

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**"Intérêt du bilan vasculo-rénal et de l'histologie placentaire dans le suivi des patientes ayant présenté une prééclampsie : analyse d'une filière néphro-obstétricale"**

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2022 à 18h  
au Pôle Recherche  
**par Julie BOUDALI**

---

**Président :**

**Monsieur le Professeur François GLOWACKI**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Alexandre HERTIG**

**Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

**Monsieur le Docteur François PROVÔT**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Aghilès HAMROUN**

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**"Intérêt du bilan vasculo-rénal et de l'histologie placentaire dans le suivi des patientes ayant présenté une prééclampsie : analyse d'une filière néphro-obstétricale"**

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2022 à 18h  
au Pôle Recherche  
**par Julie BOUDALI**

---

**Président :**

**Monsieur le Professeur François GLOWACKI**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Alexandre HERTIG**

**Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

**Monsieur le Docteur François PROVÔT**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Aghilès HAMROUN**

## **Avertissement**

*La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :*

*Celles-ci sont propres à leurs auteurs.*



# SOMMAIRE

I.	ABBREVIATIONS.....	2
II.	RÉSUMÉ.....	3
III.	INTRODUCTION.....	4
	A. Historique et définition.....	4
	B. Physiopathologie.....	5
	C. Epidémiologie et facteurs de risques.....	6
	D. Traitements.....	8
	E. Les conséquences à moyen et long terme de la prééclampsie.....	9
	F. Différents types de prééclampsies.....	10
	G. Le suivi après prééclampsie.....	12
	H. Objectifs de l'étude.....	14
IV.	MÉTHODES.....	15
	A. Population.....	15
	B. Données.....	16
	C. Définition des critères de jugement.....	17
	D. Analyses statistiques.....	18
V.	RÉSULTATS.....	19
	A. Flow chart.....	19
	B. Description de la population.....	20
	C. Données de la grossesse.....	21
	D. Analyse des placentas.....	22
	E. Résultats du bilan de la consultation de néphrologie.....	23
	F. Etude des nouvelles grossesse.....	26
	G. Modèle de prédiction d'une anomalie biologique ou d'une anomalie rénale chronique.....	28
VI.	DISCUSSION.....	30
VII.	CONCLUSION.....	38
VIII.	BIBLIOGRAPHIE.....	39
IX.	ANNEXE.....	43

## I. ABBREVIATIONS

- PE : prééclampsie
- CHU : centre hospitalo-universitaire
- SA : semaines d'aménorrhées
- sFLT1 : soluble fms-like tyrosine kinase-1
- VEGF : vascular endothelial growth factor
- TGFβ1 : transforming growth factor beta 1
- MRC : maladie rénale chronique
- PMA : procréation médicale assistée
- IMC : index de masse corporelle
- SAPL : syndrome des antiphospholipides
- AVC : accident vasculaire cérébral
- HTA : hypertension artérielle
- DHG : désordres hypertensifs de la grossesse
- HELLP syndrome : Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelets syndrome
- RCIU : retard de croissance intra-utérin
- BU : bandelette urinaire
- PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information
- OAP : oedème aigu du poumon
- ISSHP : International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
- anti-β2GP1 : anti bêta2-glycoprotéine 1
- anti-PEA : anti-phosphatidyléthanolamine
- MTHFR : méthylène tétrahydrofolate réductase
- MFIU : mort foetal *in utero*
- MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse
- IVG : interruption volontaire de grossesse
- HRP : hématome rétroplacentaire
- PAG : poids pour l'âge gestationnel

## II. RÉSUMÉ

**Introduction** : La prééclampsie (PE) est une pathologie fréquente, d'expression variée, touchant 3 à 6 % des grossesses. Sa physiopathologie est encore imparfaitement comprise, avec de multiples étiologies et facteurs de risques. Ces patientes présentent un risque accru de maladies cardiovasculaires et rénales à long terme. Le suivi et le bilan médical à la suite d'une PE ne fait actuellement l'objet d'aucune recommandation claire. Dans certains centres tels que le CHU de Lille, une filière de suivi néphro-obstétrical est mise en place avec la réalisation d'un bilan biologique de dépistage systématique mais il existe peu de données dans la littérature évaluant l'intérêt pratique de ce type de filière.

**Objectifs** : L'objectif de ce travail est de décrire le rendement du bilan biologique de dépistage réalisé à l'occasion de la consultation néphro-obstétricale, ainsi que d'analyser les caractéristiques associées à ce rendement (incluant les données d'histologie placentaire). Enfin cette étude décrit les pratiques thérapeutiques et les issues lors des grossesses ultérieures après le diagnostic de PE.

**Méthodes** : Nous avons inclus les patientes ayant présenté un diagnostic de PE entre 2016 et 2021 au CHU de Lille et ayant bénéficié d'une consultation de néphrologie dans l'année après l'accouchement. Les données de la grossesse, du bilan vasculo-rénal ainsi que les données histologiques placentaires ont été comparées selon le phénotype de la prééclampsie décliné en 3 groupes : PE tardive non sévère (groupe A), tardive sévère (groupe B) et précoce (groupe C). Les facteurs associés à l'identification d'une anomalie biologique lors du bilan de dépistage ont été étudiés par régression logistique multivariée.

**Résultats** : Au total, 230 patientes ont été incluses (moyenne d'âge 30.7 ans, 58.3 % de première grossesse). La consultation néphrologique avait lieu en médiane 5.4 mois après l'accouchement. Des stigmates de maladie rénale chronique ont été mis en évidence chez 20.4 % des patientes, plus fréquemment dans le groupe de PE tardive non sévère (26.6 %, 13.2 % et 20.3 % respectivement dans les groupes A, B et C,  $p = 0.03$ ). Une anomalie biologique de coagulation, de thrombophilie ou dysimmunitaire a été identifiée dans 23.3 % des cas, plus souvent dans les groupes de prééclampsies sévères (précoces ou tardives). Nous disposons de données d'histologie placentaire pour 114 patientes, essentiellement pour les patientes des groupes B et C. L'anomalie la plus fréquente est l'avance de maturité villositaire (67.5 %) significativement corrélée à la sévérité de la prééclampsie ( $p = 0.028$ ). Les facteurs significativement associés à la découverte d'une anomalie rénale sont le groupe des PE tardives non sévères, une protéinurie pendant la grossesse élevée et l'accouchement par césarienne, tandis que les patientes avec une PE sévère, l'antécédent familial de PE, l'hématome placentaire et une artériopathie déciduale présentaient un risque accru de dépister une anomalie biologique prothrombogène. Enfin, 70 grossesses ultérieures ont été analysées dont plus de la moitié bénéficie d'un traitement préventif avec 28.6 % de récurrence de PE.

**Conclusion** : La prévalence des anomalies retrouvées lors de ce bilan est importante, largement supérieure à celle de la population générale, et est associée de façon significative au phénotype de la PE. Cette consultation semble être une opportunité importante pour dépister la présence de stigmate de maladie rénale chronique et d'anomalies pouvant favoriser la survenue de la PE, impactant la prise en charge et la prévention de ces patientes.

### III. INTRODUCTION

#### A. Historique et définition

La prééclampsie est une pathologie spécifique à la grossesse. Elle est parfois nommée “maladie des hypothèses”, de par sa complexité, et malgré beaucoup d’avancées majeures au cours des 20 dernières années. Sa toute première apparition remonte vraisemblablement 28 000 ans en arrière avec la “Donna di Ostuni” (1), un squelette d’une femme parturiente et son foetus découvert en Italie. Sa définition la plus récente dans l’American College of Obstetrics and Gynecology date de 2013 (2). La prééclampsie est définie par la présence d’une élévation de la pression artérielle supérieure à 140 mmHg de systolique et/ou 90 mmHg de diastolique après 20 semaines d’aménorrhée (SA) ou dans les 48h après la délivrance, associée soit à une protéinurie (300 mg/24h ou 0.3 g/g de créatinine) soit à un facteur de gravité parmi les suivants : une thrombopénie, une insuffisance rénale aiguë (Créatininémie  $\geq 1.1$  mg/dL ou doublement de la créatinine), une cytolyse, un oedème pulmonaire aigu, ou des manifestations neurologiques (crises convulsives ou symptômes visuels). L’International Society For Hypertension in Pregnancy (ISSHP) reprend cette définition, en ajoutant les retards de croissance intra-utérin (RCIU) aux critères de gravité (3).

Elle appartient au plus grand groupe des désordres hypertensifs de la grossesse, qui comprennent en plus de la prééclampsie/éclampsie définies précédemment, l’hypertension gravidique, définie par une hypertension artérielle isolée apparaissant après 20 SA et régressant dans les 12 semaines après la grossesse, l’hypertension chronique, définie par une hypertension préexistante à la grossesse ou constatée avant 20 SA, et enfin la prééclampsie surajoutée qui est l’apparition d’une protéinurie significative chez une patiente porteuse d’une hypertension chronique.



## B. Physiopathologie

Il est aujourd'hui admis de considérer son développement en 2 étapes : une phase préclinique correspondant à un défaut de placentation lors du premier trimestre, et une phase clinique communément nommée « syndrome maternel », lors des 2ème et 3ème trimestres, soit à partir de 20 SA. L'organe central dans le développement de la prééclampsie est le placenta, organe nécessaire au développement et à tous les échanges entre le fœtus et la mère. Pour preuve, les grossesses molaires, par définition sans développement de fœtus, peuvent être le siège de prééclampsie (4). Après terme chez les patientes prééclamptiques, on retrouve différents types de lésions placentaires, allant de la vasculopathie décidual à des infarctus plus ou moins étendus, en passant par les malformations villositaires, un défaut de croissance placentaire, et des décollements placentaires avec hématome. Les relations entre l'histologie et l'étiologie ou le phénotype de la prééclampsie sont d'ailleurs à ce jour mal connues (5).

Le défaut de placentation est à l'origine de lésions d'ischémie-reperfusion et donc d'un état de stress oxydatif placentaire (6), responsable du syndrome maternel en relarguant dans la circulation maternelle de nombreux débris cellulaires et facteurs anti-angiogéniques toxiques pour l'endothélium maternel. Un des principaux facteurs retrouvés est la molécule sFLT1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1), récepteur du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), induisant des lésions endothéliales maternelles. Les endothéliums les plus sensibles à la privation de VEGF sont les endothéliums fenestrés que l'on retrouve dans le rein, le foie, ou le cerveau, organes cibles de la prééclampsie (7). D'autres facteurs tels que l'endogline soluble, récepteur du TGF- $\beta$ 1, ont également été associés à la prééclampsie (Figure 1) (8).

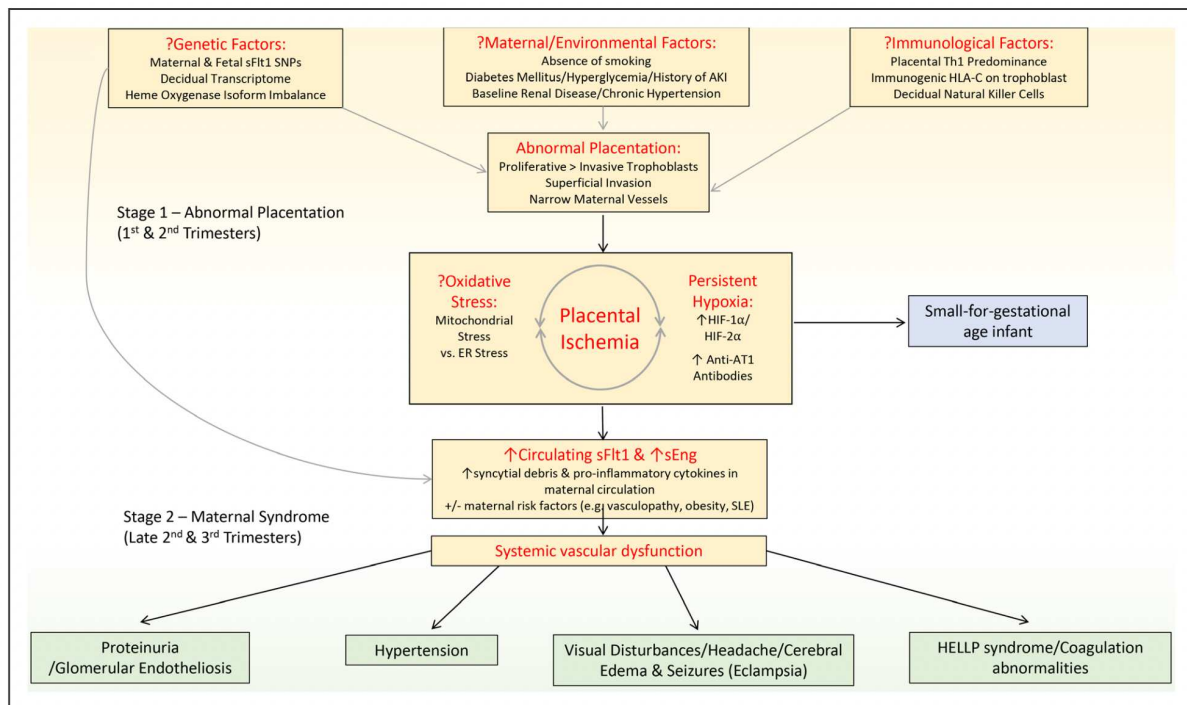


Figure 1 : schéma résumant la physiopathologie de la prééclampsie (8)

### C. Epidémiologie et facteurs de risque

Les désordres hypertensifs de la grossesse concernent environ 10 % des femmes (9). La fréquence de la prééclampsie varie entre 3 à 6 % des grossesses (10) en fonction des études. Dans environ un quart des cas, la prééclampsie est dite grave avec une éclampsie dans 0.02 % des cas. Cela représente 40 000 cas par an en France et 8 millions de cas par an dans le monde, constituant une réelle problématique de santé publique. Elle provoque environ 70 000 décès maternels et 500 000 morts fœtales par an dans le monde. En outre, elle représenterait la cause d'environ un quart des naissances prématurées (10).

