



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations pour la pratique clinique

La pré-éclampsie : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues obstétriciens français

Preeclampsia: Guidelines for clinical practice from the French College of Obstetricians and Gynecologists

Loïc Sentilhes^{a,*}, Thomas Schmitz^b, Chloé Arthuis^c, Tiphaine Barjat^d, Paul Berveiller^e, Céline Camilleri^f, Alizée Froeliger^a, Charles Garabedian^g, Paul Guerby^h, Diane Korb^b, Edouard Lecarpentierⁱ, Aurélien Mattuizzi^a, Jeanne Sibiude^j, Marie-Victoire Sénat^k, Vassilis Tsatsaris^l

^a Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France

^b Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France

^c Service d'obstétrique et de médecine fœtale, Elsan Santé Atlantique, 44819 Saint-Herblain, France

^d Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier universitaire de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

^e Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier intercommunal de Poissy St-Germain, Poissy, France

^f Association grossesse santé contre la pré-éclampsie, Paris, France

^g Service de gynécologie-obstétrique, University Lille, ULR 2694-METRICS, CHU de Lille, 59000 Lille, France

^h Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier universitaire de Toulouse, Toulouse, France

ⁱ Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^j Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Louis-Mourier, AP-HP, Colombes, France

^k Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

^l Maternité Port-Royal, hôpital Cochin, GHU Centre Paris cité, AP-HP, FHU PREMA, Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 25 octobre 2023

Mots clés :

Pré-éclampsie
Morbidity maternelle
Morbidity néonatale
Prévention
Aspirine
sFLT-1
PIGF
Césarienne
Prématurité
Dépistage

RÉSUMÉ

Objectif. – Déterminer les stratégies permettant de réduire la morbidité maternelle et périnatale secondaire à la pré-éclampsie.

Matériel et méthodes. – Méthodologie GRADE[®] avec questions formulées sous le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*) et critères de jugement définis *a priori* et classifiés selon leur importance. Recherche bibliographique extensive: Medline, Cochrane, Embase et Google Scholar. Analyse de la qualité de la preuve (élevée, modérée, basse, très basse) et formulation d'une recommandation (i) forte ou (ii) faible ou (iii) absence de recommandation. Deux tours de relectures de type Delphi avec des relecteurs extérieurs ont été utilisés pour retenir les recommandations faisant consensus.

Résultats. – Une pré-éclampsie est définie par une hypertension artérielle (HTA) systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg associée à une protéinurie $\geq 0,3$ g/24 h ou un ratio Protéinurie/Créatininurie ≥ 30 mg/mmol survenant après 20 semaines d'aménorrhée. Les données de la littérature ne montrent pas de bénéfice en termes de santé maternelle ou périnatale à implémenter une définition plus élargie de la pré-éclampsie. La totalité des 31 questions soumises au panel de relecteurs a fait l'objet d'un accord. En population générale, il est recommandé de ne pas réaliser en routine de dépistage précoce de la pré-éclampsie à l'aide d'algorithmes (Recommandation faible, Qualité de la preuve basse), ni de prescrire d'aspirine à faible dose (Recommandation forte, Qualité de preuve très basse) dans le but de réduire la morbidité maternelle ou périnatale, mais d'encourager la pratique d'une activité physique au cours de la grossesse pour réduire le risque de survenue d'une pré-éclampsie (Recommandation forte, Qualité de la preuve basse). En cas de diabète préexistant, de grossesse multiple, d'hypertension artérielle chronique, de pathologie rénale chronique, les données de la littérature sont

* Auteur correspondant. Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France.
Adresse e-mail : loicentilhes@hotmail.com (L. Sentilhes).

insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt de l'aspirine pendant la grossesse pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale (Absence de recommandation, Qualité de la preuve basse). Chez les femmes enceintes ayant un antécédent de pathologie vasculaire placentaire, il est recommandé de prescrire de l'aspirine pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale (Recommandation forte, Qualité de la preuve modérée), à une dose de 100 à 160 mg (Recommandation faible, Qualité de la preuve basse), idéalement avant 16 semaines d'aménorrhée, et au plus tard avant 20 semaines d'aménorrhée (Recommandation forte, Qualité de la preuve basse), et de l'arrêter à partir de 36 semaines d'aménorrhée (Recommandation faible, Qualité de la preuve très basse.). Dans une population à risque, il est recommandé de ne pas administrer des HBPM en plus de l'aspirine (Recommandation faible, Qualité de la preuve modérée). En cas de suspicion de pré-éclampsie (Recommandation faible, Qualité de la preuve modérée) et de pré-éclampsie avérée (Recommandation faible, Qualité de la preuve basse), il est recommandé de ne pas utiliser en routine le dosage du PIGF ou du ratio sFLT-1/PIGF dans le seul but de réduire la morbidité maternelle ou périnatale. Dans une population de femmes ayant une pré-éclampsie non sévère, il est recommandé de prescrire un traitement antihypertenseur par voie orale en cas de pression artérielle systolique mesurée entre 140 et 159 mmHg et/ou de pression artérielle diastolique mesurée entre 90 et 109 mmHg à plusieurs reprises et au repos, pour réduire la morbidité maternelle ou périnatale (Recommandation faible, Qualité de la preuve basse). Chez les femmes présentant une pré-éclampsie non sévère, l'induction de naissance entre 34 et 36⁺⁶ semaines d'aménorrhée permet de réduire uniquement l'HTA maternelle sévère mais augmente l'incidence de la prématurité modérée. En tenant compte de la balance bénéfices/risques pour la mère et pour l'enfant, il est recommandé de ne pas induire systématiquement la naissance chez les femmes présentant une pré-éclampsie non sévère entre 34 et 36⁺⁶ semaines d'aménorrhée (Recommandation forte, Qualité de la preuve élevée). Chez les femmes avec une pré-éclampsie non sévère diagnostiquée entre 37⁺⁰ et 41 semaines d'aménorrhée, il est recommandé d'induire la naissance pour réduire la morbidité maternelle (Recommandation forte, Qualité de la preuve basse), et de réaliser une tentative de voie basse en l'absence de contre-indication obstétricale (Recommandation forte, Qualité de la preuve très basse). Chez les femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie isolée, il est recommandé de ne pas réaliser de bilan à la recherche d'une thrombophilie héréditaire (Recommandation forte, Qualité de la preuve modérée). En raison du risque élevé de développer une hypertension artérielle chronique à moyen terme et du risque accru de complications cardiovasculaires à long terme, il est recommandé d'informer les femmes ayant présenté une pré-éclampsie de la nécessité d'un suivi médical pour surveiller la pression artérielle et prendre en charge de possibles autres facteurs de risque cardiovasculaires (Recommandation forte, Qualité de la preuve modérée).

Conclusion. – Le but de ces recommandations a été de réévaluer la définition de la pré-éclampsie, et de déterminer les stratégies permettant de réduire la morbidité maternelle et périnatale en lien avec la pré-éclampsie, pendant la grossesse mais aussi à distance de l'accouchement. Elles visent à aider dans leur pratique clinique quotidienne les professionnels de santé amenés à informer ou prendre en charge les patientes ayant eu ou ayant une pré-éclampsie. Des documents d'information synthétiques sont également proposés à destination des professionnels et du grand public.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Keywords:
Preeclampsia
Maternal morbidity
Neonatal morbidity
Prevention
Aspirin
sFLT1
PIGF
Cesarean
Prematurity
Screening

Objective. – To identify strategies to reduce maternal and neonatal morbidity related to preeclampsia.

