'au moins 50% par rapport à la paroi immédiatement en amont ou en aval, n'entraînant pas de sténose hémodynamiquement significative (<50%).

La sténose carotidienne était définie par une réduction de plus de 50% du diamètre luminal par rapport au diamètre de la carotide interne en aval (méthode NASCET).

#### 4-Les paramètres cardiaques :

Toutes les femmes hospitalisées ont eu un ECG et une ETT. Pour notre étude, nous avons recueilli les valeurs des paramètres suivants :

- Présence ou non d'une HVG électrique, définie par la présence sur l'ECG d'un indice de Cornell >20mm et/ou d'un indice de Sokolov >35mm.
- Présence d'une HVG échographique, définie par une masse ventriculaire gauche supérieur à 96g/m<sup>2</sup>.

#### 5-Le bilan étiologique :

##### a) Analyse des surrénales :

Chaque patiente hospitalisée a bénéficié d'un scanner abdominal injecté avec coupes fines sur les surrénales à la recherche de nodule, de masse, ou d'un épaissement surrénalien pouvant évoquer une hyperplasie. L'étude de l'aorte abdominale et des artères rénales était réalisée.

##### b) Recherche d'une sténose des artères rénales :

Réalisée grâce à un écho-doppler des artères rénales confronté au résultat du scanner abdominal injecté.

##### c) Le syndrome d'apnée du sommeil :

Les patientes devaient remplir un questionnaire de dépistage du syndrome d'apnée du sommeil (questionnaires d'Epworth et de Berlin). Une polysomnographie était réalisée dans un deuxième temps en cas de risque élevé avec plus ou moins appareillage de l'apnée en cas de positivité de la polysomnographie.

6-Synthèse du bilan :a) Stratification du risque cardiovasculaire :

L'ensemble de ces examens a permis de stratifier le niveau de risque cardiovasculaire global à partir des facteurs de risque cardiovasculaire et de la présence d'une atteinte d'organe cible définie selon les recommandations européennes avec la présence d'un des critères suivants : microalbuminurie >300mg/24H, protéinurie > 0,3g/24H, DFG < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, présence d'une HVG électrique et/ou échographique, présence de plaque d'athérome carotidienne sur l'EDTSA, IPS < 0,9. La stratification de ce risque cardiovasculaire a été réalisée selon les recommandations de l'ESC en utilisant le **Tableau 7**.

Pression artérielle (mmHg)					
Autres FdR, AOC ou maladies	Normale PAS 120-129 ou PAD 80-84	Normale haute PAS 130-139 ou PAD 85-89	HTA grade 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	HTA grade 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	HTA grade 3 PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Pas d'autre FdR	Risque standard	Risque standard	Risque peu majoré	Risque modérément majoré	Risque fortement majoré
1-2 FdR	Risque peu majoré	Risque peu majoré	Risque modérément majoré	Risque modérément majoré	Risque très fortement majoré
3 FdR ou plus, AOC, SM ou diabète	Risque modérément majoré	Risque fortement majoré	Risque fortement majoré	Risque fortement majoré	Risque très fortement majoré
Maladie CV établie	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré

**Tableau 7 :** Stratification du risque cardiovasculaire selon les recommandations de l'ESC 2007. FDR : facteur de risque, AOC : atteinte organe cible, HTA : hypertension artérielle, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, SM : syndrome métabolique, CV : cardiovasculaire.

*b) Bilan étiologique global :*

L'HTA a pu être définie comme essentielle parmi lesquelles se retrouvent les HTA avec profil à rénine basse et les profils d'hyperaldostéronisme secondaire. L'HTA était considérée comme secondaire en cas d'hyperaldostéronisme primaire, d'HTA réno-vasculaire, d'hyperthyroïdie, d'hypercorticisme ou de phéochromocytome.

**IV-Analyses statistiques :**

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC). Le seuil de significativité fixé était de 0,05 pour l'ensemble des tests statistiques effectués. Tous les tests étaient bilatéraux. Ont d'abord été réalisés un contrôle et une correction des données grâce à la réalisation des box-plots (diagrammes de boîte à moustaches) afin d'identifier d'éventuelles variables numériques anormales ou aberrantes. Pour l'analyse descriptive, les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs (n) et en fréquences (pourcentages). Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne avec l'écart type et en médiane et quartiles [Q1 - Q3].

La comparaison des variables numériques selon la persistance ou non d'une HTA a été réalisée avec un test de Fisher ou un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney (en cas d'absence de normalité des distributions). Les comparaisons de fréquences ont été réalisées à l'aide du test Khi-2, ou du Fischer exact quand le Khi<sup>2</sup> n'était pas applicable.

**V-Éthique et droits des patientes :**

Les patientes n'ont pas été informées de façon directe, par téléphone ou par courrier, de l'utilisation de leurs données. Cependant, dans les lettres d'hospitalisation qu'elles ont reçu après leur passage dans le service, apparaît la mention suivante : « Vos données médicales recueillies lors de la consultation ou de l'hospitalisation peuvent être utilisées de façon anonymisée, sauf opposition de votre part, à des fins de recherche médicale. Dans ce cadre, elles pourront être transmises à d'autres organismes de recherche.

Conformément à la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée, vous pouvez obtenir communication de ces données en contactant le secrétariat du lieu de votre consultation ou d'hospitalisation ».

De plus, une déclaration des données du registre « cœur, artères et femmes » a été faite auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et acceptée sous la référence DEC2015-9. Aucune patiente ne s'est opposée au recueil de ses données.

# RESULTATS :

## I-Caractéristiques initiales de la population :

### A-Antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire :

Les antécédents médicaux et gynécologiques, les facteurs de risque cardiovasculaire et les caractéristiques anthropométriques de la population totale sont décrites dans le **Tableau 8**.

L'âge moyen était de 32 ans et les patientes avaient en moyenne 31 ans au moment de la grossesse. Le délai médian de réalisation du bilan après l'accouchement de la grossesse pathologique était de 12 mois. Parmi les 98 femmes de notre population, 23% présentaient des antécédents familiaux d'HTA et 18% une hérédité cardiovasculaire. De plus, 17% étaient fumeuses. Ces patientes présentaient un IMC en moyenne à 27,9 kg/m<sup>2</sup> avec un périmètre abdominal élevé, en moyenne à 94 cm avec 50% des femmes présentant une obésité abdominale et 17% un syndrome métabolique. Aucune patiente n'avait d'antécédent de maladie cardiovasculaire (AVC, IDM ou AOMI), ou d'insuffisance rénale chronique. Une seule patiente présentait une vascularite. Plus de la moitié des patientes avaient un antécédent de RCIU et 16 une MFIU.

Âge (années)	32,7 (+/- 5,9)
Délai du bilan par rapport à l'accouchement (mois)	12 [6-36]
<b>Caractéristiques anthropométriques :</b>	
Poids (kg)	76 (+/-17)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,9 (+/-6,3)
Périmètre abdominal (cm)*	94 (+/-17)
<b>Facteurs de risque cardiovasculaire :</b>	
Tabac	16 (16,3%)
Diabète	5 (5,1%)
Dyslipidémie	7 (7,1%)
Hérédité cardiovasculaire	18 (18,4%)
HTA familiale	23 (23,5%)
Syndrome métabolique	17 (17,3%)
Obésité (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	33 (33,7%)
Obésité abdominale (PA ≥88 cm)	49 (50%)
<b>Antécédents personnels :</b>	
ATCD TVP/EP	6 (6,1%)
ATCD psychiatrique	5 (5,1%)
<b>Antécédents gynécologiques :</b>	
FCS	17 (17,3%)
RCIU*	52 (53%)
MFIU	16 (16,3%)

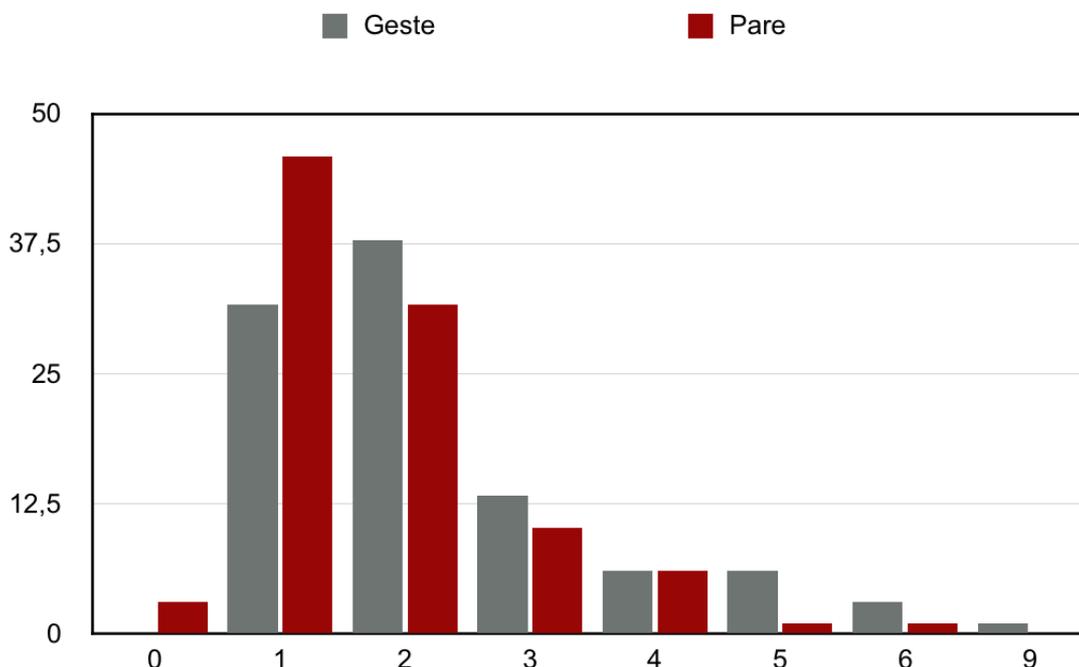
**Tableau 8 :** Facteurs de risque cardiovasculaire et antécédents des femmes de la population (n=98).

Données décrites en moyenne (+/- écart type), médiane et [quartiles] pour le délai du bilan ou effectifs et (pourcentage).

IMC : Indice de masse corporel en kg/m<sup>2</sup>, PA : Pression artérielle en mmHg, ATCD : antécédents, TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, FCS : fausse couche spontanée, RCIU : retard de croissance intra-utérin, MFIU : mort fœtale in utéro.

\* Données manquantes : Périmètre abdominal= 16, RCIU= 12.

La gestité et la parité des femmes de la population sont décrites dans la **Figure 17**. La gestité moyenne était de  $2,3 \pm 1,5$  enfants et la parité moyenne de  $1,77 \pm 1,1$  enfants.



**Figure 17 :** Pourcentage de gestes et de paires de la population totale (n=98).

*En abscisse : nombre de geste et de pare, en ordonnée pourcentage de la population totale.*

### **B-Caractéristiques de la grossesse :**

Dans notre étude, 17 femmes (17,3%) ont présenté une HTA gravidique, 81 (82,7%) une pré-éclampsie. Parmi les femmes ayant eu une pré-éclampsie, 45 (45,9%) ont eu une pré-éclampsie précoce et 25 (25,5%) plus d'un épisode de pré-éclampsie. Pour 25 d'entre elles (25,5%), la grossesse a été compliquée d'un HELLP syndrome et 3 femmes (3,1%) ont présenté une éclampsie. Quarante-sept (48%) ont nécessité une césarienne et 35 (35,7%) un déclenchement en urgence pour sauvetage maternel et/ou fœtal. Enfin, 25 femmes (25,5% de la population) ont développé un diabète gestationnel (**Tableau 9**).