Il existe encore d'énormes disparités entre les pays : alors que l'éclampsie concerne en Europe, 2 à 3 cas pour 10 000 naissances, l'incidence est estimée entre 16 et 69 cas pour 10 000 naissances et par an dans les pays en voie de développement (11). De la même manière, la mortalité maternelle est 100 fois plus élevée dans les pays en voie de développement (figure 2), raison pour laquelle la santé maternelle a été placée parmi les priorités de santé du XXIème siècle (12).

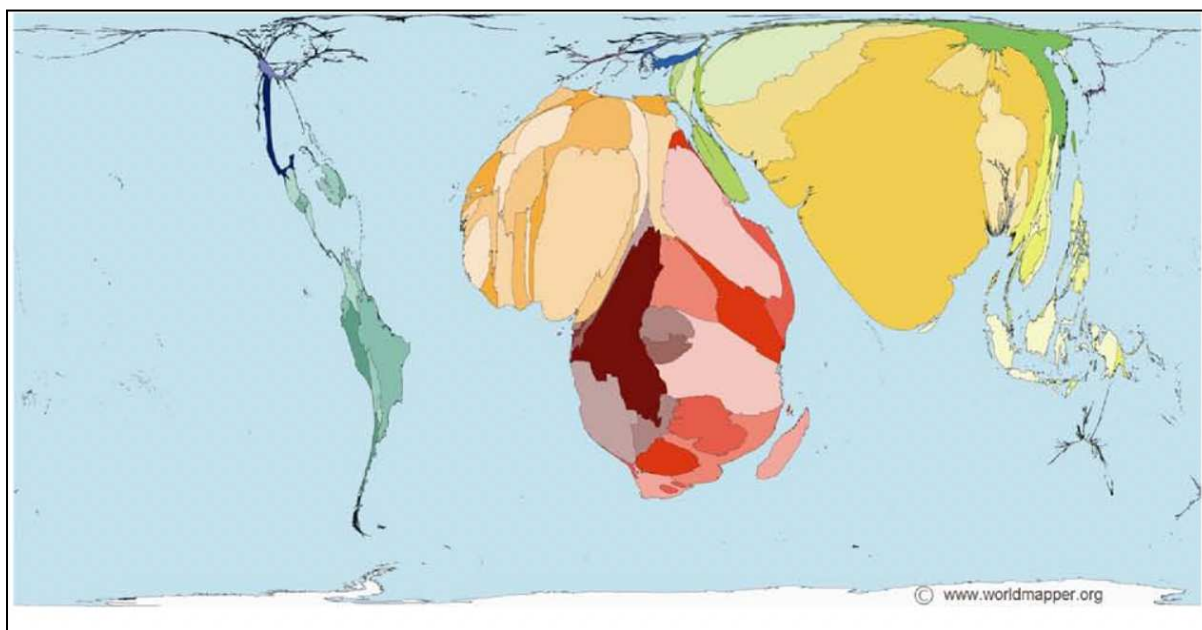


Figure 2 Taille des territoires en fonction de la mortalité maternelle associée en 2009 (11)

De manière intéressante l'incidence des différents désordres hypertensifs de la grossesse augmente sur ces dernières années passant de 23,6 pour 1000 naissances à 29,4 pour 1000 (+24.6 %), le taux d'hypertension gravidique étant quasiment multiplié par 3 entre 1987 et 2004 aux Etats Unis. A l'inverse, l'incidence de l'éclampsie a quant à elle tendance à diminuer (10).

Le risque de développer une prééclampsie au cours d'une grossesse est peu prévisible de nos jours, touchant la plupart du temps des femmes jeunes et sans antécédent et rendant difficile la mise en place de mesures de prévention primaire. Cependant, certains facteurs de risque ont été identifiés. Dans la méta-analyse de Bartsch et al de 2016 ayant inclus plus de 25 millions de cas de prééclampsies issues de 92 études, les facteurs de risque cliniquement significatifs retenus sont : antécédents de lupus, nulliparité, âge maternel > 35 ans, antécédent de mort foetale *in utero*, maladie rénale chronique (MRC), procréation médicale assistée (PMA), index de masse corporel (IMC) > 25, grossesses multiples, antécédents de décollement placentaire, diabète, antécédents de prééclampsie,

hypertension chronique ou encore syndrome des antiphospholipides (SAPL) (13). On remarque une importante diversité de ces facteurs de risque, incluant des facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires, d'autres immunologiques, et d'autres liés à la coagulation. Ils reflètent la complexité de cette pathologie.

#### D. Traitement

La seule thérapie curative lors de l'apparition d'une prééclampsie reste à ce jour la délivrance. Elle se discute au cas par cas en fonction de la sévérité des tableaux, et pose la problématique d'une morbi-mortalité foetale importante lors de prééclampsies précoces. Concernant les traitements en amont, les possibilités sont limitées et peu efficaces une fois le tableau installé. Le recours au Kardegic est associée à une réduction du risque de 10% de survenue d'une prééclampsie chez les patientes à risque (14). Selon les recommandations, il doit être introduit avant 16 SA, à la dose d'au moins 160 mg/jour le soir mais les indications exactes restent mal définies. L'anticoagulation fait partie des thérapeutiques de prévention secondaire, introduite lorsque des facteurs prédisposants pro-thrombogènes ont été mis en évidence.

Les traitements symptomatiques les plus utilisés ayant fait preuve de leur efficacité sont les antihypertenseurs, ainsi que le magnésium dans la prévention et le traitement de la crise d'éclampsie. De nombreux autres traitements ont été mis à l'épreuve sans démonstration de leur efficacité, tels que la LDL-aphérèse, le Sildénafil, les vitamines C, D ou E (15–19). D'autres traitements sont actuellement à l'étude comme les statines, ou encore l'hydroxychloroquine.

## E. Les conséquences à moyen et long terme de la prééclampsie

Classiquement la protéinurie, l'hypertension et les symptômes de prééclampsie s'amendent rapidement après la délivrance. Leur persistance plusieurs jours après la délivrance peut d'ailleurs remettre en question le diagnostic. Les anomalies doivent disparaître dans les 3 à 6 mois après l'accouchement, délai au-delà duquel des investigations complémentaires sont nécessaires.

Peu de données rapportent l'évolution à moyen terme de ces patientes. Certaines études ont néanmoins observé la persistance significative d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie au-delà de 6 mois de façon relativement fréquente (20). 3 études, menées entre 1990 et 2014 rapportent la persistance d'une albuminurie entre 3 et 6 mois après la grossesse dans 14 à 33 % des cas, et la persistance d'une hypertension artérielle à 3 mois dans 16 à 40 % des cas (21–23). Plus récemment l'équipe de Cabiddu et al identifie la persistance d'une maladie rénale chronique chez 19 % des patientes prééclamptiques (24). La significativité clinique de ces anomalies est mal connue, de même que le phénotype des patientes chez qui persistent des anomalies.

Les conséquences à long terme de la prééclampsie sont quant à elles plus étayées : la survenue d'une prééclampsie au cours de la grossesse est associée à une augmentation du risque de complications cardiovasculaires sur le long terme, au point d'être actuellement considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire à part entière (25). Ce risque concerne, en plus de l'hypertension artérielle, les événements coronariens, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ainsi que la mortalité toutes causes (26–28). Dans les suites d'une prééclampsie, on estime que le risque de développer une hypertension artérielle (HTA) dans les 10 ans est 2 et 10 fois plus élevé qu'après une grossesse non compliquée (29). De manière intéressante lorsqu'on regarde le risque de développer une HTA dans les suites d'un désordre hypertensif de la grossesse (DHG), le risque n'est pas le même en fonction du phénotype clinique : dans l'ordre de risque décroissant, les HTA gravidiques, les prééclampsies sévères puis les prééclampsies non sévères (29).

De la même manière, il existe une association entre la survenue d'une prééclampsie et le développement de maladies rénales (30). Ce risque est illustré notamment par un plus grand risque de bénéficier d'une biopsie rénale plus de 15 ans après la grossesse (31), une augmentation du risque de microalbuminurie (20,32,33), de maladie rénale chronique et d'insuffisance rénale terminale comparé à des femmes n'ayant pas présenté de prééclampsie. Une large étude de cohorte norvégienne ayant inclus 570 433 femmes a observé un risque relatif de 4.7 de développer une insuffisance rénale terminale à long terme chez les patientes ayant présenté une prééclampsie lors de leur première grossesse comparativement aux femmes non prééclamptiques (30). On remarque dans cette même étude que chez les patientes ayant eu 2 grossesses ou plus, une prééclampsie lors de la première grossesse mais pas de la deuxième équivaut à un risque relatif de développer une MRC à 3,2, alors qu'une prééclampsie lors d'une deuxième grossesse uniquement double ce risque à 6,7. La prééclampsie constitue un "*heat*" rénal mais n'explique pas à elle seule linéairement le risque de survenue de MRC. Le terrain préalable des patientes et la prééclampsie entretiennent une relation complexe et probablement bidirectionnelle (34).

#### D. Différents types de prééclampsies

Compte tenu de l'hétérogénéité clinique lors de la présentation et des complications de la prééclampsie, a commencé à émerger le terme de **syndrome** de prééclampsie, pour intégrer **un ensemble de phénotypes de prééclampsie différents** (35). Certains tableaux de prééclampsie sont précoces et associés à une morbi-mortalité infantile importante, alors que d'autres sont plus tardifs, et moins bruyants sur le plan clinique. De plus, différents organes peuvent être touchés à des degrés de sévérité variés, à l'image du HELLP syndrome survenant dans 20 % des cas de prééclampsie graves (36). Les conséquences sur le long terme semblent également différentes en fonction du phénotype de la prééclampsie. On remarque alors que le risque cardiovasculaire diffère en fonction du terme

de la prééclampsie, ou de la présence de complications notamment le retard de croissance intra-utérin (RCIU). Ce risque cardiovasculaire est, comparativement à des grossesses non compliquées, 2 fois plus élevé dans les prééclampsies à terme sans RCIU, 3 fois plus élevé en présence d'un RCIU, et 10 fois plus élevé dans les prééclampsies précoces (27). La plupart des études utilisent désormais la dichotomie de précoces *versus* tardives dans la constitution de sous-groupes de prééclampsies.

Devant la variété des facteurs de risque, des présentations cliniques et des complications, certains auteurs ont proposé un changement de paradigme, représenté par une multiplicité des *patterns* physiopathologiques à l'origine de la prééclampsie (Figure 3).

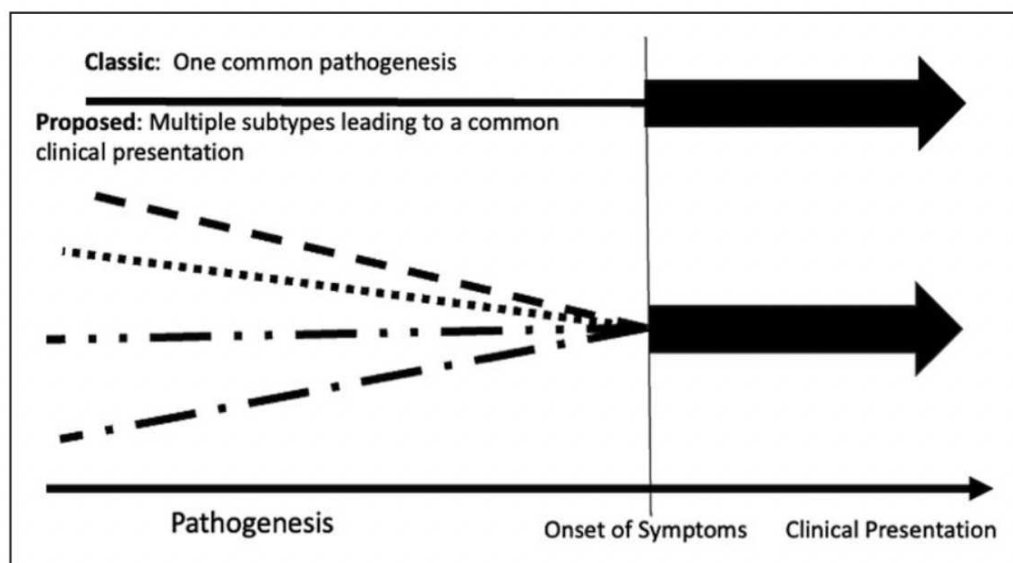


Figure 3 : illustration du changement de paradigme dans la prééclampsie (35)

## G. Le suivi après prééclampsie

Les conséquences à long terme et la présence de marqueurs précoces du risque (microalbuminurie persistante ou HTA) soulignent donc l'intérêt d'un suivi. Celui-ci peut être à visée double : (i) de dépistage des facteurs favorisants : hypertension préexistante méconnue, maladie rénale pré-clinique, anomalies dysimmunitaires ou troubles de coagulation pour un objectif de réduire les risques de récurrence lors de grossesses ultérieures ; (ii) de prévention du risque cardiovasculaire, afin d'optimiser la prise en charge cardiométabolique. L'intérêt et les modalités d'organisation de ce suivi sont pour l'heure méconnus et il n'existe pas de recommandation claire en ce sens.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et the International Society for the study of hypertension in Pregnancy (ISSHP) n'évoquent pas le suivi tandis que l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommande si prééclampsie récurrente ou naissance prématurée < 37 SA, un contrôle annuel de la pression artérielle, un bilan lipidique et une mesure de l'indice de masse corporelle. En revanche, aucune précision n'est apportée sur le délai ni sur la personne responsable de ce suivi principalement orienté sur la prévention cardiovasculaire. A noter qu'aucune recommandation n'évoque l'intérêt d'un bilan de dépistage des anomalies biologiques favorisant la survenue de la prééclampsie (table 1)

Guidelines	Year	Follow-up cardiovascular (CVD) risk
<b>Guidelines with no recommendations regarding cardiovascular follow-up</b>		
WHO	2011	None
ISSHP	-	None
<b>Guidelines with no specific timeline recommendations regarding cardiovascular follow-up</b>		
ACOG	2013 and 2018	Women with preterm delivery (<37weeks) or recurrent pre-eclampsia : annual blood pressure, lipids, fasting glucose and BMI (body mass index). No recommendations on starting time and with healthcare provider
RCOG	2006	Inform about increased CVD risk in the future
SOGC	2014	Assessment of traditional cardiovascular risk markers may be beneficial. Encourage a healthy diet and lifestyle, especially for overweight women



Guidelines with timeline recommendations regarding cardiovascular follow-up		
NICE	2017	Discuss future CVD risk 6-8 weeks after pregnancy with healthcare provider
ASA	2014	Consider to evaluate and treat all women with a history of preeclampsia for cardiovascular risk factor such as hypertension, obesity, smoking, and dyslipidemia, starting 6 months to 1 year postpartum
ESC/ESH	2018	Annual check of blood pressure and metabolic factors by primary care physician
SOMANZ	2014	Cardiovascular risk assessment every 5 years
AHA	2011/2018	Postpartum referral by the obstetrician to a primary care physician or cardiologist to monitor and control cardiovascular risk factors. Consider statin therapy in women with 10-year ASCVD risk of 5 % - 7,5 %
NVOG	2014	Cardiovascular risk assessment at the age of 50 years.