Material and methods. – The quality of evidence of the literature was assessed following the GRADE[®] method with questions formulated in the PICO format (Patients, Intervention, Comparison, Outcome) and outcomes defined a priori and classified according to their importance. An extensive bibliographic search was performed on PubMed, Cochrane, EMBASE and Google Scholar databases. The quality of the evidence was assessed (high, moderate, low, very low) and recommendations were formulated as a (i) strong, (ii) weak or (iii) no recommendation. The recommendations were reviewed in two rounds with external reviewers (Delphi survey) to select the consensus recommendations.

Results. – Preeclampsia is defined by the association of gestational hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg) and proteinuria ≥ 0.3 g/24 h or a Proteinuria/Creatininuria ratio ≥ 30 mg/mmol occurring after 20 weeks of gestation. Data from the literature do not show any benefit in terms of maternal or perinatal health from implementing a broader definition of preeclampsia. Of the 31 questions, there was agreement between the working group and the external reviewers on 31 (100%). In general population, physical activity during pregnancy should be encouraged to reduce the risk of preeclampsia (Strong recommendation, Quality of the evidence low) but an early screening based on algorithms (Weak recommendation, Quality of the evidence low) or aspirin administration (Weak recommendation, Quality of the evidence very low) is not recommended to reduce maternal and neonatal morbidity related to preeclampsia. In women with preexisting diabetes or hypertension or renal disease, or multiple pregnancy, the level of evidence is insufficient to determine whether aspirin administration during pregnancy is useful to reduce maternal and perinatal morbidity (No recommendation, Quality of the evidence low). In women with a history of vasculo-placental disease, low dose of aspirin (Strong recommendation, Quality of the evidence moderate) at a dosage of 100–160 mg per day (Weak recommendation, Quality of the evidence low), ideally before 16 weeks of gestation and not after 20 weeks of gestation (Strong recommendation, Quality of the evidence low) until 36 weeks of gestation (Weak recommendation, Quality of the evidence very low) is recommended. In a high-risk population, additional administration of low molecular weight heparin is not recommended (Weak recommendation, Quality of the evidence moderate). In case of preeclampsia (Weak recommendation, Quality of the evidence low) or suspicion of preeclampsia (Weak recommendation,

Quality of the evidence moderate, the assessment of PIGF concentration or sFLT-1/PIGF ratio is not routinely recommended) in the only goal to reduce maternal or perinatal morbidity. In women with non-severe preeclampsia antihypertensive agent should be administered orally when the systolic blood pressure is measured between 140 and 159 mmHg or diastolic blood pressure is measured between 90 and 109 mmHg (Weak recommendation, Quality of the evidence low). In women with non-severe preeclampsia, delivery between 34 and 36⁺⁶ weeks of gestation reduces severe maternal hypertension but increases the incidence of moderate prematurity. Taking into account the benefit/risk balance for the mother and the child, it is recommended not to systematically induce birth in women with non-severe preeclampsia between 34 and 36⁺⁶ weeks of gestation (Strong recommendation, Quality of evidence high). In women with non-severe preeclampsia diagnosed between 37⁺⁰ and 41 weeks of gestation, it is recommended to induce birth to reduce maternal morbidity (Strong recommendation, Low quality of evidence), and to perform a trial of labor in the absence of contraindication (Strong recommendation, Very low quality of evidence). In women with a history of preeclampsia, screening maternal thrombophilia is not recommended (Strong recommendation, Quality of the evidence moderate). Because women with a history of a preeclampsia have an increased lifelong risk of chronic hypertension and cardiovascular complications, they should be informed of the need for medical follow-up to monitor blood pressure and to manage other possible cardiovascular risk factors (Strong recommendation, Quality of the evidence moderate).

Conclusion. – The purpose of these recommendations was to reassess the definition of preeclampsia, and to determine the strategies to reduce maternal and perinatal morbidity related to preeclampsia, during pregnancy but also after childbirth. They aim to help health professionals in their daily clinical practice to inform or care for patients who have had or have preeclampsia. Synthetic information documents are also offered for professionals and patients.

© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le but de ces recommandations pour la pratique clinique (RPC) a été de réévaluer la définition de la pré-éclampsie, et de déterminer les stratégies permettant de prévenir et traiter les femmes ayant une pré-éclampsie. Elles visent à aider dans leur pratique clinique quotidienne les professionnels de santé amenés à informer ou prendre en charge les patientes ayant eu ou ayant une pré-éclampsie. Elles concernent les gynécologues-obstétriciens, les anesthésistes, les sages-femmes mais aussi les médecins généralistes, cardiologues, internistes et néphrologues. Les spécificités de la prise en charge d'une pré-éclampsie sévère ne seront pas traitées dans ces recommandations, puisqu'elles ont fait l'objet de recommandations spécifiques par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et la Société française de réanimation (SFAR) en 2021 [1]. La thématique de cette RPC a été proposée par le conseil scientifique (CS) du CNGOF au bureau et conseil d'administration (CA) du CNGOF, qui l'a validée. Le choix du CS du CNGOF pour ce sujet a été motivé par la fréquence de la maladie (entre 3 et 5 % des grossesses) et sa sévérité (la pré-éclampsie est responsable de 42 000 décès annuels dans le monde), ainsi que par les importantes données scientifiques nouvelles depuis dix ans, en particulier concernant les stratégies de dépistage, rapportées par une littérature abondante. Le CA du CNGOF sur proposition du CS a désigné un président pour le groupe de travail. Le groupe de travail a été constitué à parts égales de gynécologues-obstétriciens, femmes et hommes, juniors et seniors, d'Île-de-France et des Régions, ainsi que d'une représentante des usagers de l'association « Grossesse santé contre la pré-éclampsie ».

2. Méthodologie

Dans un premier temps, le Président et les coordonnateurs du groupe de travail ont défini les questions à traiter et ont désigné les membres du groupe de travail en charge de chacune d'elles. Les questions ont été formulées selon le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*). Ainsi dans une population donnée (P), le résultat d'un traitement (I) est évalué par rapport à un traitement de référence (C), voire l'absence de traitement, sur des critères de jugement définis *a priori* (O) tels qu'un résultat

clinique ou paraclinique. La formulation d'une question au format PICO implique une classification de l'importance des critères de jugement : crucial, important, peu important. Une recherche bibliographique extensive a été réalisée à partir des bases de données Medline, Cochrane, Google Scholar. Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être jugées importantes par le groupe d'experts et en langue anglaise ou française.

La méthode de travail utilisée pour l'élaboration de ces recommandations est la méthode GRADE[®]. Cette méthode permet, après une analyse de la littérature, de déterminer la qualité des preuves, et ainsi de proposer une estimation de la confiance que l'on peut avoir dans l'effet observé pour une intervention donnée et finalement dans la force de la recommandation. La qualité des preuves est répartie en quatre catégories :

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

L'analyse de la qualité des preuves est réalisée pour chaque critère de jugement puis une qualité globale de preuve est définie à partir de la qualité des preuves des critères prédéfinis, en privilégiant ceux de l'importance la plus élevée.

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

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

- estimation de l'effet ;
- la qualité globale de la preuve : plus elle est élevée, plus la recommandation sera forte. Il peut arriver que la force de la recommandation soit dissociée de la qualité de la preuve. Dans ces cas particuliers, une justification est apportée par le groupe de travail ;

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

Les recommandations formulées par le groupe de travail accompagnées de leur argumentaire et des tableaux (Annexe S1) ont été envoyées à 58 relecteurs extérieurs, Gynécologues-Obstétriciens, Anesthésistes-Réanimateurs, Néphrologues, Cardiologues, qui devaient noter chaque recommandation sur une échelle de 1 (Pas du tout d'accord) à 9 (Tout à fait d'accord). Deux tours de Delphi ont été organisés. Seuls les experts ayant répondu à plus d'une question au 1er tour ont été sollicités pour le 2nd tour. Parmi les experts sollicités, 49 (84 %, 49/58) ont répondu au 1^{er} tour, et 45 (91,8 %, 45/49) ont répondu au 2nd tour.