<b>Caractéristiques de la grossesse</b>	
HTA gravidique	17 (17,3%)
Pré-éclampsie	81 (82,7%)
Pré-éclampsie précoce	45 (45,9%)
Récidive de pré-éclampsie	25 (25,5%)
HELLP syndrome	25 (25,5%)
Eclampsie	3 (3,1%)
Accouchement par voie basse*	29 (29,1%)
Accouchement par césarienne*	47 (48%)
Déclenchement*	35 (35,7%)
Diabète gestationnel	25 (25,5%)
Age au moment de la pré-éclampsie (ans)	31 (+/-6)
Terme au moment de la pré-éclampsie (SA)*	32,3 (+/-5,3)
Terme au moment de l'accouchement (SA)*	33,8 (+/- 5,0)

**Tableau 9 :** Caractéristiques de l'événement hypertensif de la grossesse (n=98).

Données décrites en moyenne avec écarts-types et effectifs, en nombre, avec pourcentage.

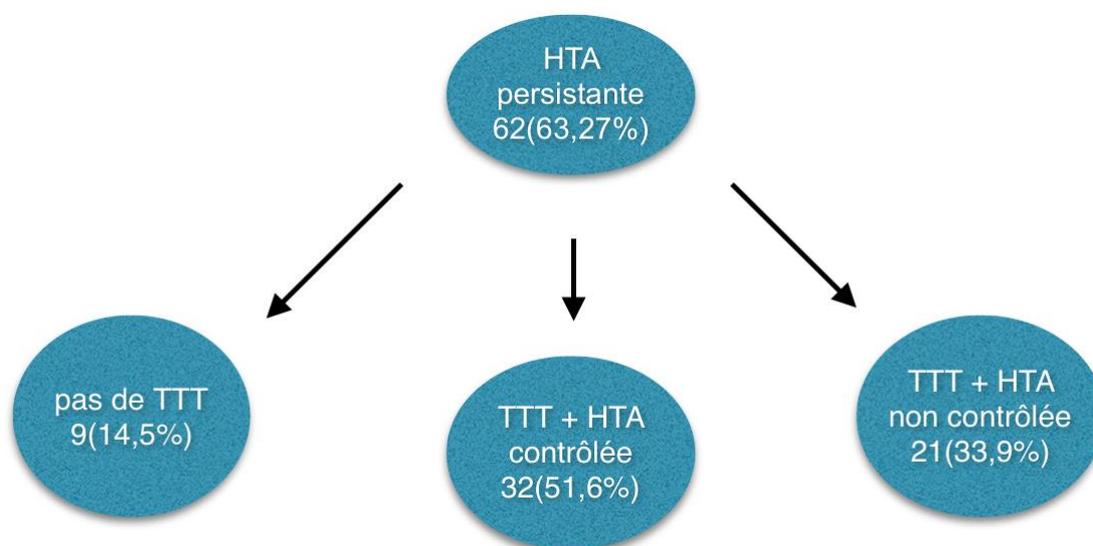
HTA : hypertension artérielle, HELLP : Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count, SA : semaine d'aménorrhée.

\* Données manquantes : accouchement = 22, déclenchement = 21, terme au moment de la PE = 24, terme au moment de l'accouchement = 12.

## II-Présence d'une HTA persistante et profil tensionnel :

### A-Présence d'une HTA persistante :

Dans notre étude, 62 patientes (63,3%) présentaient une HTA persistante après la grossesse. A l'entrée dans le service pour la réalisation du bilan, 53 femmes soit 54,1% de la population étudiée avaient un traitement antihypertenseur à domicile. Parmi ces patientes, 32 avaient une HTA contrôlée sous traitement et 21 une HTA non contrôlée malgré le traitement. De plus, 9 femmes avaient une HTA non traitée à leur arrivée dans le service (**Figure 18**).



**Figure 18 :** Traitement des HTA persistantes à l'entrée dans le service.

*HTA : hypertension artérielle, TTT : traitement.*

### B-Profiles tensionnels :

Les résultats de la mesure de la pression artérielle en MAPA, obtenus lors du bilan dans le service, sont décrites dans le **Tableau 10**. L'HTA était à prédominance diastolique. L'analyse du rythme circadien met en évidence une fréquence élevée d'HTA nocturnes concernant 55 femmes soit 56,1% de notre population. De plus, parmi ces patientes, seules 55 (56,1%) présentaient un profil de dipping normal.

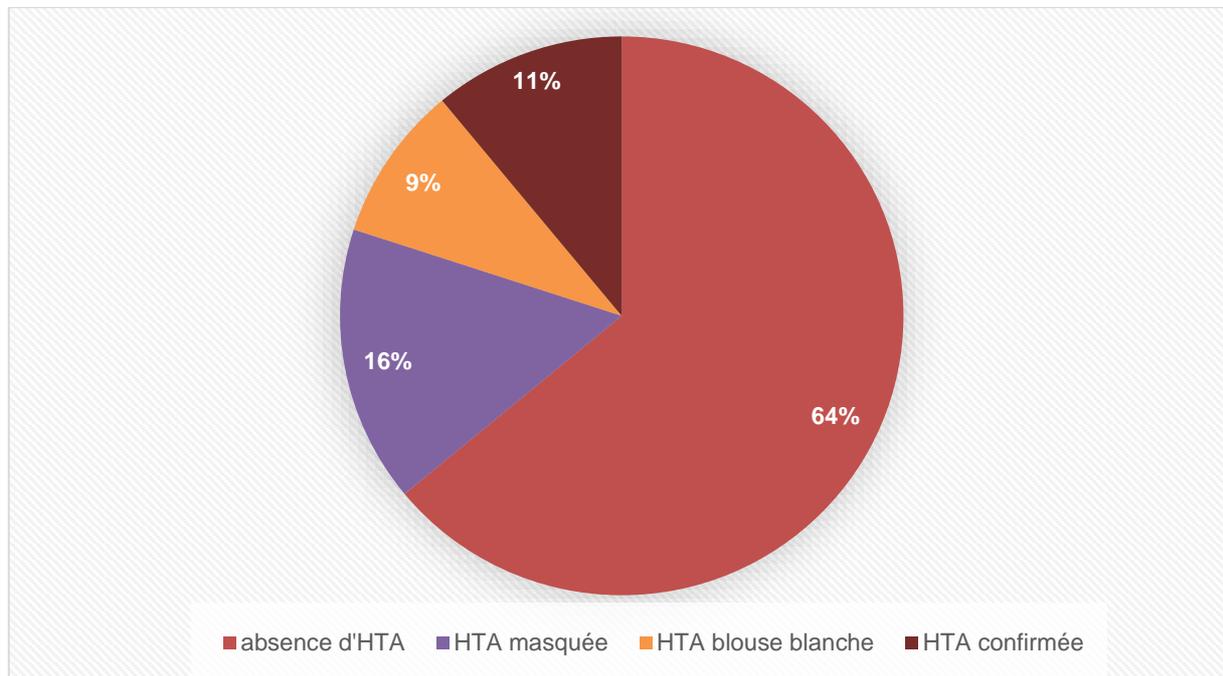
<b>Valeurs de la MAPA (mmHg) :</b>	<b>Moyenne, (+/- écart-type) :</b>
PAD des 24H	77,1 (+/-9,2)
PAD diurne	81,5 (+/-9,7)
PAD nocturne	71,5 (+/-9,2)
PAS des 24H	121,1 (+/-13,5)
PAS diurne	1260 (+/-14,3)
PAS nocturne	115,0 (+/-13,1)
<b>Rythme circadien de la PA :</b>	<b>Nombre (% de la population totale) :</b>
HTA diurne	39 (39,8%)
HTA nocturne	55 (56,1%)
Dipper (normal)	55 (56,1%)
Extreme Dipper	8 (8,2%)
Non Dipper	26 (26,1%)
Reverse Dipper	7 (7,1%)

**Tableau 19 :** Résultats de la MAPA et rythme circadien de la pression artérielle (n=98).  
*PA : pression artérielle, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique.*