*WHO, world health organization; ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; AHA, American Heart Association; ASA, American Stroke Association; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; ESC, European Society of Cardiology; ESH, European Society of Hypertension; ISSHP, International Society for the study of Hypertension in Pregnancy; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NVOG, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynecologists; SOGC, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada; SOMANZ, Society of Obstetric Medicine Australia and New Zealand.*

**table 1 : résumé des différentes recommandations à travers le monde concernant le suivi des patientes prééclampsiques. Tableau issu d'un article de Benschop et al (37)**

Au centre hospitalo-universitaire de Lille, une filière néphro-obstétricale a été mise en place. Les patientes ayant présenté un désordre hypertensif de la grossesse sont adressées en consultation de néphrologie dans les 6 à 12 mois après l'accouchement. Lors de cette consultation, un bilan complémentaire est proposé pour les patientes ayant présenté une prééclampsie avec : une mesure de la pression artérielle, une bandelette urinaire (BU) un bilan glycémique et lipidique, un ionogramme sanguin avec une protéinurie, un bilan de coagulation (y compris de mutations génétiques), un bilan de thrombophilie, et un bilan dysimmunitaire.

## H. Objectifs de l'étude

Cette étude a été menée pour répondre à plusieurs objectifs :

1. décrire les caractéristiques des patientes et de leurs grossesses au moment du diagnostic de prééclampsie.
2. décrire les résultats du bilan complémentaire réalisé lors de la consultation néphro-obstétricale : fréquence de l'hypertension artérielle persistante, fréquence de la maladie rénale chronique, fréquence des anomalies biologiques (dysimmunitaires ou coagulation) et génétiques potentiellement prédisposantes.
3. décrire les résultats de l'histologie placentaire et leur corrélation aux phénotypes des prééclampsies.
4. étudier les facteurs prédictifs d'une anomalie identifiée lors de la consultation néphro-obstétricale parmi les données cliniques (terrain, données obstétricales et phénotype de la prééclampsie) et histologiques.
5. décrire le suivi et le devenir des grossesses ultérieures.

## IV. MÉTHODES

### A. Population

La population éligible a été identifiée par le Programme de modélisations des systèmes informatiques (PMSI) avec au moins un séjour portant un diagnostic de désordre hypertensif de la grossesse (Code CIM-10 : O11, 12, 13, 14, 15 et 16) et au moins une consultation de néphrologie dans l'année ayant suivi l'accouchement sur la période 2016-2021. Au sein de cette population, toutes les femmes adultes ayant présenté un épisode de prééclampsie au cours de la grossesse ont été incluses de manière consécutive dans cette étude de cohorte rétrospective monocentrique. Ont été secondairement exclues toutes les patientes avec une maladie rénale préexistante ou un diagnostic de microangiopathie thrombotique.

La population incluse a ensuite été divisée en 3 groupes correspondant au phénotype de la prééclampsie :

- Groupe A : PE précoce = avant 34 SA
- Groupe B : PE tardive sévère = après 34 SA avec au moins un critère de gravité parmi : thrombopénie < 100 G/L, insuffisance rénale aiguë (Créatininémie  $\geq$  1.1 mg/dL ou doublement de la créatinine), cytolyse, oedème aigu du poumon (OAP), manifestations neurologiques (crises convulsives ou symptômes visuels), ou un RCIU comme défini par les recommandations de l'ISSHP
- Groupe C : PE tardive non sévère = après 34 SA et sans critère de gravité

Ce travail a été mené conformément à la déclaration d'Helsinki et déclaré au registre des traitements de la Commission Nationale d'Informatique et des Libertés (CNIL #AUG-20-706).

## B. Données

A partir des dossiers médicaux, nous avons recueilli plusieurs données concernant:

- Le terrain (âge, poids, taille, poids de naissance, HTA, dyslipidémie, diabète, maladie thromboembolique veineuse, tabagisme, maladie dysimmunitaire), les antécédents obstétricaux (antécédents personnels de prééclampsie, de RCIU, d'HTA gravidique, d'interruption volontaire de grossesse, de mort foetale *in utero*, de fausse couche ou de prématurité) et les antécédents familiaux cardiovasculaires et obstétricaux.
- Les données de la grossesse
  - concernant la patiente : la date de l'accouchement, le type de grossesse, l'ancienneté de la relation, la gémellité, le terme, la pression artérielle maximale, le traitement antihypertenseur débuté, la protéinurie maximale, les caractéristiques de la prééclampsie (notamment les critères de sévérité), les données du doppler, la présence d'un diabète gestationnel, les traitements mis en place pendant cette grossesse, et le type d'accouchement.
  - concernant le nourrisson : RCIU, poids de naissance, apgar, statut vital à 1 mois.
  - les données anatomopathologiques placentaires : le poids du placenta, la présence de thrombose, d'infarctus, ainsi que leur surface, la présence d'hématome et leur topographie (déciduaire marginal ou rétroplacentaire), de vasculopathie thrombotique foetale, d'artériopathie déciduale et les anomalies de maturation villositaires placentaires.
- Les données de la consultation de néphrologie et du bilan complémentaire :
  - la date de consultation.
  - Le bilan biologique : créatinine, protéinurie, albuminurie, dyslipidémie, bilan de coagulation, recherche de SAPL, bilan immunologique, complément,

électrophorèse des immunoglobulines, TSH et recherche de mutations génétiques FV Leiden et mutation du facteur II.

- le traitement actuellement en cours.
- Les données concernant les grossesses ultérieures et leur devenir : nombres de grossesses ultérieures, les thérapeutiques mises en œuvre, les termes de grossesse et les complications obstétricales.

### C. Définition des critères de jugement

- Maladie rénale chronique ⇔ présence d'un critère parmi les suivants : Albuminurie  $\geq 30$  mg/24 h ou  $\geq 30$  mg/g de créatininurie, anomalies du sédiment urinaire, anomalies tubulaires, anomalies histologiques, anomalies structurelle détectées en imagerie, antécédent de transplantation rénale ou débit de filtration glomérulaire (DFG)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> selon les recommandations KDIGO 2012 (38)
- Anomalie dysimmunitaire ⇔ présence d'au moins une anomalie significative et reconnue comme potentiellement associée au risque de prééclampsie : présence d'un anticorps classique du syndrome des antiphospholipides parmi les anticardiolipines, les anti  $\beta 2$ GP1, et les anticoagulants circulant à des titres significatifs, présence d'anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (anti-PEA) à des titres significatifs ( $>60$  UI/L), taux de C3, C4 et CH50 en dehors des valeurs normales du laboratoire, et présence de facteurs antinucléaires à des titres significatifs.
- Anomalie de coagulation ⇔ Déficit en protéine C ou S.
- Anomalie génétique ⇔ mutation du facteur V Leiden, Mutation 20210A du facteur II et la mutation du gène de la 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR). Les mutations hétérozygotes et homozygotes étaient considérées positives pour les facteurs II et V. Seule la mutation homozygote pour le MTHFR était considérée positive.

#### D. Analyses statistiques

Les données descriptives sont rapportées selon la nature et la distribution des variables : en effectifs (pourcentage) pour les variables catégorielles, en médiane [1<sup>er</sup> ; 3<sup>ème</sup> quartile] pour les données quantitatives à distribution non-normale et en moyenne ( $\pm$  déviation standard) pour les données quantitatives à distribution normale. La normalité des variables quantitatives est vérifiée graphiquement. Les analyses descriptives selon les 3 groupes de prééclampsie ont été réalisées de la manière suivante : ANOVA pour les comparaisons de moyenne, test du  $\chi^2$  ou Fisher exact pour les comparaisons de proportion et test de Wilcoxon pour les comparaisons de médiane.

L'analyse des facteurs prédictifs de la découverte d'une anomalie lors de la consultation de néphrologie a été réalisée par régression logistique multivariée. Les modèles ont été construits en incluant les variables associées au critère de jugement en analyse univariée avec une p-valeur inférieure à 0.20, puis par sélection 'stepwise' ascendante/descendante afin de minimiser le 'Bayesian Information Criterion' (BIC). Le potentiel de discrimination de ces modèles a été étudié par l'aire sous la courbe ROC (AUC). La comparaison des AUC des modèles avec et sans données histologiques a été réalisée par le test de DeLong (39). Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des tests statistiques est fixé à 5 %. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R, version 3.6.2.

## V. RÉSULTATS

### A. Flow chart

Au total, 841 patientes avec un diagnostic de désordre hypertensif de grossesse ont été identifiées entre 2016 et 2021. Parmi elles, 230 patientes avec un diagnostic de prééclampsie lors de la grossesse et une consultation de néphrologie dans l'année après l'accouchement ont été incluses, dont 114 (49,6%) pour lesquelles des données d'anatomopathologie placentaire étaient disponibles. La cohorte a ainsi été divisée en 3 groupes correspondant aux phénotypes de prééclampsie, correspondant à 88 (38.3%), 73 (31.7%) et 69 (30.0%) patientes respectivement pour le groupe A (prééclampsie tardive non sévère), le groupe B (prééclampsie tardive sévère) et le groupe C (prééclampsie précoce).

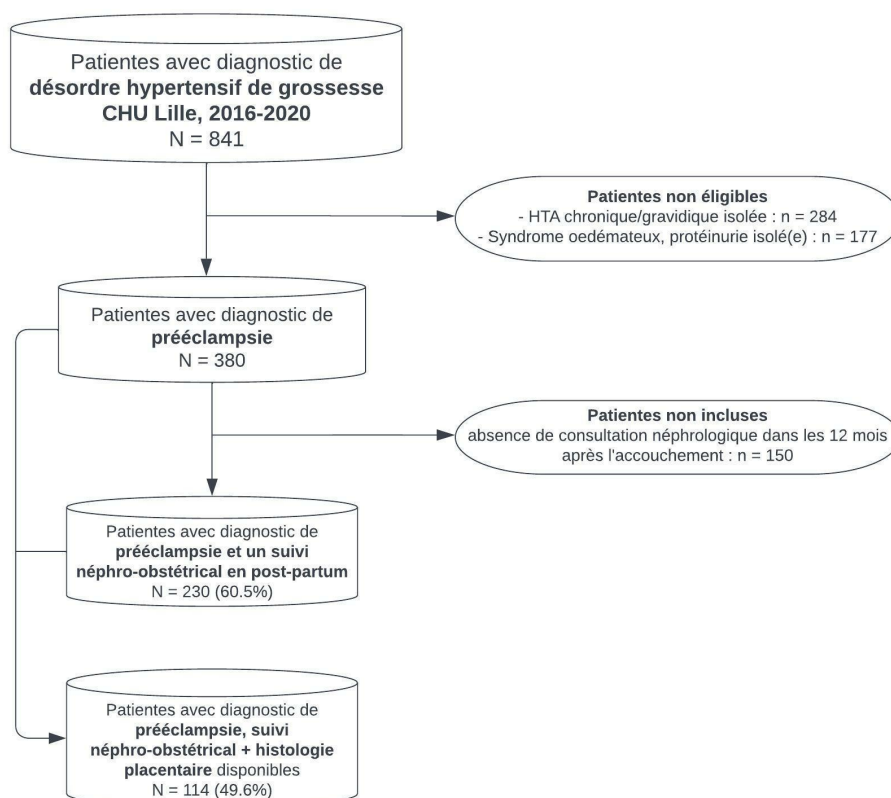


Figure 4 : Diagramme de flux

## B. Description de la population

Les caractéristiques des patientes sont décrites dans la table 1. Elles sont en moyenne âgées de 30,7 ans. C'est une première grossesse pour 58,3 % des femmes. Parmi elles, 15,7 % des patientes avaient présenté auparavant au moins une fausse couche. Les patientes du groupe B (prééclampsie tardive sévère) présentent un IMC en moyenne plus faible. Les patientes du groupe C (prééclampsie précoce) présentent plus souvent des antécédents de prééclampsie, de prééclampsie sévère, de RCIU et d'HTA gravidiques, malgré un taux comparable de grossesses antérieures. Le groupe A (prééclampsie tardive non sévère) se distingue par une fréquence plus importante d'antécédents d'HTA gravidique. On ne retrouve par ailleurs pas de différence majeure concernant les autres caractéristiques démographiques ou médicales.