Une recommandation était jugée validée lorsque cette recommandation avait au moins 75 % des réponses dans la même section avec une médiane supérieure ou égale à 7. Les recommandations non validées lors de la première évaluation ainsi que la raison de leur non-validation ont été analysées par le groupe de travail, puis modifiées ou non ; et renvoyées vers le même groupe de relecteurs extérieurs, accompagnées d'un argumentaire spécifique expliquant la modification ou non de la recommandation concernée. Lors de cette seconde évaluation, pour valider une recommandation, il était nécessaire que cette recommandation ait au moins 75 % des réponses dans la même section avec une médiane supérieure ou égale à 7. Dans le cas contraire, aucune recommandation n'était formulée concernant le sujet faisant l'objet d'une proposition de recommandation rejetée.

Ces RPC ont été présentées publiquement lors du congrès annuel du CNGOF, le 12 mai 2022 à Paris. Elles font l'objet d'une publication dans le présent journal ainsi que dans une revue de langue anglaise. Elles feront de plus l'objet de sessions Dévelop-

Tableau 1
Synthèse des recommandations.

Recommandation	Grade et qualité de la preuve
En population générale, il est recommandé de ne pas réaliser en routine de dépistage précoce de la pré-éclampsie à l'aide d'algorithmes dans le but de réduire la morbidité maternelle ou périnatale	Recommandation faible Qualité de la preuve basse
En population générale, il est recommandé de ne pas prescrire d'aspirine à faible dose afin de réduire la morbidité maternelle ou périnatale	Recommandation forte Qualité de preuve très basse
Dans la population des femmes nullipares, il est recommandé de ne pas prescrire d'aspirine à faible dose dans le seul but de réduire la morbidité maternelle ou périnatale	Recommandation forte Qualité de preuve modérée
En cas de diabète préexistant, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt de l'aspirine pendant la grossesse pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale	Absence de recommandation Qualité de la preuve basse
En cas de grossesse multiple, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt de l'aspirine pendant la grossesse pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale	Absence de recommandation Qualité de la preuve basse
En cas d'HTA chronique, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt de l'aspirine pendant la grossesse pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale.	Absence de recommandation Qualité de la preuve basse
En cas de pathologie rénale chronique, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt de l'aspirine pendant la grossesse pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale	Absence de recommandation Qualité de la preuve basse
En cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire, il est recommandé de prescrire de l'aspirine à faible dose pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale	Recommandation forte Qualité de la preuve modérée
En cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire, il est recommandé de prescrire de l'aspirine à une dose de 100 à 160 mg pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale	Recommandation faible Qualité de preuve basse
En cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire, il est recommandé de prescrire de l'aspirine idéalement avant 16 semaines d'aménorrhée, et au plus tard avant 20 semaines d'aménorrhée pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale, notamment pour réduire la mortalité périnatale.	Recommandation forte Qualité de la preuve basse
Après 20 semaines d'aménorrhée : il est recommandé de ne pas initier l'aspirine si l'aspirine n'a pas déjà été débutée	Recommandation faible Qualité de la preuve basse
En cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire, il est recommandé de ne pas prescrire un traitement par aspirine en préconceptionnel mais de l'initier pendant la grossesse avant 16 semaines d'aménorrhée pour prévenir le risque de pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires	Recommandation faible Qualité de preuve très basse
En cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire, il est recommandé de ne pas poursuivre l'aspirine jusqu'à l'accouchement pour réduire la morbidité maternelle ou périnatale, et ainsi de l'arrêter à partir de 36 semaines d'aménorrhée	Recommandation faible Qualité de preuve très basse
En cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire, il est recommandé de prescrire l'aspirine le soir ou au coucher plutôt qu'à un autre moment de la journée	Recommandation faible Qualité de preuve basse
Dans une population à risque de pré-éclampsie, il est recommandé de ne pas administrer des HBPM en plus de l'aspirine en comparaison à l'aspirine seule afin de réduire la morbidité maternelle et périnatale	Recommandation faible Qualité de la preuve modérée
En population générale, les données sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à la supplémentation calcique pour réduire la survenue d'une pré-éclampsie	Absence de recommandation Qualité de la preuve très basse
Dans la population des femmes nullipares, il est recommandé de ne pas prescrire une supplémentation calcique systématique afin de prévenir la survenue d'une pré-éclampsie	Recommandation forte Qualité de la preuve élevée