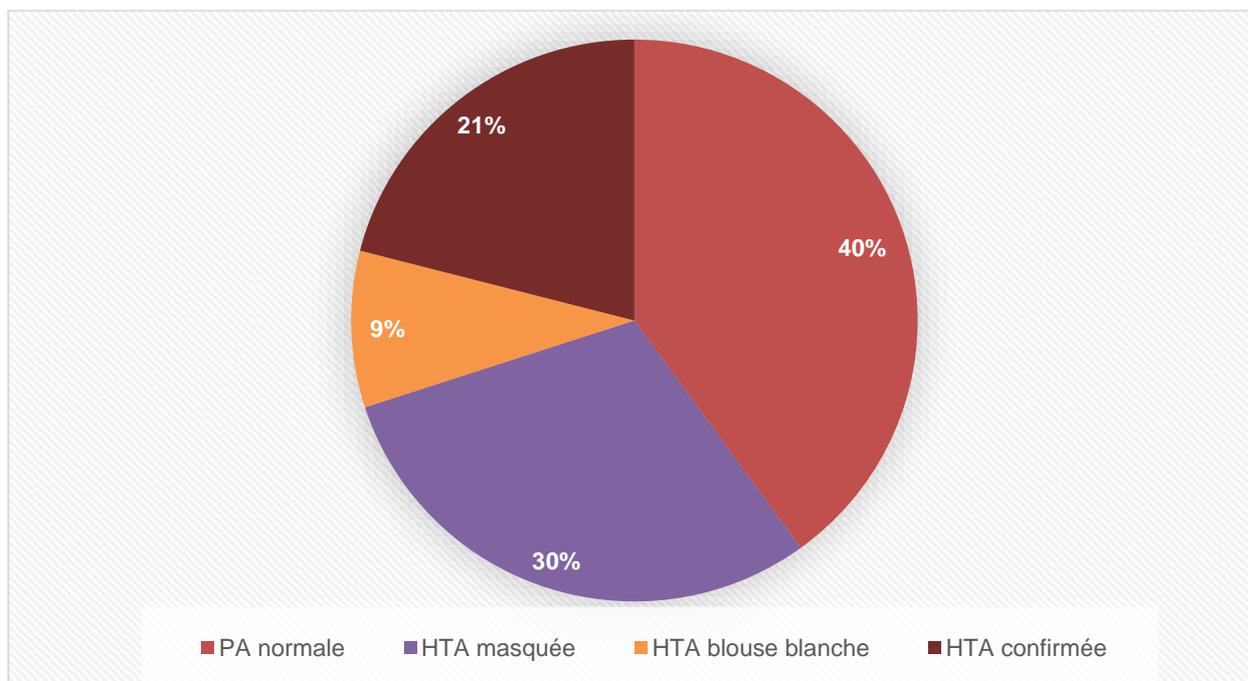
### **C-Phénotype de l'HTA :**

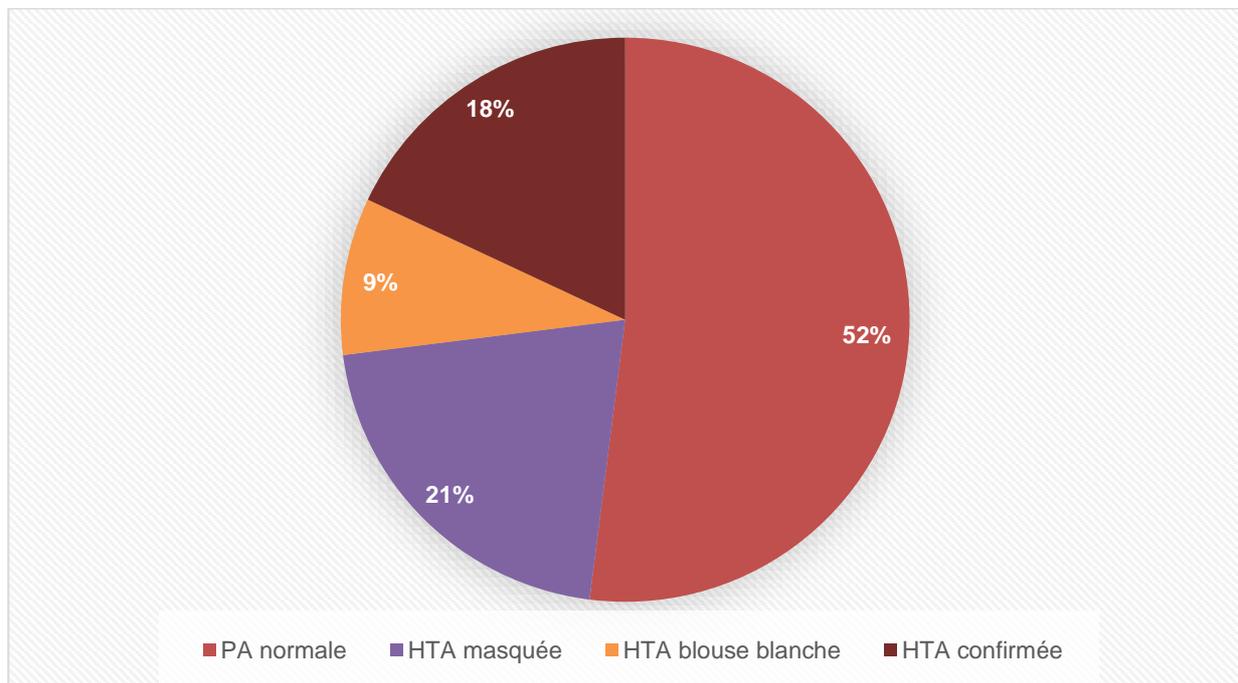
Dans notre population, on retrouve une forte prévalence d'HTA masquée plus importante chez les femmes traitées, mais peu d'HTA blouse blanche **(Figure 19)**.

**Partie A :**



**Partie B :**



**Partie C :**

**Figure 19 :** Phénotype de l'HTA en fonction des résultats de la MAPA.

**Partie A :** chez les femmes sans traitement antihypertenseur à l'entrée (n=45)

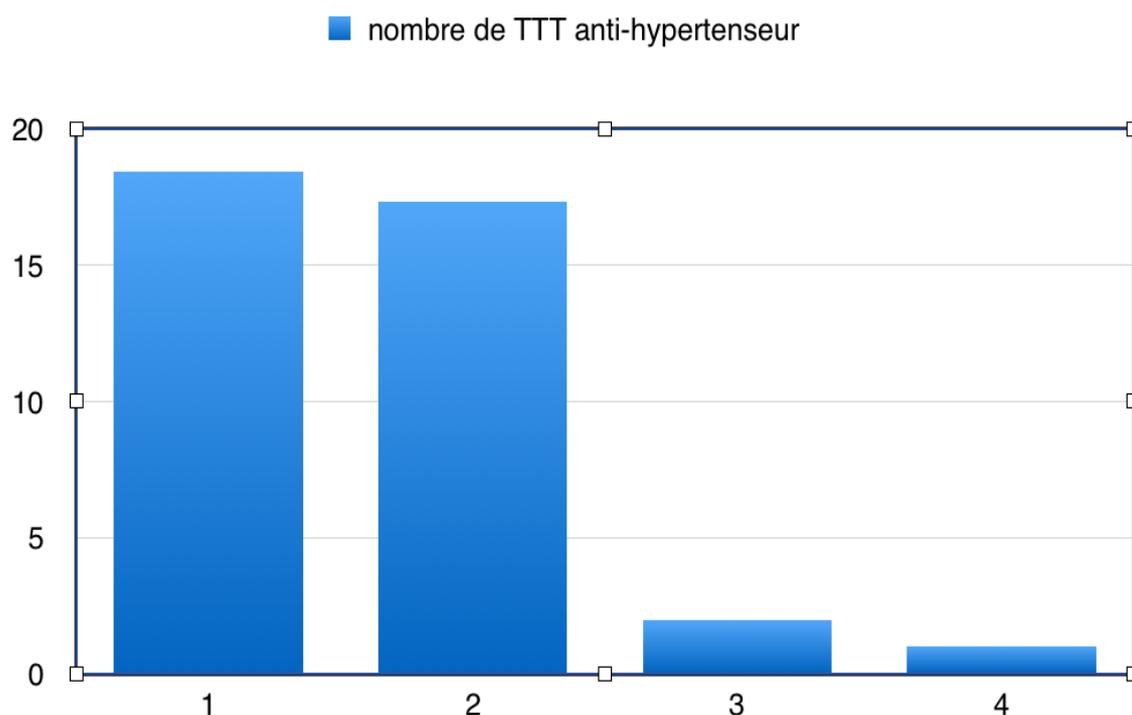
**Partie B :** chez les femmes avec traitement antihypertenseur à l'entrée (n=53)

**Partie C :** chez l'ensemble de la population étudiée (n=98)

HTA : hypertension artérielle, PA : pression artérielle.

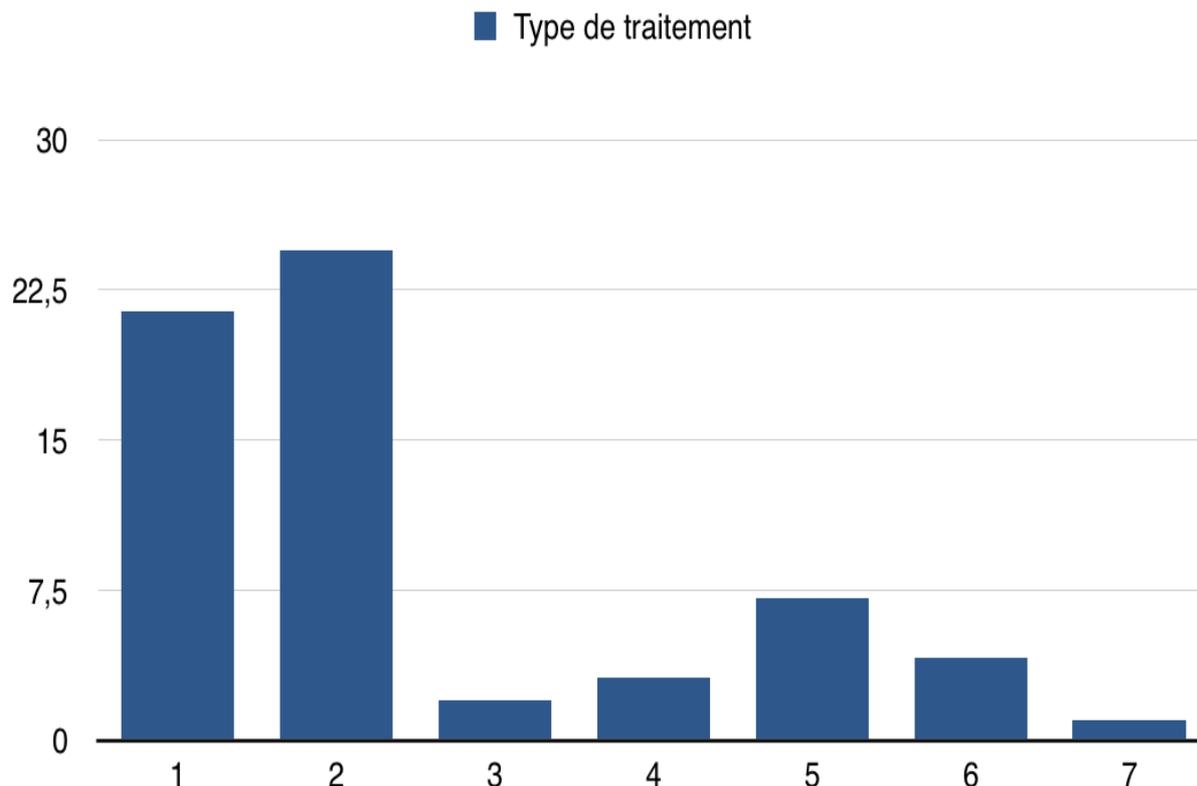
**D-Analyse des traitements de l'HTA chronique ou persistante :**

A la fin du bilan, 38 patientes (38,8% de la population totale) ont quitté le service sous traitements antihypertenseurs contre 53 à l'entrée. La majeure partie des patientes est sortie avec 1 ou 2 traitements antihypertenseurs avec respectivement 18 (18,4%) et 17 patientes (17,3%) (**Figure 20**).



**Figure 20 :** Nombre de traitement antihypertenseur à la sortie d'hospitalisation (n=98).  
*En abscisse, le nombre de traitements antihypertenseurs, en ordonnée, le pourcentage de la population.*

La **Figure 21** décrit les différentes classes d'antihypertenseurs prescrits lors de la sortie d'hospitalisation. Vingt et une patientes (21,4%) sont sorties sous inhibiteurs calciques et 24 (24,5%) sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion. A noter qu'à la sortie d'hospitalisation, aucune patiente n'était traitée par statine.



**Figure 21 :** Famille de traitement antihypertenseur utilisée à la sortie d'hospitalisation (n=98).  
En abscisse, la classe médicamenteuse ; en ordonnée, le pourcentage de la population.

1= inhibiteur calcique, 2= inhibiteur de l'enzyme de conversion, 3= antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2, 4= anti-aldostérone, 5= bêtabloquant, 6= diurétique thiazidique, 7=autre (alpha-bloquants, antihypertenseurs centraux).

### **III-Recherche d'autres facteurs de risque cardiovasculaire et atteinte d'organes cibles :**

#### **A-Facteurs de risque cardiovasculaire et profil rénal :**

Les résultats des bilans lipidique, glucidique et rénal sont exposés dans le **Tableau 11**. Peu de femmes présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire à type de dyslipidémie ou de diabète. Sept femmes se sont vues découvrir un diabète. Une seule avait un diabète non contrôlé. Aucune femme ne présentait d'insuffisance rénale. Quatre femmes avaient une protéinurie persistante et 11 une microalbuminurie.

	Population totale (n=98)
<b>Bilan lipidique et glucidique :</b>	
Cholestérol total (g/l)	1,98 ± 0,48
HDL-cholestérol (g/l)	0,49 ± 0,39
LDL-cholestérol (g/l)	1,17 ± 0,37
Triglycérides (g/l)	1,08 ± 0,55
Dyslipidémie :	
LDLc ≥ 1.15 g/L	10 (10,2)
Tryglycérides ≥ 1.50 g/L	13 (13,3)
HDL c ≤ 0.45 g/L	0 (0)
Diabète:	
Connu controlé (HBA1c < 7.5%)	4 (4,1)
Connu non controlé (HBA1c ≥ 7.5%)	1 (1)
Découvert	7 (7,1)
<b>Profil rénal:</b>	
Microalbuminurie pathologique ≥ 30 mg/24h	11 (11,2)
Protéinurie (g/24H)	0,07 +/-0,17
Protéinurie pathologique ≥ 0,3 g/24h	4 (4,1)
Créatinine (mg/l)	7,5 (1,2)

**Tableau 11 :** Facteurs de risque cardiovasculaire et profil rénal (n=98).

Les données ont été décrites avec les moyennes +/- écart-types ou en effectif et (pourcentage).