*Table 2 : Caractéristiques démographiques et médicales selon le type de prééclampsie*

	<b>[ALL] N=230</b>	<b>Tardive non sévere N=88</b>	<b>Tardive sévere N=73</b>	<b>Précoce N=69</b>	<b>p. overall I</b>
age	30.7 (5.5)	31.2 (5.9)	30.4 (4.8)	30.6 (5.9)	0.618
IMC	26.2 [22.8;30.9]	27.1 [24.0;32.0]	23.9 [21.9;27.0]	26.9 [22.8;31.0]	0.002
première grossesse	134 (58.3%)	48 (54.5%)	46 (63.0%)	40 (58.0%)	0.554
nombre d'enfants:					0.315
0	169 (73.5%)	60 (68.2%)	55 (75.3%)	54 (78.3%)	
1	39 (17.0%)	15 (17.0%)	13 (17.8%)	11 (15.9%)	
2 ou plus	22 (9.6%)	13 (14.8%)	5 (6.8%)	4 (5.8%)	
Antécédents de prééclampsie	23 (10.0%)	8 (9.1%)	1 (1.4%)	14 (20.3%)	0.001
Antécédents de prééclampsie sévère	10 (4.3%)	4 (4.5%)	0 (0.0%)	6 (8.7%)	0.023
Antécédents d'enfant RCIU	5 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	4 (5.8%)	0.025
Antécédents d'HTA gravidique	11 (4.8%)	10 (11.4%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0.001
Antécédents d'IVG	14 (6.1%)	6 (6.8%)	4 (5.5%)	4 (5.8%)	1.000
Antécédents de MFIU	9 (3.9%)	4 (4.5%)	1 (1.4%)	4 (5.8%)	0.361
Antécédents de fausse Couche:					0.738
0	194 (84.3%)	74 (84.1%)	63 (86.3%)	57 (82.6%)	
1	22 (9.6%)	7 (8.0%)	6 (8.2%)	9 (13.0%)	
2 ou plus	14 (6.1%)	7 (8.0%)	4 (5.5%)	3 (4.3%)	
Antécédents de dyslipidémie	2 (0.9%)	2 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.334
Antécédents de diabète	5 (2.2%)	3 (3.4%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0.385
Antécédents de MTEV	5 (2.2%)	1 (1.1%)	2 (2.7%)	2 (2.9%)	0.629
Traitement antihypertenseur :					0.008
aucun	223 (97.0%)	87 (98.9%)	73 (100.0%)	63 (91.3%)	
Monothérapie	6 (2.6%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	5 (7.2%)	
Bithérapie	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	
Antécédents Familiaux de Prééclampsie	18 (7.8%)	5 (5.7%)	7 (9.6%)	6 (8.7%)	0.623
Antécédents Familiaux de MTEV	23 (10.0%)	8 (9.1%)	8 (11.0%)	7 (10.1%)	0.925



	<b>[ALL] N=230</b>	<b>Tardive non sévère N=88</b>	<b>Tardive sévère N=73</b>	<b>Précoce N=69</b>	<b>p.overal l</b>
Antécédents Familiaux de néphropathie	10 (4.3%)	5 (5.7%)	2 (2.7%)	3 (4.3%)	0.664
Antécédents Familiaux d'HTA	129 (56.1%)	50 (56.8%)	34 (46.6%)	45 (65.2%)	0.081
Antécédents Familiaux de diabète	34 (14.8%)	15 (17.0%)	10 (13.7%)	9 (13.0%)	0.744
Antécédents Familiaux d'AVC	3 (1.3%)	1 (1.1%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0.507

*IMC : index de masse corporelle, RCIU : restriction de croissance intra-utérine, HTA : hypertension artérielle, IVG ; interruption volontaire de grossesse, MFIU : mort foetale intra-utérine, MTEV : maladie thromboembolique veineuse, AVC : accident vasculaire cérébral*

### C. Données de la grossesse

Quatre-vingt cinq pour cent des grossesses étaient spontanées sans différence significative entre les groupes (*cf annexe 1*). Concernant le terme de la prééclampsie, il est directement corrélé au phénotype de prééclampsie : dans l'ordre, le diagnostic était porté à 37, 35, et 29 SA respectivement les groupes A, B et C ( $p < 0.01$ ). Les critères de sévérité étaient plus fréquents dans les groupes B et C comparativement au groupe A, variant par exemple de 4.5 à 31 % pour le syndrome de HELLP (Hemolysis Elevated Liver enzymes) et de 0 à 21.7 % pour l'HRP (hématome rétro-péritonéal).

La protéinurie maximale est significativement différente entre les 3 groupes, 1 g [0.6;2.6] dans le groupe A, 2.4g [0.9;5.0] dans le groupe B et 4.2g [1.3;9.4] dans le groupe C ( $p < 0.001$ ). A la sortie de la maternité 69,1 % des femmes gardent un traitement antihypertenseur, sans différence significative entre les groupes.

Concernant le nouveau-né, le poids de naissance est corrélé au terme avec 9,1% de RCIU dans le groupe A, 42,5 % dans le groupe B et 60,9 % dans le groupe C. La mortalité totale néonatale est estimée dans notre cohorte à 9,5 % (0 % dans le groupe A, 5.5% dans le groupe B et 15.9 % dans le groupe C)

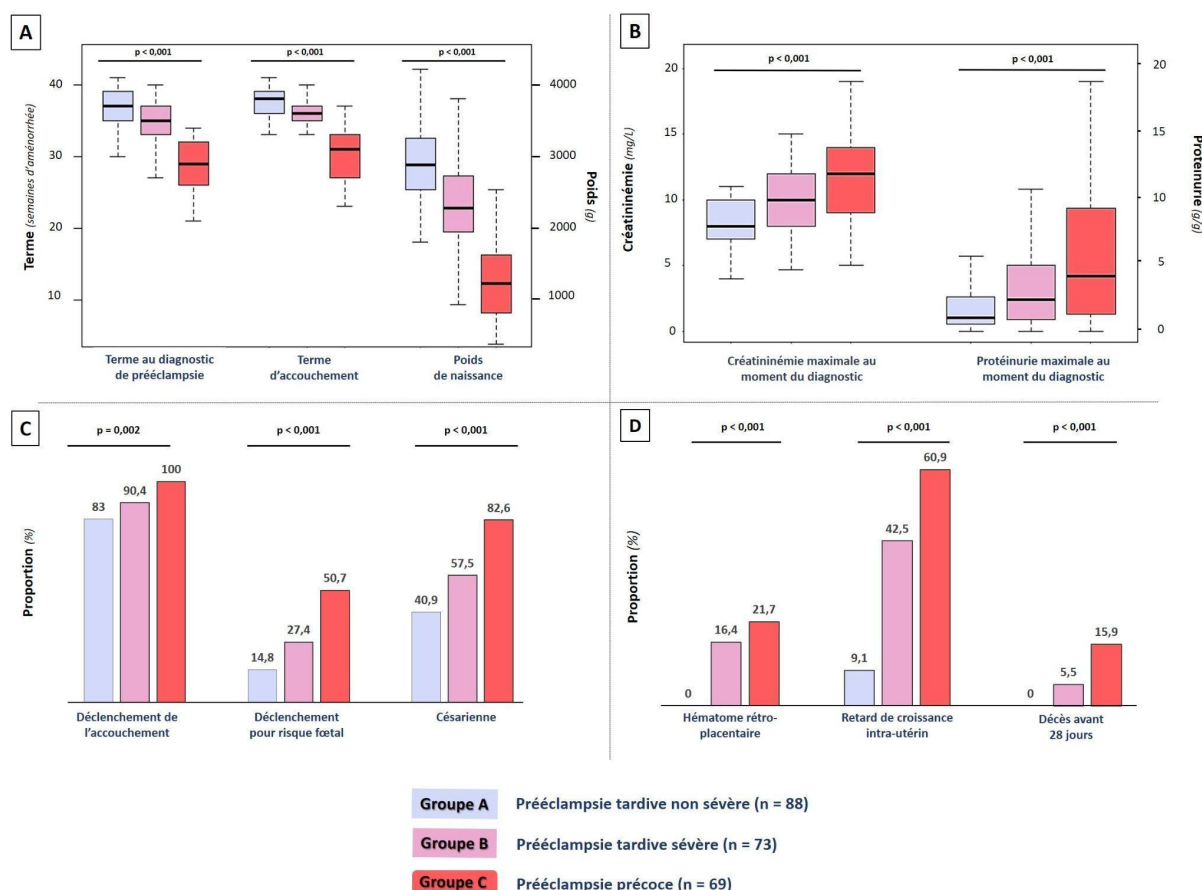


Figure 5 : Données au diagnostic de la prééclampsie

#### D. Analyse histologique des placentas

Ces données sont disponibles uniquement chez 114 de nos patientes, l'examen ayant été plus fréquemment pratiqué dans les cas de prééclampsies précoces et/ou sévères (respectivement 15.9 %, 57.6 % et 84.1 % pour les groupes A, B et C). L'histologie est considérée comme anormale dans la quasi-totalité des placentas étudiés (98.2 %).

Concernant les lésions observées dans la prééclampsie, l'anomalie la plus observée est l'avance de maturation villositaire, significativement corrélée à la sévérité de la prééclampsie. La présence d'un hématome placentaire (52.6 %) est également associée aux prééclampsies sévères et/ou précoces. L'infarctus placentaire est observé dans une majorité des cas (59,6 %), sans mettre en évidence de différence significative entre les 3 groupes.

Les thromboses placentaires sont plus rares de même que l'artériopathie déciduale et la vasculopathie thrombotique foetale.

Table 3 : Données histologiques placentaire

	[ALL] N=114	Tardive non sévère N=14	Tardive sévère N=42	Précoce N=58	p.overall
histologie placentaire anormale	112 (98.2%)	13 (92.9%)	41 (97.6%)	58 (100.0%)	0.105
poids placenta	272.0 [208.0;373.5]	485.0 [373.0;704.0]	331.0 [268.0;388.0]	219.0 [160.0;266.0]	<0.001
thrombose placenta	18 (15.8%)	2 (14.3%)	10 (23.8%)	6 (10.3%)	0.194
infarctus placenta:					0.438
Pas d'infarctus	46 (40.4%)	7 (50.0%)	19 (45.2%)	20 (34.5%)	
< 50%	62 (54.4%)	6 (42.9%)	20 (47.6%)	36 (62.1%)	
> 50%	6 (5.3%)	1 (7.1%)	3 (7.1%)	2 (3.4%)	
infarctus surface (%)	5.0 [5.0;15.0]	5.0 [5.0;10.0]	5.0 [5.0;23.8]	10.0 [5.0;15.0]	0.942
hématome placenta	60 (52.6%)	6 (42.9%)	25 (59.5%)	29 (50.0%)	0.473
hématome topographie:					0.064
Pas d'hématome	54 (47.4%)	8 (57.1%)	17 (40.5%)	29 (50.0%)	
hématome décidual marginal	33 (28.9%)	6 (42.9%)	15 (35.7%)	12 (20.7%)	
HRP +/- hématome décidual	27 (23.7%)	0 (0.0%)	10 (23.8%)	17 (29.3%)	
marginal					
anomalie maturation placenta:					0.028
pas d'anomalie	26 (22.8%)	6 (42.9%)	13 (31.0%)	7 (12.1%)	
avance de maturation	77 (67.5%)	6 (42.9%)	25 (59.5%)	46 (79.3%)	
immaturité	6 (5.3%)	2 (14.3%)	2 (4.8%)	2 (3.4%)	
mixte (immaturité et avance de	5 (4.4%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)	3 (5.2%)	
maturation)					
vasculopathie thrombotique foetale	5 (4.4%)	0 (0.0%)	4 (9.5%)	1 (1.7%)	0.246
artériopathie déciduale	16 (14.0%)	1 (7.1%)	8 (19.0%)	7 (12.1%)	0.511

## E. Résultats du bilan de la consultation de néphrologie

Les patientes sont reçues en consultation de néphrologie en médiane 5.4 mois [4.2;6.9] après l'accouchement. Les résultats du bilan vasculo-rénal ont été analysés chez 206 patientes, après exclusion des patientes connues pour une anomalie dysimmunitaire (n = 10) et des patientes pour lesquelles le bilan n'a pas été réalisé (n = 14). On observe une persistance de protéinurie significative chez 20.4 % des patientes **soit 1 patiente sur 5**. Cette anomalie apparaît plus fréquente dans le groupe de prééclampsie tardive non sévère (respectivement 26.6 %, 13.2 % et 20.3 % dans les groupes A, B et C, p = 0.03). Lors de cette consultation, on observe le maintien du traitement antihypertenseur pour 18 % des patientes sans différence significative selon le phénotype de la prééclampsie. Concernant le

bilan complémentaire, on observe la présence d'au moins une anomalie biologique significative dans 23.3 % des cas (incluant trouble de coagulation, mutation génétique ou anomalie immunologique), plus souvent dans le cas des prééclampsies tardives sévères ou précoces (respectivement 13.9 %, 32.4 % et 25.4 % dans les groupes A, B et C,  $p = 0.028$ ). Le détail des anomalies biologiques fait état de 14.1 %, 6.8 % et 4.9 % d'anomalies dysimmunitaires, de troubles de coagulation et de mutations génétiques respectivement. Ces anomalies dysimmunitaires et génétiques sont plus souvent identifiées chez les patientes ayant présenté une prééclampsie tardive sévère. La présence d'anticorps anti phosphatidyléthanolamine (13.1 %) et de facteurs antinucléaires (6.3 %) sont les anomalies dysimmunitaires les plus fréquemment retrouvées. Concernant les mutations génétiques, on retrouve le plus souvent un polymorphisme MTHFR (5.9 %) en regard de 4 mutations du facteur II et 4 mutations du FV dont une seule mutation dans le groupe A.