Tableau 1 (Suite)

Recommandation	Grade et qualité de la preuve
Dans une population à risque de pré-éclampsie, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt d'une supplémentation calcique au cours de la grossesse pour réduire la morbidité maternelle et périnatale	Absence de recommandation Qualité de la preuve basse
En population générale, les données de la littérature sont insuffisantes en qualité pour émettre une recommandation concernant l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse afin de réduire la survenue de pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires	Absence de recommandation Qualité de la preuve basse
En population à risque de pré-éclampsie, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse afin de réduire la morbidité maternelle et périnatale	Absence de recommandation Qualité de la preuve basse
Dans une population à risque de pré-éclampsie, il est recommandé de ne pas initier en routine une auto-surveillance de la pression artérielle au cours de la grossesse en complément de la surveillance habituelle dans le seul but de réduire la morbidité maternelle ou périnatale	Recommandation faible Qualité de la preuve modérée
En population générale, il est recommandé d'encourager la pratique d'une activité physique au cours de la grossesse pour réduire le risque de survenue d'une pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires	Recommandation forte Qualité de la preuve basse
En population générale, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt d'une restriction alimentaire en sodium pendant la grossesse pour réduire la survenue d'une pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires	Absence de recommandation Qualité de la preuve très basse
En cas de suspicion de pré-éclampsie, il est recommandé de ne pas utiliser en routine le dosage du PIGF ou du ratio sFLT1/PIGF dans le seul but de réduire la morbidité maternelle ou périnatale	Recommandation faible Qualité de la preuve modérée
En cas de pré-éclampsie avérée, il est recommandé de ne pas utiliser en routine le dosage du PIGF ou du ratio sFLT1/PIGF pour réduire la morbidité maternelle ou périnatale	Recommandation faible Qualité de la preuve basse
En cas de pré-éclampsie avérée, les données de la littérature comparant la protéinurie des 24 heures au ratio protéinurie/créatininurie sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant au mode de surveillance de la protéinurie	Absence de recommandation Qualité de la preuve très basse
En cas de pré-éclampsie avérée, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et qualité pour déterminer si une prise en charge ambulatoire est associée à une augmentation de la morbidité maternelle ou périnatale en comparaison à une prise en charge hospitalière	Absence de recommandation Qualité de la preuve basse
Dans une population de femmes ayant une pré-éclampsie non sévère, il est recommandé de prescrire un traitement antihypertenseur par voie orale en cas de pression artérielle systolique mesurée entre 140 et 159 mmHg et/ou de pression artérielle diastolique mesurée entre 90 et 109 mmHg à plusieurs reprises et au repos, pour réduire la morbidité maternelle ou périnatale	Recommandation faible Qualité de la preuve basse
Chez les femmes présentant une pré-éclampsie non sévère, l'induction de naissance entre 34 et 37 semaines d'aménorrhée permet de réduire uniquement l'HTA maternelle sévère mais augmente l'incidence de la prématurité modérée. En tenant compte de la balance bénéfices/risques pour la mère et pour l'enfant, il est recommandé de ne pas induire systématiquement la naissance chez les femmes présentant une pré-éclampsie non sévère entre 34 et 37 semaines d'aménorrhée	Recommandation forte Qualité de la preuve élevée
Chez les femmes avec une pré-éclampsie non sévère entre 37 et 41 semaines d'aménorrhée, il est recommandé d'induire la naissance pour réduire la morbidité maternelle	Recommandation forte Qualité de la preuve basse
Chez les femmes avec une pré-éclampsie non sévère, il est recommandé de réaliser une tentative de voie basse en l'absence de contre-indication obstétricale	Recommandation forte Qualité de la preuve très basse
Chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt d'une intervention non médicamenteuse pour réduire les complications maternelles à long terme	Absence de recommandation Qualité de la preuve très basse
Chez les femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie isolée, il est recommandé de ne pas réaliser de bilan à la recherche d'une thrombophilie héréditaire car il n'y a pas d'association entre la présence d'une thrombophilie et la survenue d'une pré-éclampsie	Recommandation forte Qualité de la preuve modérée
Chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie après 34 semaines d'aménorrhée, il est recommandé de ne pas réaliser un bilan à la recherche d'un syndrome des anti-phospholipides (SAPL)	Recommandation forte. Qualité de la preuve basse
Chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie avant 34 semaines d'aménorrhée, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt de la réalisation systématique d'un bilan à la recherche d'un syndrome des anti-phospholipides (SAPL)	Absence de recommandation Qualité de la preuve très basse
Chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie, l'absence de données évaluant les bénéfices d'une consultation avec un spécialiste d'organe ne permet pas d'émettre une recommandation quant à son intérêt en routine pour réduire les complications maternelles ou obstétricales ultérieures	Absence de recommandation Qualité de la preuve très basse
Néanmoins, en raison du risque élevé de développer une hypertension artérielle chronique à moyen terme et du risque accru de complications cardiovasculaires à long terme, il est recommandé d'informer les femmes ayant présenté une pré-éclampsie de la nécessité d'un suivi médical pour surveiller la pression artérielle et prendre en charge de possibles autres facteurs de risque cardiovasculaires	Recommandation forte Qualité de la preuve modérée