LDLc : low density lipoprotein cholesterol, HDLc : high density lipoprotein cholesterol.

En ce qui concerne le dépistage du syndrome d'apnée du sommeil, 1 femme avait un SAS sévère qui a été appareillé et 8 avaient un SAS modéré sans nécessité d'appareillage.

**B-Atteintes d'organes cibles (AOC) :**

Dans notre étude, 29 patientes (29,6%) présentaient une atteinte d'organe cible (**Tableau 12**).

<b>Atteinte d'organe cible</b>	<b>Population totale (n=98)</b>
Microalbuminurie (mg/l) et/ou protéinurie (g/24h) anormale	15 (15,3)
DFG < 60 ml/min/m <sup>2</sup> (selon la formule de Cockcroft et Gault)	0 (0)
HVG électrique et/ou échographique	14 (14,3)
Plaques carotidiennes	4 (4,1)
IPS < 0,9	4 (4,1)
<b>Au moins une atteinte d'organe cible</b>	<b>29 (29,6)</b>

**Tableau 12 :** Atteinte d'organe cible dans la population totale (n=98).

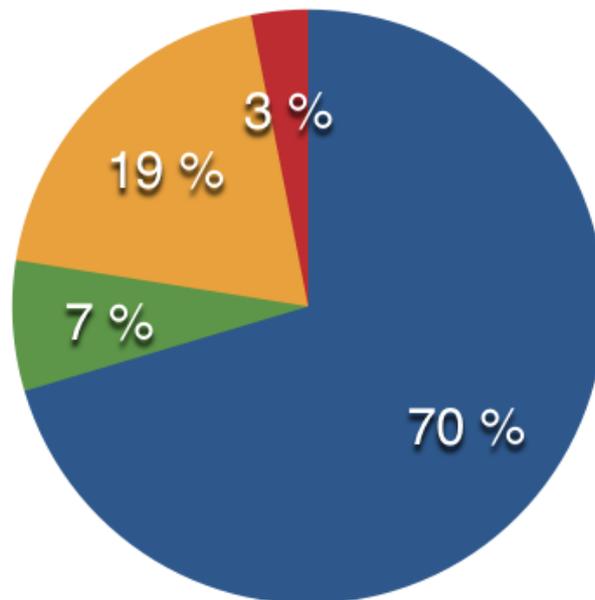
Les données sont décrites en effectif avec leur (pourcentage).

DFG : débit de filtration glomérulaire, HVG : hypertrophie ventriculaire gauche, IPS : index de pression systolique.

**C-Estimation du risque cardiovasculaire global :**

Dans la population totale, 69 femmes (70,4%) présentaient un risque cardiovasculaire faible, 7 (7,1%) un risque cardiovasculaire modéré, 19 (19,4%) un risque élevé et 3 patientes (3,1%) un risque cardiovasculaire très élevé (**Figure 22**).

● risque faible    ● risque modéré  
● risque élevé    ● risque très élevé



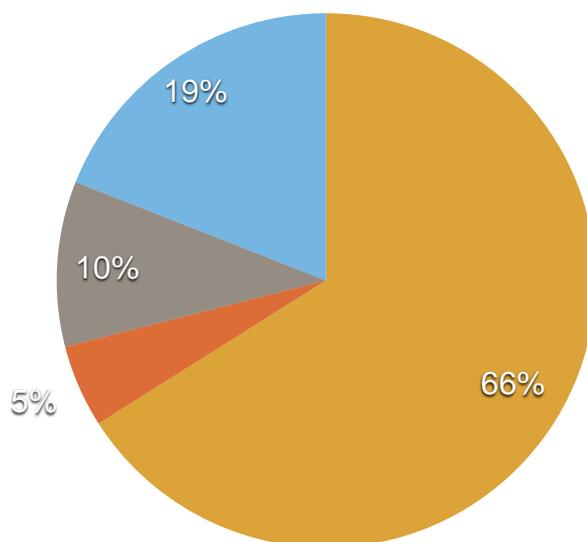
**Figure 22 :** Stratification du risque cardiovasculaire global selon l'ESC (n=98).

#### **IV-Bilan étiologique :**

##### **A-Recherche d'une HTA secondaire en cas d'HTA persistante :**

Parmi les 62 patientes présentant une HTA persistante à l'entrée dans le service, 83 femmes (85% avaient une HTA essentielle, c'est à dire sans étiologie retrouvée dont 19% avec un profil à rénine basse). Un hyperaldostéronisme primaire (HAP), confirmé par un bilan endocrinologique, a été retrouvé chez 5% des patientes (3 femmes) et une suspicion d'HAP, en attente de confirmation par un bilan endocrinologique, chez 10% de la population de l'étude (6 femmes). **(Figure 23)**.

■ HTA essentielle ■ HAP confirmé ■ suspicion d'HAP ■ HTA rénine basse



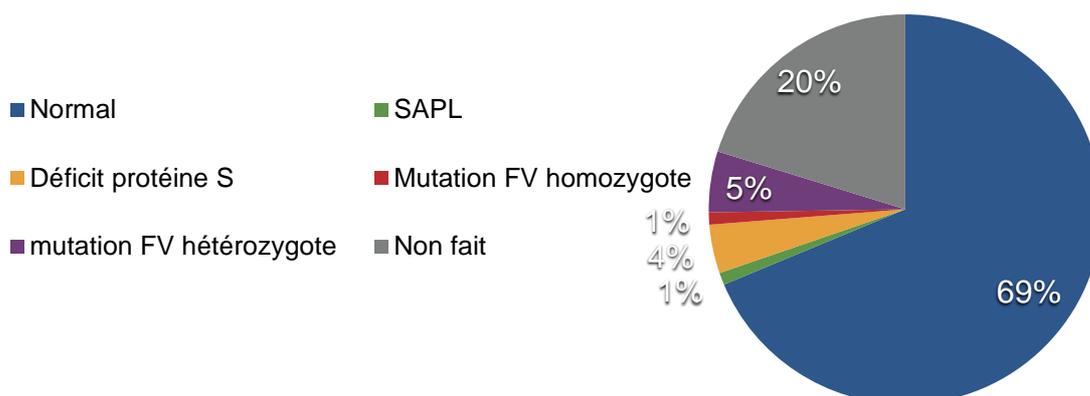
**Figure 23 :** Etiologies des HTA persistantes (n=62).

*HTA : hypertension artérielle, HAP : hyperaldostérionisme primaire.*

Aucune origine rénovasculaire secondaire à une sténose des artères rénales n'a été mise en évidence ni aucun phéochromocytome, dysthyroïdie ou hypercorticisme. En ce qui concerne la consommation de sel, celle-ci était excessive (> 6g/j) chez 24 femmes soit 39% des patientes avec HTA persistante.

### **B-Bilan de thrombophilie :**

Dans notre étude, 68 femmes (69%) présentaient un bilan de thrombophilie normal, 1 avait un SAPL (1%), 4 (4%) un déficit en protéine S, 1 patiente (1%) présentait une mutation hétérozygote du facteur V et 5 femmes (5%) une mutation homozygote du facteur V. Le bilan n'a pas été réalisé chez 19 patientes (20%) (**Figure 24**).



**Figure 24 :** Bilan de thrombophilie (n=98).

*SAPL : syndrome des antiphospholipides, FV : Facteur V.*

### **V-Facteurs associés à la persistance d'une HTA dans le post-partum :**

Les femmes ayant une HTA persistante dans le post-partum (n=62) ont été comparées aux femmes avec normalisation de leur PA (n=36) (**Tableau 13**).

Dans notre étude, les facteurs associés significativement à la persistance d'une HTA après un épisode hypertensif gravidique étaient un poids élevé, un IMC élevé, un périmètre abdominal élevé, la présence d'une obésité abdominale et une gestité ou parité élevés. (**Tableau 13**).

	<b>HTA persistante dans le post-partum (n=62)</b>	<b>Absence d'HTA persistante dans le post-partum (n=36)</b>	<b>Seuil de significativité (p)</b>
<b>Caractéristiques des patientes :</b>			
Age au moment du bilan (ans)	33,2 (+/-6,2)	31,8 (+/-5,2)	0,254
Délai de réalisation du bilan (mois)	12 [5-36]	12 [6-24]	-0,21
<b>Facteurs de risque cardiovasculaire</b>			
Poids (kg)	78,8 (+/-19,2)	71,3 (+/-14,1)	<b>0,042</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,2 (+/-6,4)	25,6 (+/-5,2)	<b>0,005</b>
Périmètre abdominal (PA) (cm)	98 (+/-17,2)	86,9 (+/-14,1)	<b>0,005</b>
Obésité (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	25 (40,3%)	8 (22,2%)	0,068
Obésité abdominale (PA ≥ 88cm)	38 (61,2%)	11 (30,6%)	<b>0,014</b>
Syndrome métabolique	14 (22,6%)	3 (8,3%)	0,073
Diabète	3 (4,8%)	2 (5,6%)	0,876
Dyslipidémie	6 (9,7%)	1 (2,8%)	0,201
Tabagisme actif	9 (14,5%)	7 (19,4%)	0,525
Hérédité cardiovasculaire	12 (19,4%)	6 (16,7%)	0,740
ATCD d'HTA familiale	16 (25,8%)	7 (19,4%)	0,474

	<b>HTA persistante dans le post-partum (n=62)</b>	<b>Absence d'HTA persistante dans le post-partum (n=36)</b>	<b>Seuil de significativité (p)</b>
<b>ATCD médicaux</b>			
ATCD psychiatriques	4 (6,5%)	1 (2,8%)	0,426
<b>Caractéristiques obstétricales</b>			
Age au moment de la première grossesse (ans)	27,8 (+/-6,2)	28,8 (+/-5,4)	0,482
Age au moment du désordre hypertensif (ans)	31,2 (+/-6,3)	30,8 (+/-5,6)	0,766
Nombre de Geste	2,6 (+/-1,6)	1,8 (+/-1)	<b>0,005</b>
Nombre de Pare	2 (+/-1,2)	1,5 (+/-0,7)	<b>0,029</b>
Diabète gestationnel	19 (30,6%)	6 (16,7%)	0,175
HTA gravidique	13 (21%)	4 (11,1%)	0,214
Pré-éclampsie	49 (79%)	32 (88,9%)	0,214
Pré-éclampsie précoce	29 (46,8%)	16 (44,4%)	0,096
Récidive de pré-éclampsie	15 (24,2%)	10 (27,8%)	0,703
HELLP syndrome	14 (22,6%)	11 (30,6%)	0,408
Eclampsie	2 (3,2%)	1 (2,8%)	0,891
RCIU	32 (51,6%)	20 (55,5%)	0,727
FCS	13 (21%)	4 (11,1%)	0,116
MFIU	11 (17,7%)	5 (13,9%)	0,619

**Tableau 13 :** Facteurs associés à la persistance d'une HTA dans le post-partum. Les données sont décrites en moyennes (+/- écart type) ou effectifs et (pourcentages).

*IMC : indice de masse corporelle, ATCD : antécédent, HTA : hypertension artérielle, RCIU : retard de croissance intra-utérin, FCS : fausse couche spontanée, MFIU : mort fœtale in-utéro, HELLP : Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count.*

## DISCUSSION :

### I-Rappels des principaux résultats de l'étude :

Dans notre étude, on relève une grande proportion de femmes ayant présenté une pré-éclampsie avec 83% des patientes (versus 17% d'HTA gravidique isolée) ainsi qu'une forte proportion de formes graves avec 25% de HELLP syndromes et 46% de pré-éclampsie précoces.