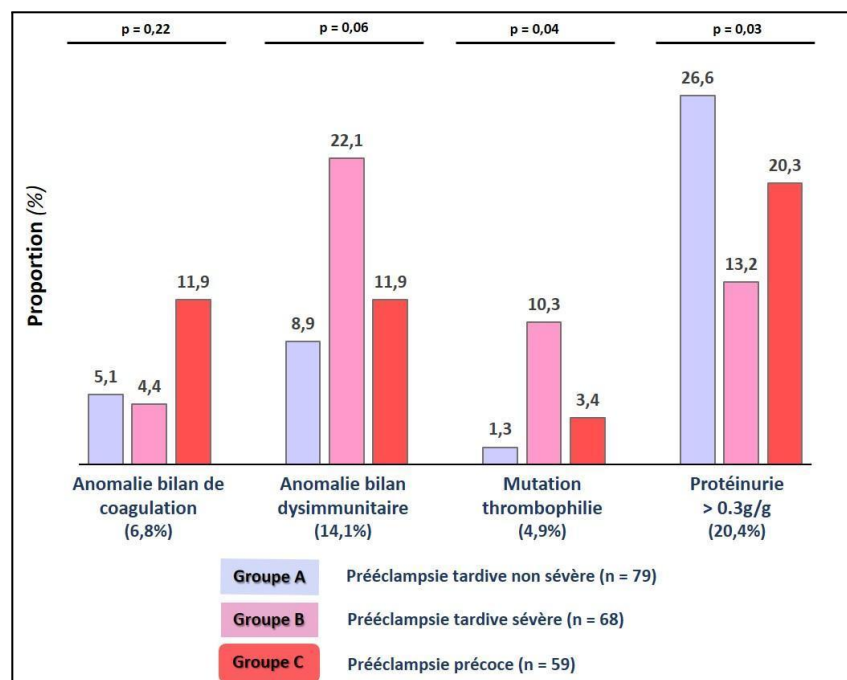


figure 6 : résultat du bilan vasculo-rénal

**Table 4 : Résultats du bilan vasculo-rénal selon le type de prééclampsie**

	<b>[ALL] N=206</b>	<b>Tardive non sévére N=79</b>	<b>Tardive sévére N=68</b>	<b>Précoce N=59</b>	<b>p.over all</b>
délai de la consultation (m)	5.4 [4.2;6.9]	4.8 [3.8;6.7]	5.7 [4.5;7.0]	5.6 [4.1;6.9]	0.148
créatininémie	0.7 [0.6;0.8]	0.7 [0.6;0.8]	0.7 [0.6;0.8]	0.7 [0.7;0.8]	0.154
protéinurie (g/g de créatininurie)	0.0 [0.0;0.2]	0.0 [0.0;0.2]	0.0 [0.0;0.1]	0.1 [0.0;0.2]	0.032
Protéinurie (g/g de créatininurie ou rapporté à la Bandelette urinaire) :					0.218
négative	79.6%	73.4%	86.8%	79.7%	
0,3-0,5	13.6%	20.3%	7.4%	11.9%	
≥ 0,5	6.8%	6.3%	5.9%	8.5%	
maladie rénale chronique	21.8%	26.6%	14.7%	23.7%	0.203
glycémie	0.9 [0.9;0.9]	0.9 [0.9;0.9]	0.9 [0.8;0.9]	0.9 [0.8;0.9]	0.301
dyslipidémie	13.6%	8.9%	11.8%	22.0%	0.071
traitement Anti-HTA	18.0%	13.9%	19.1%	22.0%	0.449
fibrinogène :					0.080
bas	0.5%	0.0%	0.0%	1.7%	
élevé	7.8%	10.1%	10.3%	1.7%	
normal	91.7%	89.9%	89.7%	96.6%	
allongement TCA	1.9%	2.5%	1.5%	1.7%	1.000
facteur II: normal	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	.
facteur V: bas	0.5%	1.3%	0.0%	0.0%	1.000
facteur VII: bas	1.0%	0.0%	0.0%	3.4%	0.081
facteur X: normal	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	.
protéine C: bas	1.5%	1.3%	0.0%	3.4%	0.381
protéine S: bas	4.9%	2.5%	4.4%	8.5%	0.275
antithrombine: normale	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	.
anomalie de la coagulation	6.8%	5.1%	4.4%	11.9%	0.216
anticoagulant Circulant	2.4%	0.0%	5.9%	1.7%	0.052
anticorps Anticardiolipines	1.0%	0.0%	2.9%	0.0%	0.189
anticorps Anti b2GP1	2.4%	2.5%	4.4%	0.0%	0.325
anticorps anti-PEA :					0.013
non	86.9%	94.9%	85.3%	78.0%	
oui	4.4%	0.0%	7.4%	6.8%	
oui, douteux	8.7%	5.1%	7.4%	15.3%	
type Anticorps Anti-PEA:					0.008
aucun	86.9%	94.9%	85.3%	78.0%	
IgG + IgM intermédiaires	1.5%	0.0%	0.0%	5.1%	
IgG + IgM Positives	1.0%	0.0%	2.9%	0.0%	
IgG intermédiaires	5.8%	2.5%	7.4%	8.5%	
IgM faibles	1.0%	1.3%	0.0%	1.7%	
IgM Faibles	0.5%	1.3%	0.0%	0.0%	
IgM Positives	3.4%	0.0%	4.4%	6.8%	
facteurs Antinucléaires	6.3%	6.3%	7.4%	5.1%	0.936
anomalie dysimmunitaire	14.1%	8.9%	22.1%	11.9%	0.061
mutation FII	1.9%	1.3%	1.5%	3.4%	0.685
mutation FV:					0.193
non	97.6%	100.0%	95.6%	96.6%	
oui	0.5%	0.0%	1.5%	0.0%	
oui hétérozygote	1.9%	0.0%	2.9%	3.4%	

	[ALL] N=206	Tardive non sévère N=79	Tardive sévère N=68	Précoce N=59	p.over all
mutation MTHFR :					0.332
non	94.2%	96.2%	92.6%	93.2%	
oui, hétérozygote	1.5%	1.3%	0.0%	3.4%	
oui, homozygote	4.4%	2.5%	7.4%	3.4%	
présence d'une mutation anomalie biologique comprenant : trouble de la coagulation, anomalie dysimmunitaire ou présence d'une mutation	4.9%	1.3%	10.3%	3.4%	0.043
anomalie biologique ou MRC au BVR	23.3%	13.9%	32.4%	25.4%	0.028
	38.3%	35.4%	38.2%	42.4%	0.709

PEA : phosphatidyléthanolamine

#### F. Etude des nouvelles grossesses :

Un traitement préventif a été initié dans plus de 50 % des grossesses ultérieures (*table 5*). Ce traitement était plus souvent prescrit lorsque la grossesse index a été compliquée d'une prééclampsie sévère ou précoce : 22.6 %, 82.4 % et 77.3 % respectivement pour les groupes A, B et C (*panel C figure 7*). Dans la majorité des cas, ce traitement préventif est représenté par du Kardégic introduit avant 16 SA. Seules 5 patientes ont bénéficié de l'introduction d'une anticoagulation lors de la seconde grossesse : 4 patientes dans le groupe prééclampsie précoce (une mutation du FII, une mutation du FV, 2 avec une présence d'Ac anti-PEA) et 1 patiente dans le groupe tardive sévère (déficit en protéine S). Une deuxième grossesse après le diagnostic de prééclampsie a été observée pour 14 patientes au total. Cinq d'entre elles ont bénéficié d'un traitement préventif, réparties dans les groupes B et C, dont deux avec anticoagulation (mutation du FII et déficit en protéine S).

L'issue de ces grossesses ultérieures semble meilleure que lors de la grossesse index dans l'ensemble de la population. On n'observe plus de différence significative entre les trois groupes, concernant les termes ou les taux de complication lors de ces nouvelles grossesses (*Figure 7, panel A*). Globalement, les termes des grossesses ultérieures sont significativement supérieurs à celui de la grossesse index dans les groupes B et C (39 SA vs

36 SA pour le groupe B et 38 SA vs 31 SA pour le groupe C,  $p = 0.002$  et  $p < 0.001$  (Figure 7 panel B).

Table 5 : Suivi des nouvelles grossesses selon le type de prééclampsie

	[ALL] N=230	Tardive non sévère N=88	Tardive sévère N=73	Précoce N=69	p. overall I
<b>Nouvelle(s) grossesse(s) ensemble de la cohorte</b>					
nombre de nouvelles grossesses:					0.501
0	160 (69.6%)	57 (64.8%)	56 (76.7%)	47 (68.1%)	
1	56 (24.3%)	23 (26.1%)	14 (19.2%)	19 (27.5%)	
2 ou plus*	14 (6.1%)	8 (9.1%)	3 (4.1%)	3 (4.3%)	
<b>Nouvelle grossesse n°1 (n=70)</b>					
nouvelle grossesse 1	70 (30.4%)	31 (35.2%)	17 (23.3%)	22 (31.9%)	0.249
délai avant nouvelle grossesse 1	936.2 (383.0)	974.6 (373.7)	1032.9 (400.9)	807.2 (364.4)	0.143
Traitement Préventif mis en place	38 (54.3%)	7 (22.6%)	14 (82.4%)	17 (77.3%)	<0.001
Type de traitement préventif :					<0.001
aucun	32 (45.7%)	24 (77.4%)	3 (17.6%)	5 (22.7%)	
Kardegic (sans donnée sur le délai d'introduction)	3 (4.3%)	1 (3.2%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	
Kardegic + anticoagulation	5 (7.1%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	3 (13.6%)	
Kardegic < 16 SA	29 (41.4%)	6 (19.4%)	10 (58.8%)	13 (59.1%)	
Kardegic > 16 SA	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.5%)	
récidive de prééclampsie	20 (28.6%)	6 (19.4%)	5 (29.4%)	9 (40.9%)	0.226
terme de la nouvelle Grossesse 1	39.0 [38.0;40.0]	39.0 [38.0;40.0]	39.0 [38.0;39.2]	38.0 [36.0;39.0]	0.214
<b>Nouvelle grossesse n°2 (n=14)</b>					
nouvelle grossesse 2	14 (6.1%)	8 (9.1%)	3 (4.1%)	3 (4.3%)	0.399
délai nouvelle grossesse 2	812.7 (473.5)	705.2 (467.9)	1015.3 (509.5)	938.5 (625.8)	0.618
Traitement préventif mis en place	5 (35.7%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	0.003
Type de traitement préventif					0.003
aucun	9 (64.3%)	8 (100.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	
oui, kardegic + anticoagulation	2 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	
oui, kardegic < 16 SA	3 (21.4%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	
complication nouvelle grossesse 2	5 (35.7%)	2 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0.748
terme de la nouvelle Grossesse 2	38.0 [34.8;39.0]	38.5 [29.0;39.0]	40.0 [39.0;40.5]	37.0 [35.0;37.5]	0.152

\*Seules 3 patientes sont concernées par une 3<sup>ème</sup> grossesse après le diagnostic de prééclampsie.

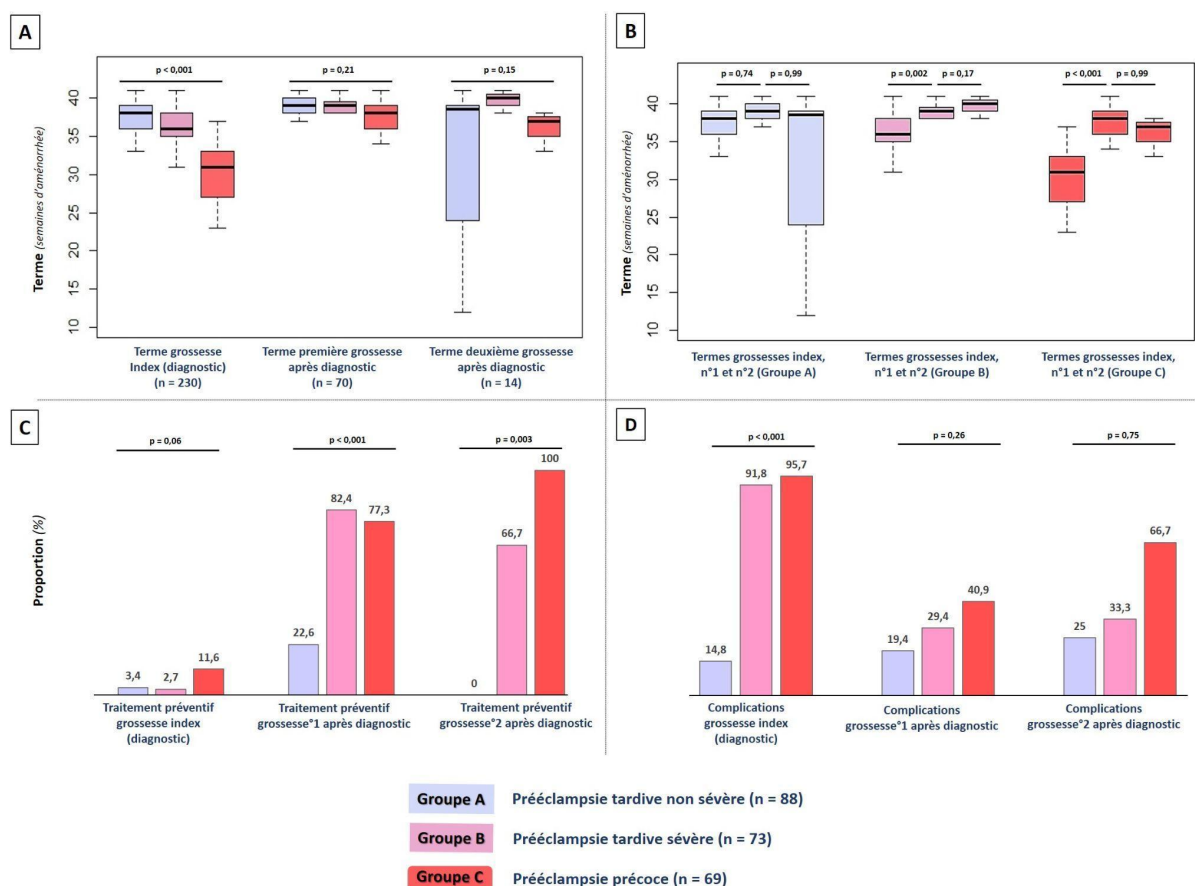


Figure 7 : Suivi des grossesses ultérieures après un épisode de prééclampsie

#### G. Modèle de prédiction d'une anomalie biologique ou d'une maladie rénale chronique

Les facteurs associés à la présence d'une anomalie biologique sont les antécédents familiaux de prééclampsies ainsi que la présence d'un hématome rétroplacentaire. De plus, le type de prééclampsie est fortement discriminant avec notamment une probabilité 2 fois plus importante de mettre en évidence une anomalie biologique dans le groupe des prééclampsies tardives sévères comparativement au groupe des prééclampsies tardives non sévères. Les performances prédictives du modèle apparaissent néanmoins modérées, et ne semblent pas améliorées par l'adjonction des données histologiques. Parmi ces données histologiques, certaines sont cependant significativement associées à la présence d'une anomalie biologique lors du dépistage : l'hématome placentaire (HRP + hématome décidual) et l'artériopathie déciduale.