pement Professionnel Continu ainsi que de présentations régionales au sein des réseaux périnataux.

2.1. Champs des recommandations

Le groupe de travail, composé de 11 membres, a choisi de définir la pré-éclampsie (définition soumise à Delphi), de déterminer les facteurs de risque de pré-éclampsie (non soumis à Delphi), de traiter 30 questions PICO réparties en cinq champs et de consacrer un sixième champ aux informations pour le grand-public. Parmi ces 30 questions, une question PICO a donné lieu à cinq recommandations (question 3.3) et deux autres questions PICO ont donné lieu à deux recommandations (questions 5.3 et 5.4). Ce travail contient donc 36 recommandations issues de 30 questions PICO et s'y ajoute une recommandation se référant à la définition (Annexe S2). Ces questions ont été sélectionnées pour trois raisons : leur importance, des progrès significatifs depuis les précédentes recommandations, ou encore le fait qu'elles donnaient matière à discussion. De plus, des documents d'information à visée des usagers ont été élaborés en lien avec l'association des usagers « Grossesse Santé contre la pré-éclampsie » (Annexe S3).

2.2. Recommandations

Après synthèse du travail des experts et application de la méthode GRADE, une définition et 30 questions PICO contenant 36 recommandations ont été formalisées. La totalité des recommandations y compris la définition de la pré-éclampsie a été soumise au groupe d'experts pour une cotation avec la méthode GRADE. Après un 1^{er} tour de cotations, un accord a été obtenu pour 77,4 % (24/31) des questions. Lors du deuxième tour de cotation, un accord a été obtenu au total pour 100 % (7/7) des questions. Par conséquent, les 36 recommandations PICO et la définition ont été validées après le 2^e tour de Delphi.

Parmi les 36 recommandations issues des 30 questions PICO, la répartition de la qualité de la preuve était la suivante : élevée ($n = 2$), modérée ($n = 8$), basse ($n = 8$) et très basse ($n = 18$). La répartition de la « force » de la recommandation était la suivante : forte ($n = 11$ dont deux recommandations fortes avec une qualité de la preuve très basse), faible ($n = 11$) et dans 14 cas aucune recommandation n'a été formulée car les données de la littérature étaient insuffisantes soit en nombre soit en qualité pour émettre une recommandation.