Sur l'ensemble des femmes de notre étude, une HTA persistante dans le post-partum, avec un délai médian de 12 mois après l'accouchement, était fréquente puisque retrouvée chez 63,3% soit 62 patientes. L'HTA masquée était également fréquente, retrouvée chez 21% des femmes de notre étude et jusqu'à 30% en cas d'HTA traitée. De plus, pour 56,1% des femmes de l'étude, l'HTA était à prédominance nocturne et 43,9% présentaient un profil de dipping anormal.

Les femmes de notre population présentaient peu de facteurs de risque cardiovasculaires associés (16% de fumeuses, 5% de diabétiques, 7% de dyslipidémiques, 18% avec hérédité cardiovasculaire et 23% avec des antécédents d'HTA familiale). Par contre, une sur deux avait une obésité abdominale. Il était mis en évidence une atteinte d'organes cibles chez 29 des femmes hypertendues. Après estimation du risque cardiovasculaire global selon les recommandations de l'ESC, 77% de la population avait un risque cardiovasculaire faible ou modéré, ce qui explique le choix de l'application des règles hygiéno-diététiques en première intention pour la prise en charge de l'HTA persistante chez 12 de nos patientes avec HTA confirmée.

En ce qui concerne les étiologies de l'HTA, l'hyperaldostéronisme primaire était la cause la plus fréquente avec toutefois encore 6 cas de femmes avec un profil minéralocorticoïde en zone limite en cours d'explorations complémentaires endocrinologiques au moment de l'inclusion dans l'étude.

Les facteurs associés de manière significative à la persistance de l'HTA dans le post-partum après un épisode d'HTA gravidique ou de pré-éclampsie étaient un poids élevé, un IMC élevé, une obésité abdominale et une parité tout comme une gestité élevées.

## **II-HTA dans le post-partum, quelle fréquence ?**

- Nous avons retrouvé dans nos analyses, une fréquence d'HTA persistante dans le post-partum de 63,3% (délai médian par rapport à l'accouchement de 12 mois). Dans la littérature, cette fréquence est très variable. Ainsi, une étude portant chez 115 femmes ayant présenté une pré-éclampsie retrouvait une HTA persistante entre 6 et 12 mois du post-partum confirmée en ambulatoire chez près de 50% d'entre elles (30). Cette fréquence était de 41,5% à 1 an du post-partum dans une autre population de 200 femmes ayant présenté une pré-éclampsie sévère (29). En synthèse des quelques études existantes, la fréquence d'une HTA chronique dans le post-partum varie de 20 à 50% entre 6 et 12 semaines du post-partum, de 20 à 40% à 1 an de l'accouchement et de 20 à 60% à 2 ans de la grossesse. Cette hétérogénéité s'explique par les différents types d'événements gravidiques considérés ainsi que les méthodes différentes de mesure de la pression artérielle et les définitions variables de l'HTA utilisées.

- Dans notre étude, la fréquence de persistance d'une HTA dans le post-partum est plus importante que celle retrouvée dans les différentes études disponibles. Ceci peut en partie s'expliquer par les caractéristiques de notre population, ayant eu fréquemment des formes graves d'événement hypertensif gravidique, mais aussi par un biais de recrutement dans notre centre lié à la collaboration avec les gynécologues-obstétriciens.

En effet, ceux-ci ont adressés dans le service de Médecine vasculaire et HTA, pour réalisation du bilan, plus souvent les femmes sans normalisation de la pression artérielle dans le post-partum que les patientes avec un retour à la normale des chiffres de PA. Cependant, avec la diffusion du parcours de soin « Cœur, artères et femmes » (56), ce biais de sélection s'est peu à peu amélioré puisque les patients avec antécédents de désordre hypertensif gravidique ont été adressées de manière systématique par les gynécologues-obstétriciens et pas juste en cas de persistance de l'HTA dans le post-partum.

De plus, il est important de noter que le délai par rapport à l'accouchement peut aussi influencer le taux d'HTA persistante dans le post-partum. Dans notre étude, le délai de réalisation du bilan variait de 1 à 60 mois avec une médiane de 12 mois. Certaines patientes ont donc eu le bilan très à distance de l'événement hypertensif avec comme facteur confondant potentiel un risque d'HTA chronique lié à l'âge, puisque, plus les femmes sont âgées, plus elles ont de risque de développer une HTA, indépendamment du désordre hypertensif gravidique.

D'autres études sont nécessaires pour préciser la fréquence de l'HTA dans le post-partum chez les patientes ayant présenté un événement hypertensif gravidique, en considérant le type d'événement, sa gravité, l'âge de la mère, l'évolution dans le temps, les situations aggravantes comme l'obésité. Néanmoins, notre étude suggère, en accord avec la littérature, un taux non négligeable d'HTA persistante dans le post-partum chez ces femmes. Il est donc essentiel de mesurer régulièrement la pression artérielle au décours de l'accouchement, à minima lors de chaque consultation annuelle de gynécologie ou chez le médecin traitant afin de dépister, de diagnostiquer et de traiter précocement une HTA chronique débutante.

### **III-Quel type d'HTA en post-partum ?**

#### **A-HTA systolique ou diastolique ?**

Nos résultats mettent en avant une HTA à prédominance diastolique chez les femmes qui restent hypertendues dans le post-partum. Peu d'études se sont intéressées au profil systolique ou diastolique de l'HTA chronique après un événement hypertensif gravidique. L'une d'entre elles, prospective, hollandaise, parue en 2019 et portant sur 1005 femmes avec antécédent de pré-éclampsie, montre des profils d'HTA chroniques aussi bien systolique que diastolique (53). Dans notre étude, cette HTA diastolique prédominante peut s'expliquer par l'âge plutôt jeune de notre population de femmes. En effet, il est bien décrit dans la littérature une fréquence plus importante d'HTA diastolique chez le sujet jeune, d'autant plus en cas de syndrome métabolique, liée à la réflexion de l'onde de pression au moment de la diastole (57). D'autres mécanismes sont probablement associés, notamment la modification des résistances vasculaires périphériques. L'HTA diastolique, doit être contrôlée le plus tôt possible en luttant contre l'inertie médicale et la non observance thérapeutique fréquente chez le sujet jeune car elle est associée à un risque cardiovasculaire élevé (58) / (59) / (60).

#### **B-Quel rythme circadien ?**

- Dans notre étude, 56,1% des femmes présentaient une HTA nocturne. De plus, seules 56,1% des patientes avaient un profil de dipping normal, avec 26,1% d'entre elles non dippers, 8,2% extrême dippers et 7,1% reverse dippers. Peu d'études se sont intéressées au profil circadien de l'HTA après un événement hypertensif gravidique. Les quelques études existantes retrouvent également un taux élevé de dipping nocturne anormal, à savoir une absence de chute de la PA nocturne avec des profils non dippers, extrême dippers ou reverse dippers, de 59,8% dans l'étude suisse (30) et de 46% dans l'étude néerlandaise (31).

L'une des explications possibles à cette HTA nocturne fréquente pourrait être le simple fait que ces patientes ont des enfants en bas âge et doivent fréquemment se lever la nuit ce qui peut

élever la moyenne tensionnelle nocturne et fausser l'évaluation du rythme circadien de la PA. Il existe probablement également un lien entre cette HTA nocturne et l'altération du contrôle du système nerveux autonome mise en évidence chez les patientes obèses. Enfin, cette HTA à prédominance nocturne peut aussi s'expliquer en partie par un SAS, sous diagnostiqué dans notre étude par manque de dépistage, dans notre population avec forte proportion de femmes obèses, très à risque de développer cette maladie.

- Une étude sur l'analyse du rythme circadien de la PA et la rigidité artérielle chez des femmes ayant eu une pré-éclampsie a retrouvé une rigidité artérielle plus importante chez elles. Cependant, la rigidité artérielle était la même chez les femmes pré-éclamptiques ayant un dipping normal et chez celles ayant un dipping anormal (61). La rigidité artérielle ne semble pas être impliquée dans le cycle circadien de la pression artérielle mais ces données doivent être confortées par d'autres travaux dédiés.

- Dans tous les cas, l'étude de la moyenne tensionnelle nocturne de la pression artérielle et l'étude du cycle circadien (dipping) doivent spécifiquement être analysées chez la femme enceinte ayant un désordre hypertensif de la grossesse et chez les femmes qui restent hypertendues à distance de leur accouchement car l'HTA nocturne persistante et l'absence de dipping est associés à un moins bon pronostic cardiovasculaire chez des femmes jeunes. Ces données soulignent l'importance d'utiliser plus systématiquement la MAPA de 24 H dans le bilan des femmes hypertendues dans le post-partum pour guider les stratégies de traitement et agir efficacement en prévention sur le long terme (62). Le registre IDACO (International Database on Ambulatory Blood Pressure In Relation to Cardiovascular Outcomes) a été un des premiers à montrer qu'en comparaison à des sujets normotendus, l'hypertension artérielle nocturne isolée est associée à un risque augmenté d'évènements cardio et cérébro-vasculaires de 48% (hazard ratio 1.48 [intervalle de confiance à 95% : 1.03–2.12], P = 0.034), notamment chez la femme.

Par la suite, la cohorte « Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension » (ABC-H), qui a inclu 17 312 patients, a souligné que l'HTA nocturne était un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité cardiovasculaire et de mortalité globale. Dans cette cohorte, les « non-dippers », après ajustement pour la PA systolique des 24h, avaient un risque augmenté de 57 % de mortalité cardiovasculaire par rapport aux patients ayant un dipping normal (63). Les « reverse-dippers » avaient le plus mauvais pronostic avec un risque majoré de 57 % d'évènement coronaire et de 89 % d'AVC ischémique. Un autre travail note que, même chez des sujets normotendus, le profil « non-dipper » est associé au développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche et d'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire, possiblement en lien avec une altération du système nerveux autonome (64).

- Le dépistage de cette HTA nocturne et l'étude du dipping est d'autant plus importantes que sa prise en charge thérapeutique avec l'administration d'au moins un traitement antihypertenseur le soir pourrait, en normalisant la PA nocturne et en restaurant un dipping normal, réduire le risque cardiovasculaire des patientes. Des études complémentaires sur les effets de la chronothérapie sont en cours (65). Il faut ainsi promouvoir la MAPA des 24 H chez ces femmes à risque cardiovasculaire, alors que cet examen n'est pas encore réalisé de façon systématique, étant donné son faible remboursement par la sécurité sociale (remboursé sur la base d'une seule consultation) en regard du temps passé pour la programmation, la pose de l'appareil, les explications à donner à la patiente, la dépose, la transcription des données dans l'ordinateur et l'interprétation des résultats. Dans ce sens la Société Française d'HTA au travers de son Livre Blanc (chapitre 3) milite dans ce sens pour obtenir une reconnaissance à l'acte en termes de remboursement.

### **C-Phénotype ambulatoire des HTA persistantes :**

Dans notre étude, l'analyse des résultats des MAPA retrouvait une HTA blouse blanche dans 9% des cas. Ce taux est faible par rapport à ce qui est décrit dans la littérature avec un taux variant de 20 à 45% des hypertendus. Ce taux relativement bas d'HTA blouse blanche est en accord avec les deux études citées précédemment, portant sur des femmes ayant fait une pré-éclampsie, avec 9,5% et 17,9% d'HTA blouse blanche (30) / (31). En revanche, dans notre étude, le taux d'HTA masquée s'élevait à 21% des patientes et 30% des patientes hypertendues traitées. Dans la littérature, sa prévalence varie entre 10 et 30% dans la population générale (66). Chez les femmes ayant fait une pré-éclampsie, elle était de 11.6% et 17,5% dans les deux études citées précédemment (30) / (31).