Concernant les facteurs associés à la découverte d'une MRC, on retrouve également le type de prééclampsie comme étant discriminant : il y a environ 3 fois plus de risque de découvrir une MRC en cas de prééclampsie tardive non sévère comparativement aux prééclampsies tardives sévères. La protéinurie maximale au cours de la grossesse ainsi qu'un accouchement par césarienne sont des facteurs également associés à la découverte d'une MRC. De la même manière, les performances prédictives de ce modèle sont modérées et non améliorées par l'apport des données histologiques. La thrombose placentaire n'est pas associée à la découverte d'une maladie rénale chronique lors du bilan.

**Table 6.** Facteurs associés à la découverte d'une anomalie biologique ou d'une maladie rénale chronique lors du bilan vasculo-rénal.

Odds ratio [Intervalle de confiance à 95%]				
Résultats du bilan vasculo-rénal				
	Modèle 1 : données clinico-biologiques	p-valeur	Modèle 2 : + données d'histologie placentaire <sup>§</sup>	p-valeur
<b>Découverte d'une anomalie biologique (anomalie du bilan de coagulation, dysimmunitaire et/ou mutation thrombophilique) – 23.3%, n = 230</b>				
Prééclampsie tardive non sévère	Référence	-	Référence	-
Prééclampsie tardive sévère	2,30 [1,02 - 5,33]	0,04	2,01 [0,87 - 4,74]	0,10
Prééclampsie précoce	1,51 [0,63 - 3,66]	0,36	1,34 [0,55 - 3,30]	0,52
Antécédent familial de prééclampsie	2,67 [0,92 - 7,49]	0,06	3,14 [1,08 - 8,94]	0,03
Hématome rétroplacentaire	3,03 [1,24 - 7,46]	0,01	-	-
Hématome placentaire	-	-	2,27 [1,10 - 4,71]	0,03
Artériopathie déciduale	-	-	2,76 [0,90 - 8,40]	0,07
<b>AUC (area under curve)</b>	0,67 [0,59 - 0,76]		0,69 [0,61 - 0,77]	0,47*
<b>Découverte d'une maladie rénale chronique (DFG &lt; 90 ml/min/1.73m2 et/ou protéinurie &gt; 0.3g/g au moins 3 mois après l'accouchement) – 21.8%, n = 206</b>				
Prééclampsie tardive non sévère	Référence	-	Référence	-
Prééclampsie tardive sévère	0,38 [0,14 - 0,94]	0,04	0,71 [0,16 - 3,75]	0,65
Prééclampsie précoce	0,56 [0,25 - 1,23]	0,15	1,73 [0,42 - 9,05]	0,47
Protéinurie maximale	1,13 [1,05 - 1,24]	0,002	1,13 [1,04 - 1,25]	0,006
Accouchement par césarienne	2,51 [1,22 - 5,37]	0,01	2,61 [0,95 - 7,87]	0,07
Thrombose placentaire	-	-	0,18 [0,03 - 0,75]	0,04
<b>AUC (area under curve)</b>	0,64 [0,56 - 0,72]	-	0,68 [0,59 - 0,76]	0,55*

<sup>§</sup> à partir des données d'histologie placentaire disponibles pour 114 patientes.

\*test de comparaison des AUC issues des modèles avec et sans données histologiques.

## VI. DISCUSSION

Cette large étude rétrospective fait partie des quelques rares études à décrire une filière de suivi néphro-obstétrical pour les patientes ayant présenté une prééclampsie. Elle met en évidence la persistance fréquente d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie dans l'année suivant l'accouchement, fréquences qui semblent associées au phénotype de la prééclampsie. On observe également une fréquence importante d'anomalies biologiques dépistées lors de cette consultation, qu'elles soient d'ordre immunologique ou génétique. Bien que l'apport des données histologiques semble limité pour prédire la présence d'une anomalie clinique ou biologique, certaines données se distinguent telles que l'artériopathie déciduale, la présence et la topographie des hématomes placentaires ou encore la présence de thrombose. Enfin, une majorité de patientes bénéficient d'un traitement préventif lors de leurs grossesses ultérieures pour une issue souvent plus favorable que lors de la grossesse index.

Une des principales forces de notre étude réside dans la richesse des données recueillies concernant chaque grossesse, le phénotype de la prééclampsie, les résultats principaux de l'histologie placentaire et du bilan vasculo-rénal complet ainsi que la gestion et l'issue des grossesses ultérieures. Bien que limité, notre effectif constitue l'un des plus importants dans la littérature sur ce sujet. L'apport de l'histologie placentaire est une donnée originale, très peu étudiée dans la dynamique de suivi ultérieur des prééclampsies. Un autre point intéressant est celui d'analyser les résultats en sous groupes. Nous avons choisi de séparer notre cohorte en 3 groupes : prééclampsies tardives non sévères, tardives sévères et précoces, choix pertinent au regard de la littérature. Nous mettons d'ailleurs en évidence une fréquence plus importante de protéinurie à 6 mois dans le cadre des prééclampsies tardives et non sévères, résultat particulièrement original.

Le résultat principal de notre étude est en effet la prévalence importante des stigmates de maladie rénale chronique identifiés à distance de l'accouchement. Plus d'une femme sur cinq au sein de notre cohorte présente une protéinurie significative dans un délai médian de 5 mois après la délivrance. Ce résultat est à mettre en lien avec l'étude menée par Cabiddu *et al*, à partir

d'une cohorte multicentrique en France et en Italie ayant inclus 282 femmes et retrouvant une prévalence de 19% de MRC à 3 mois de l'accouchement. Cette même proportion était retrouvée dans une étude réalisée à l'hôpital de Foch avec 22% de patientes chez qui persistait une protéinurie significative à 3 mois (21), concordant avec la littérature rare sur ce même sujet (22,23). Ces études démontrent dans tous les cas une proportion bien supérieure à la population générale. La prévalence de la maladie rénale chronique en population générale est estimée à 14.6 % chez les femmes tous âges confondus, et seulement à 3 % chez les femmes entre 20 et 39 ans (40). L'analyse en sous-groupes retrouve de manière intéressante un risque majoré de persistance d'une protéinurie dans le groupe des prééclampsies tardives non sévères (26%) soit les tableaux de prééclampsies les moins bruyants, viennent ensuite le groupe des prééclampsies précoces (20.3%) puis celui des prééclampsies tardives sévères (13%). Ce résultat soulève une fois de plus la question de l'œuf et de la poule dans la relation entre prééclampsie et maladie rénale chronique (31). La prévalence plus élevée de protéinurie persistante dans le groupe de PE tardives non sévères peut faire suspecter la présence d'une susceptibilité rénale préexistante, démasquée à l'occasion de la prééclampsie chez ces patientes. A l'inverse, un des facteurs les plus fortement associés à la présence d'une MRC dépistée dans l'année après l'accouchement est le niveau de protéinurie maximale atteint au cours de la grossesse, suggérant également que la prééclampsie constitue une agression rénale. La relation entre MRC et prééclampsie semble bilatérale et complexe (34). La maladie rénale en elle-même est un facteur de risque de prééclampsie via différents mécanismes physiopathologiques médiés par le complément, l'endothélium ou encore le système rénine angiotensine (41–43). On estime qu'environ 20% des découvertes de néphropathies dans les suites d'une prééclampsie étaient préexistantes à la grossesse : hyalinose segmentaire et focale (HSF) ou néphropathies à IgA principalement (44,45). Par ailleurs la prééclampsie elle-même est responsable de lésions histologiques rénales : endothéliose glomérulaire, lésions vasculaires et podocytopathie, parfois retrouvées à distance de la délivrance et pouvant s'intégrer dans le développement d'une maladie rénale chronique sur le long terme (44). Par ailleurs, la prééclampsie est une des causes

principales d'insuffisance rénale aiguë lors de la grossesse, et l'insuffisance rénale aiguë même après récupération *ad integrum* est considérée comme un facteur de risque de maladie rénale chronique (45), de même que l'HTA dont le risque augmente dans les suites d'un épisode de prééclampsie. Cette proximité entre prééclampsie et maladie rénale chronique est donc probablement d'origine multifactorielle, et notre résultat démontre l'intérêt d'un dépistage néphrologique dans les suites de cet événement. Il existe à l'heure actuellement peu de données sur la persistance de la protéinurie à long terme après la prééclampsie. Une cohorte historique réalisée en 2009 à partir de 205 patientes prééclamptiques entre 1990 et 1992 aux Pays Bas avait notamment montré une prévalence de la protéinurie à 3 mois de 14 %, ce chiffre régressait à 2 % à 2 ans (22), suggérant peut être l'existence d'une fenêtre de dépistage.

Le bilan complémentaire réalisé au sein de notre filière néphro-obstétricale à Lille, comprenant le dépistage des anomalies de coagulation et/ou immunologiques, a pour objectif la recherche de facteurs favorisant la survenue de la PE et l'orientation de la prise en charge de prévention secondaire. Dans notre cohorte on retrouve la présence d'anticorps anticardiolipine, anticoagulant circulant, ou anti- $\beta$ 2GP1 dans 5,8 % des cas, sans différence significative entre les groupes de PE. La grossesse constitue un état d'hypercoagulabilité physiologique (46), potentiellement exacerbée par des anomalies de thrombophilie acquise ou innée. Il est admis qu'une thrombophilie est un facteur de risque de prééclampsie, et plus particulièrement la présence d'un anticoagulant circulant. Il existe chez toutes ces femmes une complication obstétricale et donc une suspicion de SAPL avec des implications thérapeutiques dans les suites justifiant d'un dépistage systématique.

Notre bilan de thrombophilie comporte également le dosage des anticorps anti-PEA de type IgM et IgG, retrouvés dans 13,1 % des cas dans notre cohorte. Ils appartiennent au plus grand groupe des anticorps anti-phospholipides non conventionnels avec les anticorps anti-Annexine, et les anticorps anti prothrombine/phosphatidylsérine. Leur pathogénie reste controversée dans la littérature mais plusieurs études retrouvent des taux augmentés notamment des anti-PEA IgG, IgM et des anti-annexines IgG dans les grossesses

pathologiques (47). L'instauration d'un traitement par antiagrégant ou anticoagulant dans la littérature montre un effet bénéfique chez ces patientes présentant des critères obstétricaux de SAPL tout en étant séronégatives pour les anticorps conventionnels du SAPL (47).

Au sein de notre cohorte, 10 patientes sur 206 présentent une mutation hétérozygote ou homozygote d'un des facteurs de la coagulation, soit 1,9% pour le FII et 2,4% pour le FV. Ces anomalies sont également fréquentes dans la population générale. Elles sont estimées sur des cohortes anciennes à 4,4% pour le facteur V Leiden dans la population européenne et à 2% pour le facteur II avec des disparités importantes dans le monde notamment quasi absentes dans les populations asiatiques (48,49). Nous ne retrouvons pas dans notre cohorte de sur-expression de ces anomalies génétiques. Une méta-analyse de Lin et al mettait en évidence une association entre la prééclampsie et la présence d'un facteur V Leiden avec un RR de 1.81, qui se majorait lorsque l'on regardait les prééclampsies sévères à 2.24 (50). Dans cette même étude on ne retrouvait pas d'association avec la mutation du FII ou les polymorphismes MTHFR. La littérature reste discordante sur cette question (51–53). Ces mutations ne semblent pas agir comme une étiologie directe mais en association avec d'autres facteurs prédisposants. Dans notre cohorte, parmi les 8 patientes ayant une mutation identifiée, 3 présentaient une autre anomalie biologique potentiellement en cause.

Une des originalités de notre étude est de disposer de données d'histologie placentaire. En effet, ces données sont rares dans la littérature concernant les patientes prééclampsiques, et le plus souvent issues d'études à faible effectif et reposant sur des classifications histologiques hétérogènes. Notre cohorte fait état de l'analyse de 114 placentas. Les lésions retrouvées par ordre de fréquence sont : les avances de maturations villositaire, les infarctus, les hématomes décidaux ou rétropéritonéaux, les thromboses, l'artériopathie déciduale et enfin la vasculopathie thrombotique foetale. Leur association avec chaque type de prééclampsie se démarque peu dans notre étude, on distingue cependant de manière significative plus d'avance de maturation villositaire dans les groupes B et C. De plus, et sans que des différences significatives n'apparaissent, l'artériopathie

déciduale et la vasculopathie thrombotique sont rares dans le groupe A mais plus volontiers retrouvées dans le groupe B principalement ainsi que dans le groupe C. La topographie des hématomes se distingue également avec une relation inverse entre les hématomes décidaux, plus fréquents dans les tableaux les moins graves, et les hématomes rétropéritonéaux exclusivement retrouvés dans les tableaux de prééclampsies sévères. Une étude de 2014 analysant 1210 placentas issus de patientes prééclamptiques avait montrée que les lésions placentaires étaient différentes selon le terme de la prééclampsie avec notamment plus de lésions vasculaires correspondant à de l'insuffisance placentaire dans les prééclampsies précoces (54). De la même manière l'équipe de Moldenhauer et al dans un étude incluant 158 placenta issus de patientes prééclamptiques, retrouvait une fréquence plus importante de vasculopathie déciduale et d'immaturation villositaire dans les prééclampsies précoces. Dans cette même étude les infarctus placentaires étaient également corrélés au terme gestationnel (55). Dans une littérature pour le moment limitée, nos données restent intéressantes.