- Il est particulièrement important de diagnostiquer cette HTA masquée chez les femmes avec évènement hypertensif gravidique, à l'aide d'une MAPA ou AMT, car les mesures de pression artérielle réalisées au cabinet sont normales et elles ne bénéficient donc pas, pour la majorité d'entre elles, d'une prise en charge de cette HTA. En effet, il est bien décrit dans les études existantes que ce profil d'HTA masquée est associée à un risque cardiovasculaire accru. Elle donne lieu à une plus grande fréquence d'atteinte des organes cibles et de complications cardiovasculaires (67) / (68).

- Le taux élevé d'HTA masquée retrouvé dans notre population incite à son dépistage chez toute patiente ayant eu un évènement hypertensif gravidique, notamment chez celles ayant une PA de consultation supérieure à 130 mmHg. L'utilisation de la mesure ambulatoire apparaît donc essentielle chez ces femmes pour diagnostiquer une HTA masquée et étudier le profil nocturne de la pression artérielle. Les réseaux de soins pluridisciplinaires sont alors d'une importance capitale pour ces patientes, centrés sur la collaboration entre gynécologues-obstétriciens et cardiologues-médecins vasculaires, afin de ne pas méconnaître une HTA,

notamment masquée et nocturne à plus haut risque de complications cardio-cérébro-vasculaires.

Les profils d'HTA associés à un moins bon pronostic cardiovasculaire dans notre étude chez les femmes hypertendues dans le post-partum après une HTA gravidique ou une pré-éclampsie, à savoir l'HTA masquée et nocturne, sont une des possibles explications à la majoration du risque cardiovasculaire qu'elles présentent.

#### **IV-Risque cardiovasculaire et prise en charge de l'HTA :**

##### **A-Risque cardiovasculaire global :**

###### 1-Les atteintes d'organe cible :

- La proportion de femme présentant une atteinte d'organe cible après leur épisode de désordre hypertensif gravidique s'élève à 29,6% dans l'étude. Ces atteintes sont principalement cardiaques et rénales avec 15 femmes présentant une microalbuminurie ou une protéinurie anormale et 14 patientes une HVG. L'atteinte d'organe cible n'est donc pas négligeable chez les femmes de notre population et doit être recherchée comme chez tout hypertendu car leur présence classe d'emblée les patientes dans une catégorie à haut risque cardiovasculaire avec la nécessité de débiter un traitement antihypertenseur sans attendre, en association aux règles hygiéno-diététiques.

- Dans la littérature, le risque de développement de maladie cardiaque (IDM, coronaropathie, insuffisance cardiaque et décès) est multiplié par deux pour les patientes ayant présenté un épisode de pré-éclampsie (69). Une méta-analyse réalisée en 2017 met même en évidence un risque d'insuffisance cardiaque multiplié par 4, et un risque de coronaropathie ou de décès par IDM multiplié par 2 chez ces femmes (70). De plus, ce risque est encore multiplié d'un facteur allant de 2 à 5 en cas de récurrence de pré-éclampsie (44). La présence d'une HVG chez nos patientes peut être l'un des premiers signes d'alerte cardiovasculaire et pourrait

permettre d'identifier précocement les femmes à plus haut risque devant bénéficier d'un suivi très régulier.

- En ce qui concerne l'atteinte rénale, les données de la littérature font état d'un risque de développement d'une insuffisance rénale chronique augmenté d'un facteur allant de 5 (71) à 12 pour les femmes avec antécédent de pré-éclampsie (72). Les patientes de notre étude, avec persistance d'une protéinurie anormale, devraient donc bénéficier d'un dépistage et d'un suivi néphrologique régulier pour tenter de ralentir voir de stopper la progression de l'atteinte rénale.

## 2-Le risque cardiovasculaire global :

- Dans notre étude, après stratification du risque cardiovasculaire selon les recommandations de l'ESC, 70% des patientes avaient un risque cardiovasculaire faible et 7% un risque modéré, ceci pouvant être en partie expliqué par le jeune âge des patientes qui ont moins de comorbidité et moins de facteurs de risque cardiovasculaire classiques comme le diabète ou les dyslipidémies. Cependant, pour 20% des femmes de notre étude, le risque cardiovasculaire était élevé voir même, pour 3% d'entre elles, très élevé. Cette tendance est confirmée par les résultats d'une méta-analyse réalisée en 2008 qui retrouve une augmentation significative de la mortalité cardiovasculaire chez les femmes avec antécédents de pré-éclampsie ou d'éclampsie (73). De plus, ce risque apparaît de manière précoce (45).

- Une étude hollandaise a également démontré l'intérêt et la rentabilité du dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire chez les femmes ayant présenté un événement hypertensif gravidique. En effet, entre 35 et 40 ans, le nombre de patiente qu'il faut dépister pour trouver une HTA est de 9 en cas d'antécédent de trouble hypertensif gravidique contre 38 en cas de grossesse normale. De même, à 40 ans, en cas d'antécédent de désordre hypertensif gravidique, il faut dépister 18 femmes pour trouver une dyslipidémie contre 56 en cas d'antécédent de grossesse normale (53).

- Ceci est d'autant plus alarmant qu'il semble que les femmes mais également les médecins eux-mêmes ne soient pas encore suffisamment informés sur le risque majoré d'événement cardiovasculaire après ces complications obstétricales et la nécessité d'un suivi organisé régulier (74). C'est ici que prend toute l'importance des réseaux de soins pluridisciplinaires comme le parcours de soins « Coeur, Artères et Femmes » du CHU de Lille ou encore « The Maternal Health Clinic » au Canada qui permettent de passer le relais entre spécialistes pour ne pas perdre de vue les patientes et ainsi pourvoir les informer et les dépister pour une prise en charge précoce et standardisée (54) / (55) / (56).

### **B-Prise en charge de l'HTA :**

- A l'entrée dans le service, 54% des patientes avaient un traitement antihypertenseur. Parmi elles, 51,6% avaient une HTA contrôlée sous traitement et 33,9% une HTA non contrôlée malgré le traitement. A la sortie d'hospitalisation, seulement 38,8% des femmes avaient un traitement antihypertenseur. Cette différence s'explique par une prédominance de femmes à risque cardiovasculaire faible ou modéré qui relèvent de règles hygiéno-diététiques seules en première intention, comme recommandés dans les guides de bonne pratique clinique de l'ESC ou de l'AHA. Les patientes nécessitant un traitement antihypertenseur se voyaient prescrire majoritairement une molécule (18,4%) ou deux (17,3%).

- Les molécules les plus prescrites étaient les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (24,5%) et les inhibiteurs calciques (21,4%) en accord avec les recommandations. Une information sur les effets tératogènes des bloqueurs du système rénine angiotensine était consignée dans le courrier de sortie de bilan chez les femmes encore en âge de procréer avec la mention des familles thérapeutiques autorisées pendant la grossesse, en accord avec le consensus « HTA et grossesse » et le consensus « HTA, Hormones et femmes » de la Société Française d'HTA.

## **VI-Les étiologies des HTA :**

### **A-Profil hormonal :**

- La majorité des femmes (83 patientes soit 85%) présentait une HTA essentielle, c'est à dire sans étiologie mise en évidence lors du bilan en hospitalisation. La cause d'HTA secondaire la plus retrouvée dans notre étude était un hyperaldostéronisme primaire. Celui-ci était confirmé par un deuxième dosage et/ou un test dynamique de confirmation chez 5% de nos patientes et en attente de confirmation par un bilan endocrinologique chez 10% d'entre elles. Ces chiffres semblent légèrement plus élevés que ce qui est retrouvé dans la population générale de patients hypertendus oscillant entre 5 et 10% dans la littérature (75) / (76).

Cela peut simplement s'expliquer par une plus grande fréquence de l'HAP chez les sujets jeunes, notamment les femmes jeunes comme l'a rapporté le récent consensus « HTA, Hormones et femmes » de la Société Française d'HTA. Dans une étude parue en 2019, les auteurs retrouvaient ainsi un taux d'hyperaldostéronisme primaire de 10% chez une population de patients hypertendus âgée de 17 à 40 ans (77).

- Le bilan hormonal chez les jeunes femmes hypertendues chroniques, après un épisode de pré-éclampsie, est essentiel et recommandé par les sociétés savantes (ESH-SFHTA).

Le diagnostic d'HAP leur confère un risque de complications cardiovasculaires plus important et nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique (anti-aldostérones ou apparentés), parfois chirurgicale (dans le cadre d'un adénome ou d'une latéralisation de sécrétion hormonale significative avec contrôle insuffisant sous traitement pharmacologique) selon les recommandations de l'ESH, de la SFHTA et de l'HAS. De plus, une information sur la nécessité de remplacer les traitements anti-aldostérones ou apparentés en début de nouvelle grossesse avec la prescription de traitements autorisés doit être donnée aux patientes. Cela souligne la nécessité d'organiser des consultations pré-conceptionnelles chez ces femmes hypertendues à risque de récurrence d'HTA gravidique nécessitant un suivi coordonné dans des centres d'expertise (3).

### **B-La consommation de sel :**

Dans le groupe de patientes avec HTA persistante, une consommation sodée excessive (> à 6g/j) a été retrouvée chez 24 d'entre elles (39%). Ce seuil de 6g/j a été choisi en accord avec les recommandations de la SFHTA (77) et des groupes d'expert en nutrition (79) / (80). Le lien entre consommation excessive de sel et HTA est solidement démontré dans la littérature (81). Une évaluation systématique de la consommation sodée chez toutes les femmes présentant une HTA persistante dans le post-partum est essentiel pour contrôler l'HTA avec une information nutritionnelle adaptée. Il en est de même chez les femmes qui ont normalisé leur HTA au décours de l'accouchement car la mise en place de règles hygiéno-diététiques peut prévenir la récurrence d'une HTA notamment lors de la péri-ménopause (consensus HTA, Hormone et femme, [www/sfhta.eu](http://www/sfhta.eu)). Toutes les patientes incluses dans notre travail ont eu un entretien nutritionnel spécifique avec une diététicienne permettant d'insister sur le rôle important du sel dans le développement de l'HTA.

### **VII-Les facteurs prédictifs d'une HTA persistante (HTA chronique) :**

Dans notre étude, les facteurs associés à la persistance d'une HTA dans le post-partum étaient un poids et un IMC élevés mais aussi la présence d'une obésité abdominale.

Ces données ont déjà été retrouvées dans des études monocentriques antérieures de petits effectifs. En effet, l'IMC apparaissait comme un facteur de risque de persistance de l'HTA de manière significative dans deux études (36) / (37). La présence d'un syndrome métabolique n'apparaît pas clairement comme un facteur de persistance dans toutes les études mais l'une d'entre elle (34) retrouve un lien entre le diabète, l'insulinorésistance, un taux de LDLc élevé et la chronicisation de l'HTA. Or, une glycémie et un taux de LDLc élevé sont deux des critères diagnostiques du syndrome métabolique. Cela suggère le rôle du surpoids et de l'obésité, facteurs de risque majeurs d'HTA, dans le lien entre HTA gravidique, pré-éclampsie et HTA future soulignant un continuum métabolique et vasculaire entre les désordres hypertensifs de la grossesse et l'HTA au décours immédiat ou plus tard dans la vie de la femme.

Cependant, il est difficile de savoir si le trouble hypertensif gravidique a favorisé, notamment par l'intermédiaire des lésions endothéliales et l'insulino-résistance résiduelles, la survenue de l'HTA chronique ou si cette HTA se serait dans tous les cas développés plus tôt chez ces patientes présentant d'autres facteurs favorisant l'HTA avec un surpoids, une alimentation et une activité physique inadaptés. De plus, certaines femmes sans aucun facteur de risque cardiovasculaire et avec un poids normal développeront également une HTA, suggérant le rôle d'autres mécanismes. Malheureusement, dans notre étude, les données cliniques avant la grossesse n'étaient pas disponibles. Il serait intéressant de pouvoir considérer l'évolution du poids avant, pendant et après la grossesse et son rôle sur l'apparition d'une HTA.

- Dans notre étude, une parité et une gestité élevées étaient également retrouvées plus fréquemment chez les femmes ayant une HTA persistante dans le post-partum. Des études antérieures ont démontré un lien entre le risque cardiovasculaire et une parité élevée (82). Les grossesses répétées induisent des stress métaboliques chroniques avec plus de dyslipidémies, d'obésité abdominale et de diabète de type 2, ce qui peut expliquer le lien avec la multiparité et l'élévation du risque cardiovasculaire (83). La grossesse entraîne en effet des modifications physiologiques de plusieurs systèmes de régulation cardiovasculaire tels que l'activation du système rénine angiotensine aldostérone, l'augmentation de l'insulino-résistance, la modification du profil lipidique, de l'hémostase, de la modulation immunitaire et de la fonction endothéliale. Il a donc été suggéré que ces modifications, s'accumulant au cours de grossesses successives, pourraient augmenter le risque cardiovasculaire via un effet prothrombotique, une altération endothéliale et une insulino-résistance chronique (84). Il est probable que l'association entre le risque d'HTA et la gestité soit aussi en partie expliquée par la prise de poids plus importante et les modifications métaboliques au cours de plus nombreuses grossesses. De plus, la répétition des épisodes de pré-éclampsie et l'exposition répétée aux stress oxydatifs participent aux lésions endothéliales résiduelles impliqués dans la genèse de l'HTA (44).

- Dans notre travail, le type d'évènement hypertensif gravidique ou la sévérité de l'évènement gravidique (précocité et complications) n'apparaissent pas significativement associé à un risque plus important d'HTA malgré une tendance, en cas de pré-éclampsie précoce. Pourtant, certaines études suggèrent que la sévérité du désordre hypertensif ou sa précocité sont associés à un risque plus important de développer une HTA ou des maladies cardiovasculaires (42) / (43). L'hypothèse avancée est que plus la maladie se développe précocement, plus les cellules endothéliales sont soumises, de manière prolongée, au stress oxydatif avec probablement une installation de mécanismes lésionnels qui vont persister dans le temps et participer à la rigidification artérielle et donc à l'installation de l'HTA. Il est possible que notre étude ait manqué de puissance statistique pour montrer cette association.

D'autres facteurs de risque ont été retrouvés dans la littérature mais pas dans notre étude. Le premier est l'âge de la mère au moment de la grossesse. En effet, dans 4 études (33) / (35) / (37) / (85), ce facteur est lié de manière significative avec la persistance de l'HTA, le cut-off se trouvant, en fonction des publications, entre 35 et 40 ans. Enfin, deux publications (33) / (34) font le lien entre atteinte rénale (à travers un taux de créatinine, d'urée ou de microalbuminurie élevé) et persistance de l'HTA.

## **VIII-Limites et forces de l'étude :**

### **A-Les limites :**

- La principale limite de notre étude est le recrutement des patientes, qui n'est pas exhaustif, entraînant un biais de sélection au sein de cette étude monocentrique. Si cela affecte le taux de persistance d'HTA dans le post-partum dans notre étude par la sélection des patientes sans doute les plus sévères, cela n'influence pas les autres résultats de l'étude.

De plus, ce biais a diminué au cours des années avec la généralisation du parcours de soins « Cœur, artères et femmes » et sa diffusion auprès des gynécologues-obstétriciens qui adressent aujourd'hui les femmes de manière plus systématique après un événement hypertensif gravidique.

- Une autre limite est le faible effectif de notre population ayant pu faire manquer de puissance statistique notamment pour la recherche de facteurs associées à la persistance d'une HTA.

- De plus, bien que le recueil des données ait été standardisé à l'aide d'une fiche dédiée, il était rétrospectif et certaines données étaient manquantes, notamment au début de la mise en place du parcours de soins concernant les antécédents gynécologiques (âge des ménarches, nombre de FCS précoce, utilisation d'oestrogènes contraceptifs au cours de la vie) ou encore le déroulement de la grossesse (chiffres de PA et taux de protéinurie au cours de la grossesse et au moment de l'accouchement, nombre de traitement nécessaire pour contrôler la PA). De même, les données avant la grossesse, notamment concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, n'étaient pas disponibles.

### **B-Les forces :**

- L'une des forces de notre étude est sa nouveauté. En effet, il n'existe actuellement pas, dans la littérature, d'étude de ce type avec un recueil de données cliniques aussi varié s'intéressant notamment aux profils et étiologies de l'HTA persistante dans le post-partum. Notre étude préliminaire objective des éléments nouveaux concernant les caractéristiques de l'HTA chronique du post-partum avec des implications cliniques et thérapeutiques importantes pour une prévention optimale des complications cardiovasculaires de l'HTA chez des femmes souvent insuffisamment dépistées, insuffisamment traitées et suivies (86).

- L'un des autres points forts de notre étude est la standardisation du bilan effectué. En effet, celui-ci a été réalisé en hospitalisation programmée, dans les mêmes conditions pour toutes les femmes avec un interrogatoire, un examen clinique, un bilan sanguin et des examens complémentaires identiques pour chaque patiente ce qui a permis une comparaison des données. De plus, chaque femme a bénéficié d'une MAPA dont on a pu étudier la pertinence des résultats sur les chiffres tensionnels nocturnes et les caractéristiques du dipping de PA.

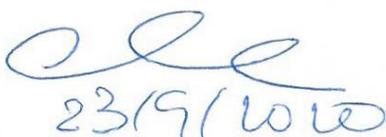
- Enfin, notre population présentait un large éventail d'événements hypertensifs gravidiques y compris les plus sévères.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude met en évidence une prévalence élevée d'HTA persistante dans le post-partum chez les femmes ayant présenté une HTA gravidique ou une pré-éclampsie. Cette HTA était souvent masquée et avec un rythme nyctéméral altéré soulignant l'importance des mesures ambulatoires sur 24 H chez ces femmes dans le post-partum pour diagnostiquer et prendre en charge une HTA. Ces profils sont associés à un moins bon pronostic cardiovasculaire. De plus, les atteintes d'organes cibles, fréquentes chez les femmes hypertendues de notre population, soulignent la nécessité de les rechercher pour bien stratifier leur risque cardiovasculaire et adapter les thérapeutiques, en accord avec les recommandations de la SFHTA et de la société européenne d'HTA. Enfin, le surpoids, l'obésité et la parité élevée étaient associés à un risque plus important de présenter une HTA persistante dans le post-partum et incite donc à une surveillance accrue chez ces femmes avec un accompagnement nutritionnel dédié.

Des études complémentaires, avec des effectifs plus importants, sont nécessaires pour confirmer ces résultats et en préciser les implications cliniques.

Quoi qu'il en soit, il est important que ces femmes bénéficient d'un suivi rapproché et d'une information avec conseils d'hygiène de vie après un événement hypertensif gravidique puisqu'elles ont, au-delà du risque d'HTA, une prédisposition à développer, dans les années qui suivent la grossesse, des complications cardiovasculaires et rénales. Pour ne pas qu'elles soient perdues de vue, la coopération entre spécialistes est primordiale, notamment celle mettant en relation les gynécologues, les cardiologues, les médecins vasculaires et les médecins traitant.



23/9/2020

Dans cette optique de prise en charge globale, précoce et adaptée à leur risque cardiovasculaire plus important, il est nécessaire de développer des filières de soins entre ces différentes spécialités, avec comme modèle le parcours de soins « cœur, artères et femmes » lillois.

Dans cet objectif, l'expérience du centre Lillois sur la prise en charge des maladies cardiovasculaires de la femme aux trois phases clés de leur vie hormonales (contraception, grossesse et ménopause) a conduit le Pr Claire Mounier-Vehier à fonder avec un dirigeant d'entreprise Thierry Drilhon en 2020 un Fonds de dotation dédié au risque cardio-vasculaire et gynécologique des femmes : Agir pour le cœur des femmes.

([www.agirpourlecoeurdesfemmes.com](http://www.agirpourlecoeurdesfemmes.com))

Son ambition est de **sauver la vie de 10 000 femmes à 5 ans** en mobilisant autour de 3 Axes majeurs :

- Alerter, autour de cette urgence sociétale et médicale, 1ere cause de mortalité des femmes en France et dans le monde.

- Anticiper, par une prévention active et offensive, car la maladie peut être évitée dans 8 cas sur 10.

- Agir, au travers de parcours de santé associant l'ensemble des professionnels de santé et les patients dans un écosystème de bienveillance et de vigilance avec une activation progressive de centres pluridisciplinaires « Agir pour le cœur des femmes » en région sur toute la France avec des ambassadeurs experts relais mais aussi à l'international.

Pr Claire Mounier-Vehier  
23/5/2020

## BIBLIOGRAPHIE

- (1). « Collège nationale des gynécologues et obstétriciens français », 2016.
- (2). « The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP », A. L. Tranquilli et al, *Pregnancy Hypertens*, 2014.
- (3). « HTA ET GROSSESSE », Consensus d'Experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle\* (SFHTA), \*SFHTA filiale de la Société Française de Cardiologie, 2015.
- (4). « Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines », T.E. Gillon et al, *PLoS One*, 9, 2014.
- (5). « Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979–1986 », A.F. Saftlas et al, *Am J Obstet Gynecol*, 163, 1990.
- (6). « Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary », L.A. Magee et al, *J Obstet Gynaecol Can*, 36 (7), 2014.
- (7). « Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia », S. Liu et al, *Obstet Gynecol*, 118, 2011.
- (8). « Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy, an individual patient data meta-analysis », M.F. van Oostwaard et al, *Pregnancy Hypertens*, 5, 2015.
- (9). « Pre-eclampsia », E.A. Steegers et al, *Lancet*, 376, 2010.
- (10). « Blood pressure one month after delivery will predict subsequent hypertension five years after delivery », A. Mito et al, *Pregnancy Hypertens*, 5, 2015.
- (11). « Birth outcomes and induction success in hypertensive women: a population based data linkage study (2000–2011) », C.E. Thornton et al, *Pregnancy Hypertens*, 5, 2015.
- (12). « Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 », N. J. Kassebaum et al, *Lancet*, 2014.
- (13). « Données INSERM 2020 ».
- (14). « A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia », Carr DB et al, *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2005.
- (15). « The risk of pregnancy-induced hypertension: black and white differences in a military population », Irwin DE et al, *Am J Public Health* 1994.
- (16). « Risk factors for preeclampsia in nulliparous women in distinct ethnic groups: a prospective cohort study », Knuist M et al, *Obstet Gynecol*, (1998).