Au vu de la fréquence des anomalies retrouvées lors du bilan vasculo-rénal, nous nous sommes intéressés à leur prédictibilité en fonction du phénotype de prééclampsie. Concernant la découverte d'une protéinurie, le phénotype des prééclampsies tardives et non sévères se distingue. Dans la littérature, il semble être de plus en plus reconnu comme un phénotype plus à risque cardiovasculaire ainsi que de MRC sur le long terme (29). Concernant le dépistage d'une anomalie biologique c'est le phénotype des prééclampsies tardives sévères qui se distingue, catégorie de patientes peu identifiée dans les études sur la prééclampsies. Ce dernier groupe se démarque, à la fois en comparaison aux prééclampsies précoces, mais également aux prééclampsies tardives non sévères. Par ailleurs, aucune étude ne s'intéresse à la relation entre l'histologie placentaire et le devenir des patientes à moyen et long termes. Nos données histologiques placentaires ne permettent pas d'améliorer la prédiction d'une anomalie découverte lors du bilan vasculo-rénal. Pour autant 3 lésions histologiques se distinguent : les hématomes placentaires ainsi que l'artériopathie déciduale semblent associés à la découverte

d'anomalies biologiques et les thromboses placentaires elles, semblent peu en faveur de maladie rénale. Ces données demandent à être confirmées sur de plus gros effectifs placentaires.

Dans notre cohorte nous avons également recueilli les données de 70 nouvelles grossesses soit 30 % de notre effectif. On retrouve alors une récurrence d'un épisode de prééclampsie dans 28.6 % des cas, ce chiffre est légèrement discordant avec la littérature qui retrouve des taux de récurrence d'environ 14 % (56). Cette discordance peut largement être expliquée par un effet centre : les grossesses non compliquées ne sont pas obligatoirement suivies au CHU même après un épisode de prééclampsie. Au sein de notre effectif, le taux de récurrence de prééclampsie est associé à la sévérité de la prééclampsie initiale, tendance plusieurs fois observée dans la littérature (57). Un des facteurs de risque de récurrence fréquemment retrouvé est l'hypertension artérielle (58), particulièrement fréquente lors de la consultation au sein de notre cohorte. Malgré la proportion notable de récurrence de prééclampsie, ces dernières sont moins sévères et moins compliquées, en témoignent des termes de grossesse plus élevés dans les grossesses 2 et 3. La prise en charge spécifique des grossesses ultérieures reste peu uniformisée. Un traitement préventif est mis en place dans 54.3% des secondes grossesses, majoritairement dans les groupes B et C. Cependant, une femme sur 5 au sein de ces mêmes groupes ne bénéficie pas de mesures thérapeutiques spécifiques.

Il existe bien sûr des limites à notre étude. Elle est observationnelle et rétrospective, sans groupe contrôle, ce qui ne permet pas d'évaluer l'impact potentiel de cette consultation sur le pronostic et le devenir de ces patientes. Le caractère monocentrique ne permet pas d'extrapoler sur la généralisabilité de nos résultats mais présente l'avantage de décrire dans le détail nos pratiques au sein de cette filière de soins locale. La sélection des patientes dans notre étude est probablement sujette à un biais de sélection, lié à la proportion de patientes ne se présentant pas en consultation (environ 50 %). L'analyse précise des données histologiques est limitée par une autre source de biais de sélection, cet examen ayant été principalement réservé aux cas de prééclampsies sévères. Concernant le bilan de thrombophilie,

la proportion de véritables SAPL n'est pas connue dans notre étude. Comme requis dans les définitions un anticorps positif doit être recontrôlé à 12 semaines afin de confirmer sa positivité, contrôle dont nous n'avions pas les résultats. Pour limiter ces données manquantes, nous avons considérées comme positives uniquement les patientes avec des titres d'anticorps élevés selon les normes du laboratoire. De la même manière, les anticorps anti-PEA n'ont été considérés positifs que lorsque le titre était élevé également selon les normes du laboratoire. Enfin, on ne peut exclure la présence de confusion résiduelle dans nos analyses, probablement favorisée par le caractère très hétérogène de la pathologie étudiée.

Notre expérience lilloise permet d'apporter des données en vue d'une éventuelle harmonisation du suivi. Ce dernier serait utile à la fois à visée de santé publique et de prévention en permettant le dépistage d'anomalies rénales, cardiovasculaires ou de thrombophilie avec des implications thérapeutiques ou de surveillances ultérieures. Elle permettrait également la poursuite d'un recueil de données encore trop rares sur le suivi, le traitement et finalement à terme une meilleure compréhension de ce syndrome. A ce jour, nous ne savons pas distinguer précisément différents phénotypes de prééclampsies afin de mieux prédire les issues à moyen et long terme. Il nous semble fondamental de poursuivre l'étude des 3 phénotypes de patientes qui se distinguent dans notre étude. La prééclampsie tardive et non sévère notamment semble être une population particulière qu'il ne faut pas négliger dans le suivi malgré des tableaux de prééclampsies moins sévères. La prééclampsie tardive sévère se distingue également par la fréquence d'anomalies biologiques mises en évidence, l'ajout des anticorps anti-annexine au bilan de thrombophilie doit être étudié. De plus, nous n'avons pas étudié séparément les prééclampsies survenant après une première grossesse normale, phénotype également particulier qui à l'avenir pourrait également nous aider dans l'orientation du suivi. La constitution de ces groupes, originale dans la littérature, apporte différents éléments d'ouvertures et plusieurs axes de recherche futurs pour affiner la distinction des différents phénotypes et physiopathologies et l'accès à une médecine de plus en plus personnalisée. Nos effectifs de même que le design de l'étude ne sont pas conçus pour émettre une conclusion quant à l'effet d'un traitement



préventif, ou l'effet d'un suivi et d'une surveillance accrue après un épisode de prééclampsie. Ils permettent en revanche de souligner la non homogénéité de la prise en charge. Il nous semble nécessaire de poursuivre ce recueil de données en sous-groupes phénotypiques afin d'améliorer les risques prédictifs et ainsi l'intérêt d'une prévention avant même une première grossesse.

Enfin le placenta, grande inconnue dans cette équation, nécessite plus d'études à plus grande échelle, tant il semble fondamental dans la physiopathologie de cette pathologie dont semble dépendre le suivi ultérieur. Il est une source de connaissance certaine pour mieux comprendre la pré-éclampsie en elle-même (59).

Une des voies futures pour l'étude et la compréhension de ce syndrome pourrait être l'apport de la génétique, l'analyse du transcriptome entrant dans le cadre des "*omics sciences*". Certaines équipes commencent aujourd'hui à s'y pencher, comme par exemple Than et al, en 2022, qui nous livre via l'analyse du transcriptome placentaire et circulant, une classification en 4 types de pré-éclampsies : placentaire, maternelle, métabolique et immunologique (60).

## VII. CONCLUSION

La prééclampsie ou maladie des hypothèses reste encore imparfaitement comprise. Il en découle, malgré des conséquences à long terme avérées, la difficulté de définir un suivi structuré et harmonisé. Au CHU de Lille, le bilan vasculo-rénal réalisé après un épisode de prééclampsie représente une opportunité importante de dépister des anomalies pouvant impacter la prise en charge ultérieure, justifiant un suivi large et systématique. Les différents phénotypes cliniques de prééclampsies, ainsi que l'histologie placentaire, dépendants de la physiopathologie initiale et probablement déterminants dans l'évolution cardiovasculaire et rénale à long terme, doivent être des axes de recherche fondamentaux dans le futur. Une meilleure compréhension de ce syndrome permettra alors une meilleure prise en charge, à la fois de prévention primaire, secondaire, de traitement ainsi qu'un suivi personnalisé et adapté à chaque femme.

## VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Robillard PY, Scioscia M, Coppola D, Chaline J, Bonsante F, Iacobelli S. La « Donna di Ostuni », a case of eclampsia 28,000 years ago? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* mai 2018;31(10):1381-4.
2. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* nov 2013;122(5):1122-31.
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertens Dallas Tex* 1979. juill 2018;72(1):24-43.
4. Acosta-Sison H. The relationship of hydatidiform mole to pre-eclampsia and eclampsia; a study of 85 cases. *Am J Obstet Gynecol.* juin 1956;71(6):1279-82.
5. Stanek J. Histological Features of Shallow Placental Implantation Unify Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* avr 2019;22(2):112-22.
6. Méhats C, Miralles F, Vaiman D. [New perspectives on preeclampsia]. *Med Sci MS.* déc 2017;33(12):1079-88.
7. Kamba T, Tam BYY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* févr 2006;290(2):H560-76.
8. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 29 mars 2019;124(7):1094-112.
9. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol.* juin 2009;113(6):1299-306.
10. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular Trends in the Rates of Preeclampsia, Eclampsia, and Gestational Hypertension, United States, 1987–2004. *Am J Hypertens.* mai 2008;21(5):521-6.
11. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* juin 2009;33(3):130-7.
12. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet Lond Engl.* 8 mai 2010;375(9726):1609-23.
13. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, 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. *BMJ.* 19 avr 2016;353:i1753.
14. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 17 août 2017;377(7):613-22.
15. Haddad B, Lefèvre G, Rousseau A, Robert T, Saheb S, Rafat C, et al. LDL-apheresis to decrease sFlt-1 during early severe preeclampsia: Report of two cases from a discontinued phase II trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* déc 2018;231:70-4.
16. Winkler K, Contini C, König B, Krumrey B, Pütz G, Zschiedrich S, et al. Treatment of very preterm preeclampsia via heparin-mediated extracorporeal LDL-precipitation (H.E.L.P.) apheresis: The Freiburg preeclampsia H.E.L.P.-Apheresis study. *Pregnancy Hypertens.* avr 2018;12:136-43.
17. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation.* 23 août 2011;124(8):940-50.
18. Pels A, Derks J, Elvan-Taspinar A, van Drongelen J, de Boer M, Duvekot H, et al. Maternal Sildenafil vs Placebo in Pregnant Women With Severe Early-Onset Fetal

- Growth Restriction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 1 juin 2020;3(6):e205323.
19. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Combined Vitamin C and E Supplementation for the Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstet Gynecol Surv*. oct 2010;65(10):653-67.
  20. Bar J, Kaplan B, Wittenberg C, Erman A, Boner G, Ben-Rafael Z, et al. Microalbuminuria after pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mai 1999;14(5):1129-32.
  21. Koual M, Abbou H, Carbonnel M, Picone O, Ayoubi JM. Short-term outcome of patients with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:143-8.
  22. Berks D, Steegers EAP, Molas M, Visser W. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet Gynecol*. déc 2009;114(6):1307-14.
  23. Girsberger M, Muff C, Hösli I, Dickenmann MJ. Short term sequelae of preeclampsia: a single center cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 21 mai 2018;18(1):177.
  24. Cabiddu G, Mannucci C, Fois A, Maxia S, Chatrenet A, Osadolor S, et al. Pre-eclampsia is a valuable opportunity to diagnose chronic kidney disease: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 26 juill 2022;37(8):1488-98.
  25. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 22 mars 2011;57(12):1404-23.
  26. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ*. 24 nov 2001;323(7323):1213-7.
  27. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertens Dallas Tex* 1979. juill 2010;56(1):166-71.
  28. Brown DW, Dueker N, Jamieson DJ, Cole JW, Wozniak MA, Stern BJ, et al. Preeclampsia and the risk of ischemic stroke among young women: results from the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke*. avr 2006;37(4):1055-9.
  29. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *BMJ*. 12 juill 2017;358:j3078.
  30. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 21 août 2008;359(8):800-9.
  31. Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM. Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother. *J Am Soc Nephrol JASN*. mars 2006;17(3):837-45.
  32. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. juin 2010;55(6):1026-39.
  33. Kattah AG, Asad R, Scantlebury DC, Bailey KR, Wiste HJ, Hunt SC, et al. Hypertension in pregnancy is a risk factor for microalbuminuria later in life. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. sept 2013;15(9):617-23.
  34. Kattah A. Preeclampsia and Kidney Disease: Deciphering Cause and Effect. *Curr Hypertens Rep*. 14 sept 2020;22(11):91.
  35. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L, Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 5 mai 2021;77(5):1430-41.
  36. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 21 juin 2011;123(24):2856-69.
  37. Benschop L, Duvekot JJ, Roeters van Lennep JE. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart Br Card Soc*. août 2019;105(16):1273-8.

38. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* janv 2014;85(1):49-61.
39. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* sept 1988;44(3):837-45.
40. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One.* 2016;11(7):e0158765.
41. Padberg JS, Wiesinger A, di Marco GS, Reuter S, Grabner A, Kentrup D, et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* juin 2014;234(2):335-43.
42. Thurman JM. Complement in kidney disease: core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* janv 2015;65(1):156-68.
43. Kurlak LO, Broughton Pipkin F, Mohaupt MG, Mistry HD. Responses of the renin-angiotensin-aldosterone system in pregnant chronic kidney disease patients with and without superimposed pre-eclampsia. *Clin Kidney J.* déc 2019;12(6):847-54.
44. White WM, Garrett AT, Craici IM, Wagner SJ, Fitz-Gibbon PD, Butters KA, et al. Persistent urinary podocyte loss following preeclampsia may reflect subclinical renal injury. *PloS One.* 2014;9(3):e92693.
45. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* mars 2012;81(5):442-8.
46. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* juin 2003;16(2):153-68.
47. Mekinian A, Bourrienne MC, Carbillon L, Benbara A, Noémie A, Chollet-Martin S, et al. Non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical obstetrical APS: Prevalence and treatment efficacy in pregnancies. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2016;46(2):232-7.
48. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet Lond Engl.* 28 oct 1995;346(8983):1133-4.
49. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost.* avr 1998;79(4):706-8.
50. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* janv 2005;105(1):182-92.
51. Elzein HO, Saad AA, Yousif AA, Elamin E, Abdalhabib EK, Elzaki SEG. Evaluation of Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Sudanese women with severe preeclampsia. *Curr Res Transl Med.* avr 2020;68(2):77-80.
52. Zahed LF, Rayes RF, Mahfouz RA, Taher AT, Maarouf HH, Nassar AH. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin and methylene tetrahydrofolate reductase mutations in women with adverse pregnancy outcomes in Lebanon. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2006;195(4):1114-8.
53. Salomon O, Seligsohn U, Steinberg DM, Zalel Y, Lerner A, Rosenberg N, et al. The common prothrombotic factors in nulliparous women do not compromise blood flow in the fetomaternal circulation and are not associated with preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2004;191(6):2002-9.
54. Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, Rogers BB, Leveno KJ. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2014;210(1):66.e1-7.
55. Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Khoury J, Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2003;189(4):1173-7.
56. Mostello D, Kallogjeri D, Tungsiripat R, Leet T. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *Am J Obstet Gynecol.* juill 2008;199(1):55.e1-7.