- (17). « High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies », Bartsch E et al, BMJ. 2016 Apr.
- (18). « Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? » Erin A S Clark et al, Curr Rheumatol Rep, 2007.
- (19). « Gestational-age-specific reference ranges for blood pressure in pregnancy: Findings from a prospective cohort », Macdonald-Wallis C et al, J Hypertens. 2015 33(1): 96-105.
- (20). « PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRE-ECLAMPSIE: ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ACTUELLES ». Etude bibliographique, Mémoire pour l'Obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme, Maryne TALON, 2015/2016.
- (21). « Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia », Levine RJ et al, N. Engl. J. Med. 2004.
- (22). « Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia », Levine RJ et al, NEJM, 2006.
- (23). « Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia », Harald Zeisler et al, NEJM, 2016.
- (24). « Placental Growth Factor Testing to Assess Women With Suspected Pre-Eclampsia: A Multicentre, Pragmatic, Stepped-Wedge Cluster-Randomised Controlled Trial », Kate E Duhig et al, Lancet 2019, May.
- (25). « WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review ». Khan KS et al, Lancet, 2006.
- (26). « Hypertension in pregnancy: a comprehensive update ». Jim B et al, Cardiol Rev, 2010.
- (27). « Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy ». Am J Obstet Gynecol 2000.
- (28). « ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia ». No. 33. American College of Obstetricians and Gynecologists ». Int J Gynecol Obstet, 2002.
- (29). « Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study », Ida Behrens et al, BMJ 2017.
- (30). « Prevalence of Hypertensive Phenotypes After Preeclampsia, A Prospective Cohort Study », Agnès Ditisheim et al, Hypertension, 2018.
- (31). « Blood Pressure Profile 1 Year After Severe Preeclampsia », Laura Benschop et al, Hypertension, 2018.
- (32). « Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia », Durk Berks et al, American College of Obstetricians and Gynecologists, december 2009.

- (33). «Factors associated with persistent hypertension after puerperium among women with pre-eclampsia/eclampsia in Mulago hospital, Uganda» Emmanuel B Ndayambagye et al, BMC 2010.
- (34). « Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Hypertension After Preeclampsia» Julia J Spaan et al, American College of Obstetricians and gynecologists, 2012.
- (35). « Hypertension Persisting after Pre-Eclampsia: A Prospective Cohort Study at Mulago Hospital, Uganda » Annetee Nakimuli et al, PLOS One, december 2013.
- (36). «The Risk Factors That Predict Chronic Hypertension After Delivery in Women With a History of Hypertensive Disorders of Pregnancy», Ji-Won Hwang et al, Medicine, 2015.
- (37). « Factors That Predict the Development of Hypertension in Women With Pregnancy-Induced Hypertension», Noa Shopen et al, American Journal of hypertension, janvier 2016.
- (38). « Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis ». Bellamy L et al. BMJ. 2007.
- (39). « Preeclampsia and future maternal health », David M Carty et al, J. Hypertens, 2010.
- (40). « Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk » Tuija Männistö et al, CIRCULATION AHA.
- (41). « Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother ». Lykke JA et al, Hypertension. 2009.
- (42). « Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study », Joel G Ray et al, Lancet, 2005.
- (43). « Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort » Morgana L Mongraw-Chaffin et al, Hypertension, 2010.
- (44). « Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis », L Brouwers et al, BJOG, 2018.
- (45). «Preeclampsia and Cardiovascular Disease in a Large UK Pregnancy Cohort of Linked Electronic Health Records: A CALIBER Study» Lydia J Leon et al, Circulation 2019.
- (46). « Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? », R Romundstad et al, Circulation. 2010 Aug.
- (47). « Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk » Tuija Männistö et al, Circulation, 2013.
- (48). « Cardiac diastolic dysfunction and metabolic syndrome in young women after placental syndrome », Mirjam Zandstra et al, Obstet Gynecol, 2010.
- (49). « Markers of Vascular Dysfunction After Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis » Sophie Grand'Maison et al, Hypertension, 2016.

- (50). « Parallel decrease in arterial distensibility and in endothelium-dependent dilatation in young women with a history of pre-eclampsia », Olga Pàez et al, Clin Exp Hypertens, 2009.
- (51). « Preeclampsia and maternal cardiovascular disease: consequence or predisposition? » George Osol et al, J Vasc Res, 2014.
- (52). « European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice », 2016.
- (53). « Trajectory of Cardiovascular Risk Factors After Hypertensive Disorders of Pregnancy » T Katrien et al, Hypertension, 2019.
- (54). «The maternal health clinic: an initiative for cardiovascular», Maria C. Cusimano et al, American Journal of Obstetrics and Gynecology, May 2014.
- (55). «The Maternal Health Clinic: Improving women's cardiovascular health», Graeme N Smith et al, science direct, 2015.
- (56). «'Heart, arteries and women', an innovative healthcare pathway based on collaboration between gynecologists and cardiologists for women at cardiovascular risk: design and evaluation at five years», A. Madika et al, Lille University Hospital, Lille, France, ECS CONGRESS 2019.
- (57). « Hypertension artérielle diastolique isolée : faut-il encore s'en préoccuper ? », Maxime BERNEY et al, Rev Med Suisse, 2018.
- (58). « Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis », Joshua D Bundy et al, JAMA Cardiol, 2017 Jul.
- (59). « Hypertension subtype and risk of cardiovascular disease in Chinese adults ». TN Kelly et al, Circulation, 2008.
- (60). « Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies ». S Lewington et al, Lancet 2002.
- (61). « Arterial stiffness and dipper/nondipper blood pressure status in women with preeclampsia », Dagistan Tolga Arioiz et al, Adv Ther, 2008.
- (62). « Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations ». Fan H-Q et al, J Hypertens, 2010, Oct.
- (63). « Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis ». Salles GF et al, Hypertens Dallas Tex 1979, 2016 Apr.
- (64). « Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives ». Hoshida S et al, Am J Hypertens, 2003 Jun.

- (65). « Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial », Ramón C Hermida et al, European Heart Journal, 22 October 2019.
- (66). « Prevalence of masked hypertension and white coat hypertension in a representative sample of the French population treated for hypertension ». Girerd X et al. 15th European Meeting on Hypertension, Milan 2005. J Hypertens, 2005.
- (67). « Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men ». Björklund K et al, Circulation 2003.
- (68). « Prevalence and clinical significance of a greater ambulatory versus office blood pressure (reversed white coat condition) in a general population ». Bombelli M et al. J Hypertens, 2005.
- (69). « Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis », Morven Caroline Brown et al, Eur J Epidemiol, 2013.
- (70). « Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis », Pensée Wu et al, Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2017.
- (71). « Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study », Ali S Khashan et al, PLoS Med, 2019.
- (72). « Long-term renal and cardiovascular risk after preeclampsia: towards screening and prevention », Nina D Paauw et al, Clin Sci (Lond), 2016.
- (73). « Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses », Sarah D McDonal et al, Am Heart J, 2008.
- (74). « Women's Knowledge of Cardiovascular Risk After Preeclampsia », Adriane Burgess et al, Nurs Womens health, 2019.
- (75). « Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology », Fardella CE et al, J Clin Endocrinol Metab. 2000.
- (76). « Participants of the German Conn's Registry. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry », Born-Frontsberg E et al. J Clin Endocrinol Metab. 2009.
- (77). « Frequency of Primary Hyperaldosteronism in Young Hypertensives in a Tertiary Care Setting of Rawalpindi », Mehwish Gilani et al, J Coll Physicians Surg Pak. 2019, Jan.
- (78). « Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte », Fiche mémo, septembre 2016, SFHTA.
- (79). « The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications », Chizuru Nishida et al, Public Health Nutr, 2004, Feb.
- (80). « Scientific Advisory Committee on Nutrition. Salt and health. Stationery Office, 2003 ».

- (81). « Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials », Feng J He et al, BMJ, 2013.
- (82). « Number of pregnancies and the subsequent risk of cardiovascular disease ». Ness RB et al, N Engl J Med, 1993.
- (83). « Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects of pregnancy or adverse lifestyle risk factors associated with child-rearing? Findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study », Lawlor DA et al, Circulation, 2003.
- (84). « Parity and risk of later-life maternal cardiovascular disease ». Parikh NI et al, Am Heart J. 2010 Feb.
- (85). « Postpartum Course of Gestational Hypertension and Preeclampsia », Tiina Podymow et Phyllis August, Hypertension in Pregnancy, 2010.
- (86). « Etude ESTEBAN », Santé Publique France, avril 2018, [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr).

**AUTEUR : Nom :** VAMPOUILLE

**Prénom :** Florine

**Date de soutenance :** 7 octobre 2020 à 14h00

**Titre de la thèse :** Prévalence, étiologie et facteurs prédictifs d'une hypertension artérielle persistante dans le post-partum après une pré-éclampsie ou une HTA gravidique

**Thèse - Médecine - Lille « 2020 »**

**Cadre de classement :** *gynécologie, obstétrique, cardiologie, médecine vasculaire, néphrologie.*

**DES + spécialité :** DES de Médecine vasculaire

**Mots-clés :** Pré-éclampsie, HTA gravidique, HTA persistante, risque cardiovasculaire, filière de soins, thrombophilie, maladie cardiovasculaire, épidémiologie.

**Résumé :**

**CONTEXTE :** L'hypertension artérielle (HTA) gravidique et la pré-éclampsie, deuxième cause de mortalité maternelle en France, sont associées à un risque majoré de développement d'une HTA chronique et de maladies cardiovasculaires dans le post-partum. La prévalence et les facteurs de risques de persistance de cette HTA ne sont pas, à ce jour, clairement identifiés. L'objectif de cette étude était d'analyser la prévalence, les facteurs de risque et l'étiologie d'une HTA persistante dans le post-partum après un événement hypertensif gravidique.

**METHODE :** Cette étude observationnelle, monocentrique, a été réalisée à partir d'une cohorte de femmes adressées dans le service de médecine vasculaire et HTA du CHU de Lille entre janvier 2014 et décembre 2019 après un événement hypertensif gravidique sans HTA préexistante. L'HTA persistante était définie par une pression artérielle systolique (PAS)  $\geq 140$  mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD)  $\geq 90$  mmHg et/ ou l'utilisation d'un traitement antihypertenseur.

**RESULTATS :** La population incluait 98 femmes avec un âge moyen de 32,7 ans. Le délai médian de réalisation du bilan après l'accouchement était de 12 mois. Une HTA gravidique était survenue chez 17 femmes (17.3%) et une pré-éclampsie chez 81 (82.7%). Parmi les 98 femmes, 62 (63,3%) avait une HTA persistante dont 53 (54%) sous traitement. L'HTA était à prédominance diastolique avec un dipping pathologique chez 43 femmes (43.9%) et une HTA masquée chez 21 femmes (21%). Parmi les 62 femmes hypertendues, 53 (85%) avaient une HTA essentielle confirmée. Peu d'autres facteurs de risque cardiovasculaire étaient associés mais 29 femmes (29,6%) présentaient au moins une atteinte d'organe cible. Les facteurs significativement associés à la persistance d'une HTA dans le post-partum étaient un poids élevé, un indice de masse corporelle élevé, un périmètre abdominal élevé et une parité élevée.

**CONCLUSION :** Les femmes ayant présenté un antécédent d'HTA gravidique ou de pré-éclampsie présentaient un taux important de persistance d'HTA dans le post-partum, souvent masquée, et d'autant plus en cas d'obésité ou de parité élevée. Ces femmes doivent être dépistées et suivies au sein d'une collaboration étroite entre gynécologues, cardiologues, médecins vasculaires, néphrologues et médecins traitants dans le cadre de parcours de soins dédiés.

**Composition du Jury :**

**Présidente :** Professeur Claire MOUNIER-VEHIER

**Asseseurs :** Professeur Véronique DEBARGE, Professeur Cécile YELNIK

**Directrice de thèse :** Docteur Anne-Laure MADIKA