57. van Eerden L, de Groot CJM, Zeeman GG, Page-Christiaens GCM, Pajkrt E, Duvekot JJ, et al. Subsequent pregnancy outcome after mid-trimester termination of pregnancy for preeclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* avr 2018;58(2):204-9.
58. Gaugler-Senden IPM, Berends AL, de Groot CJM, Steegers EAP. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2008;140(2):171-7.
59. Burdet LL, Epiney M, Bornand A, Pechère-Bertschi A, Ditisheim A. [The placenta : a new target organ for hypertension ?]. *Rev Med Suisse.* 14 sept 2016;12(530):1524-8.
60. Than NG, Posta M, Györfy D, Orosz L, Orosz G, Rossi SW, et al. Early pathways, biomarkers, and four distinct molecular subclasses of preeclampsia: The intersection of clinical, pathological, and high-dimensional biology studies. *Placenta.* juill 2022;125:10-9.

**Annexe 1 : Caractéristiques et complications obstétricales selon le type de prééclampsie**

	<b>[ALL] N=230</b>	<b>Tardive non sévère N=88</b>	<b>Tardive sévère N=73</b>	<b>Précoce N=69</b>	<b>p.overall</b>
type de grossesse :					0.651
FIV	33 (14.3%)	15 (17.0%)	9 (12.3%)	9 (13.0%)	
Spontanée	197 (85.7%)	73 (83.0%)	64 (87.7%)	60 (87.0%)	
Grossesse gémellaire	23 (10.0%)	10 (11.4%)	10 (13.7%)	3 (4.3%)	0.154
terme de la prééclampsie	34.0 [30.0;37.0]	37.0 [35.0;39.0]	35.0 [33.0;37.0]	29.0 [26.0;32.0]	<0.001
tension artérielle systolique maximale :					0.002
< 140 mmHg	30 (13.0%)	15 (17.0%)	6 (8.2%)	9 (13.0%)	
140-160 mmHg	83 (36.1%)	39 (44.3%)	29 (39.7%)	15 (21.7%)	
160-180 mmHg	76 (33.0%)	29 (33.0%)	21 (28.8%)	26 (37.7%)	
> 180 mmHg	41 (17.8%)	5 (5.7%)	17 (23.3%)	19 (27.5%)	
traitement anti-hypertenseur :					<0.001
non	56 (24.3%)	33 (37.5%)	13 (17.8%)	10 (14.5%)	
PO monothérapie	48 (20.9%)	23 (26.1%)	14 (19.2%)	11 (15.9%)	
PO bithérapie ou plus	44 (19.1%)	18 (20.5%)	14 (19.2%)	12 (17.4%)	
IV	82 (35.7%)	14 (15.9%)	32 (43.8%)	36 (52.2%)	
Insuffisance rénale aiguë	49 (21.3%)	11 (12.5%)	20 (27.4%)	18 (26.1%)	0.036
créatinine maximale	10.0 [8.0;11.5]	8.0 [7.0;10.0]	10.0 [8.0;12.0]	12.0 [9.0;14.0]	<0.001
protéinurie maximale	2.0 [0.7;5.0]	1.0 [0.6;2.6]	2.4 [0.9;5.0]	4.2 [1.3;9.4]	<0.001
éclampsie	10 (4.3%)	1 (1.1%)	6 (8.2%)	3 (4.3%)	0.087
HTA maligne	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0.300
OAP	7 (3.0%)	1 (1.1%)	3 (4.1%)	3 (4.3%)	0.389
cytolyse	78 (33.9%)	15 (17.0%)	32 (43.8%)	31 (44.9%)	<0.001
cytolyse maximale (xN)	2.2 [2.0;5.2]	2.0 [2.0;2.0]	3.0 [2.0;9.5]	3.0 [2.0;4.0]	0.094
HRP	27 (11.7%)	0 (0.0%)	12 (16.4%)	15 (21.7%)	<0.001
HELLP	47 (20.4%)	4 (4.5%)	23 (31.5%)	20 (29.0%)	<0.001
Diabète Gestationnel	41 (17.8%)	19 (21.6%)	12 (16.4%)	10 (14.5%)	0.479
Contexte Septique	24 (10.4%)	6 (6.8%)	10 (13.7%)	8 (11.6%)	0.339
Grossesse sous Kardegic	13 (5.7%)	3 (3.4%)	2 (2.7%)	8 (11.6%)	0.055
Grossesse sous Anticoagulant	4 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	2 (2.9%)	0.252
accouchement par césarienne	135 (58.7%)	36 (40.9%)	42 (57.5%)	57 (82.6%)	<0.001
Déclenchement de l'accouchement	208 (90.4%)	73 (83.0%)	66 (90.4%)	69 (100.0%)	0.002
cause du déclenchement :					<0.001
Non déclenché	18 (7.8%)	12 (13.6%)	6 (8.2%)	0 (0.0%)	
risque maternel	132 (57.4%)	57 (64.8%)	43 (58.9%)	32 (46.4%)	
souffrance fœtale et/ou MFIU	13 (5.7%)	0 (0.0%)	8 (11.0%)	5 (7.2%)	
souffrance foetale, risque maternel	55 (23.9%)	13 (14.8%)	12 (16.4%)	30 (43.5%)	
autre	12 (5.2%)	6 (6.8%)	4 (5.5%)	2 (2.9%)	
terme de l'accouchement	36.0 [32.0;38.0]	38.0 [36.0;39.0]	36.0 [35.0;37.0]	31.0 [27.0;33.0]	<0.001
poids de naissance	2345.0 [1450.0;2900.0]	2885.0 [2533.8;3247.5]	2280.0 [1950.0;2722.5]	1185.0 [700.0;1510.0]	<0.001
percentile poids de naissance:					<0.001
normal	148 (64.3%)	76 (86.4%)	38 (52.1%)	34 (49.3%)	
PAG < 10ème percentile	37 (16.1%)	8 (9.1%)	19 (26.0%)	10 (14.5%)	
PAG sévère < 3ème percentile	45 (19.6%)	4 (4.5%)	16 (21.9%)	25 (36.2%)	
RCIU	81 (35.2%)	8 (9.1%)	31 (42.5%)	42 (60.9%)	<0.001
MFIU	7 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)	4 (5.8%)	0.048
décès nouveau né avant 28j	15 (6.5%)	0 (0.0%)	4 (5.5%)	11 (15.9%)	<0.001

	<b>[ALL] N=230</b>	<b>Tardive non sévère N=88</b>	<b>Tardive sévère N=73</b>	<b>Précoce N=69</b>	<b>p.overall</b>
sortie sous traitement antihypertenseur	159 (69.1%)	51 (58.0%)	55 (75.3%)	53 (76.8%)	0.015



**AUTEURE : BOUDALI JULIE**

**Date de soutenance : 14 octobre 2022**

**Titre de la thèse :** Intérêt du bilan vasculo-rénal et de l'histologie placentaire dans le suivi des patientes ayant présenté une prééclampsie : analyse d'une filière néphro-obstétricale.

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement :** *Néphrologie-obstétrique*

**DES :** *Néphrologie*

**Mots-clés :** Prééclampsie, suivi, maladie rénale chronique, risque cardiovasculaire, thrombophilie, histologie placentaire.

**Introduction :** La prééclampsie (PE) est une pathologie fréquente, d'expression variée, touchant 3 à 6% des grossesses. Sa physiopathologie est encore imparfaitement comprise, avec de multiples étiologies et facteurs de risques. Ces patientes présentent un risque accru de maladies cardiovasculaires et rénales à long terme. Le suivi et le bilan médical à la suite d'une PE ne fait actuellement l'objet d'aucune recommandation claire. Dans certains centres tels que le CHU de Lille, une filière de suivi néphro-obstétrical est mise en place avec la réalisation d'un bilan biologique de dépistage systématique, mais il existe peu de données dans la littérature évaluant l'intérêt pratique de ce type de filière.

**Méthodes :** Nous avons inclus les patientes ayant présenté un diagnostic de PE entre 2016 et 2021 au CHU de Lille et ayant bénéficié d'une consultation de néphrologie dans l'année après l'accouchement. Les données de la grossesse, du bilan vasculo-rénal ainsi que les données histologiques placentaires ont été comparées selon le phénotype de la prééclampsie décliné en 3 groupes : PE tardive non sévère (groupe A), tardive sévère (groupe B) et précoce (groupe C). Les facteurs associés à l'identification d'une anomalie biologique lors du bilan de dépistage ont été étudiés par régression logistique multivariée.

**Résultats :** 230 patientes ont été incluses. Des stigmates de maladie rénale chronique ont été mis en évidence chez 20.4% des patientes, plus fréquemment dans le groupe de PE tardive non sévère. Une anomalie biologique de coagulation, de thrombophilie ou dysimmunitaire a été identifiée dans 23.3% des cas, plus souvent dans les groupes de PE sévères. Nous disposons de données d'histologie placentaire pour 114 patientes. L'anomalie la plus fréquente est l'avance de maturité villositaire (67.5%) significativement corrélée à la sévérité de la prééclampsie ( $p = 0.028$ ). Les facteurs significativement associés à la découverte d'une anomalie rénale sont le groupe des PE tardives non sévères, une protéinurie pendant la grossesse élevée et un accouchement par césarienne, tandis que les patientes avec une PE sévère, un antécédent familial de PE, un hématome placentaire ou une artériopathie déciduale présentaient un risque accru de dépister une anomalie biologique prothrombogène. Enfin, 70 grossesses ultérieures ont été analysées dont plus de la moitié a bénéficié d'un traitement préventif avec 28.6% de récurrence de PE.

**Conclusion :** La prévalence des anomalies retrouvées lors de ce bilan est importante, largement supérieure à celle de la population générale, et est associée de façon significative au phénotype de la PE. Cette consultation semble être une opportunité importante pour dépister la présence des stigmates de maladie rénale chronique et d'anomalies pouvant favoriser la survenue de la PE, pouvant impacter la prise en charge et la prévention de ces patientes.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr GLOWACKI François**

**Assesseurs : Pr HERTIG Alexandre, Dr PROVOT François, Pr SUBTIL Damien**

**Directeur de thèse : Dr HAMROUN Aghilès**

**AUTEURE : BOUDALI JULIE**

**Date de soutenance : 14 octobre 2022**

**Titre de la thèse :** Intérêt du bilan vasculo-rénal et de l'histologie placentaire dans le suivi des patientes ayant présenté une prééclampsie : analyse d'une filière néphro-obstétricale.

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement :** *Néphrologie-obstétrique*

**DES :** *Néphrologie*

**Mots-clés :** Prééclampsie, suivi, maladie rénale chronique, risque cardiovasculaire, thrombophilie, histologie placentaire.

**Introduction :** La prééclampsie (PE) est une pathologie fréquente, d'expression variée, touchant 3 à 6% des grossesses. Sa physiopathologie est encore imparfaitement comprise, avec de multiples étiologies et facteurs de risques. Ces patientes présentent un risque accru de maladies cardiovasculaires et rénales à long terme. Le suivi et le bilan médical à la suite d'une PE ne fait actuellement l'objet d'aucune recommandation claire. Dans certains centres tels que le CHU de Lille, une filière de suivi néphro-obstétrical est mise en place avec la réalisation d'un bilan biologique de dépistage systématique, mais il existe peu de données dans la littérature évaluant l'intérêt pratique de ce type de filière.

**Méthodes :** Nous avons inclus les patientes ayant présenté un diagnostic de PE entre 2016 et 2021 au CHU de Lille et ayant bénéficié d'une consultation de néphrologie dans l'année après l'accouchement. Les données de la grossesse, du bilan vasculo-rénal ainsi que les données histologiques placentaires ont été comparées selon le phénotype de la prééclampsie décliné en 3 groupes : PE tardive non sévère (groupe A), tardive sévère (groupe B) et précoce (groupe C). Les facteurs associés à l'identification d'une anomalie biologique lors du bilan de dépistage ont été étudiés par régression logistique multivariée.

**Résultats :** 230 patientes ont été incluses. Des stigmates de maladie rénale chronique ont été mises en évidence chez 20.4% des patientes, plus fréquemment dans le groupe de PE tardive non sévère. Une anomalie biologique de coagulation, de thrombophilie ou dysimmunitaire a été identifiée dans 23.3% des cas, plus souvent dans les groupes de PE sévères. Nous disposons de données d'histologie placentaire pour 114 patientes. L'anomalie la plus fréquente est l'avance de maturité villositaire (67.5%) significativement corrélée à la sévérité de la prééclampsie ( $p = 0.028$ ). Les facteurs significativement associés à la découverte d'une anomalie rénale sont le groupe des PE tardives non sévères, une protéinurie pendant la grossesse élevée et un accouchement par césarienne, tandis que les patientes avec une PE sévère, un antécédent familial de PE, un hématome placentaire ou une artériopathie déciduale présentaient un risque accru de dépister une anomalie biologique prothrombogène. Enfin, 70 grossesses ultérieures ont été analysées dont plus de la moitié a bénéficié d'un traitement préventif avec 28.6% de récurrence de PE.

**Conclusion :** La prévalence des anomalies retrouvées lors de ce bilan est importante, largement supérieure à celle de la population générale, et est associée de façon significative au phénotype de la PE. Cette consultation semble être une opportunité importante pour dépister la présence des stigmates de maladie rénale chronique et d'anomalies pouvant favoriser la survenue de la PE, pouvant impacter la prise en charge et la prévention de ces patientes.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr GLOWACKI François**

**Assesseurs : Pr HERTIG Alexandre, Dr PROVOT François, Pr SUBTIL Damien**

**Directeur de thèse : Dr HAMROUN Aghilès**