3. Pré-éclampsie–Synthèse des recommandations

3.1. Définition

Une pré-éclampsie est définie par l'association d'une hypertension artérielle (HTA) systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg, et d'une protéinurie (protéinurie des 24 h $\geq 0,3$ g ou ratio Protéinurie/Créatininurie ≥ 30 mg/mmol), survenant après 20 semaines d'aménorrhée.

3.2. Population à risque

Contrairement à ce qui est largement rapporté dans plusieurs études, l'identification d'une population à risque de pré-éclampsie n'est pas synonyme d'une réduction de la morbidité maternelle ou périnatale dans cette population grâce à une surveillance particulière ou un traitement préventif. De plus, la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque ne préjuge pas de la gravité de la pré-éclampsie. Enfin, la sensibilité de l'ensemble de ces facteurs de risque pour détecter une pré-éclampsie est faible, de 35 à 40 % pour une proportion de femmes dépistées de 10 %. Malgré ces limites, la connaissance des facteurs de risque permet d'informer les femmes enceintes et d'adapter les modalités de prise en charge de la surveillance et du lieu d'accouchement (Tableau 1).

4. Champ 1 : Définition

4.1. Quelle est la définition de la pré-éclampsie ?

Recommandation 1.1

Le groupe d'experts propose d'adapter la définition actuelle française telle que décrite au début de ce chapitre en y rajoutant le ratio Protéinurie/Créatininurie Urinaire :

- Hypertension artérielle (HTA) systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg
- Associée à une protéinurie $\geq 0,3$ g/24 h ou un ratio Protéinurie/Créatininurie ≥ 30 mg/mmol
- Survenant après 20 semaines d'aménorrhée.

Les experts soulignent cependant qu'il existe des formes rares et atypiques apparentées à une pré-éclampsie, qui *stricto sensu*, n'entrent pas dans la définition de la pré-éclampsie telle que décrite ci-dessus du fait de l'absence d'une protéinurie. Dans ces situations rares, l'absence d'une protéinurie n'exclut pas le diagnostic d'une pré-éclampsie en cas d'HTA gravidique associée à des signes de gravité d'une pré-éclampsie sévère, tels que définis par la SFAR et le CNGOF en 2020.

(Delphi : $n = 49$; médiane 9 ; 94 % en accord au 1^{er} tour)

4.1.1. Prévalence

La pré-éclampsie complique entre 3 et 5 % des grossesses et est responsable de 42 000 décès annuels dans le monde [2]. En France, la prévalence est moindre et les données sont issues de deux essais randomisés. En 2003, dans l'essai randomisé multicentrique ERASME (aspirine *versus* placebo chez des femmes nullipares), la prévalence observée par Subtil *et al.* était de 1,6 % ($n = 3294$) [3]. Dans un autre essai randomisé multicentrique évaluant la mesure du Doppler utérin chez des femmes à bas risque, Goffinet *et al.* retrouvaient en 2001 une survenue de la pré-éclampsie chez 1,1 % des femmes ($n = 3133$) [4]. Plus récemment, l'enquête nationale périnatale de 2021 retrouvait un taux de 2,3 % (2,0–2,6 %) [5].

4.1.2. Définition actuelle en France

La définition actuelle en France repose sur les recommandations de la société internationale de l'étude de l'hypertension artérielle pendant la grossesse (ISSHP) publiée en 2001 [6] :

- Hypertension artérielle (HTA) systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg ;
- Associée à une protéinurie $\geq 0,3$ g/24 h ;
- Survenant après 20 semaines d'aménorrhée.

Cette définition a été reprise dans le consensus d'expert « HTA et grossesse » de la Société Française d'Hypertension Artérielle en 2015 [7] et lors des recommandations formalisées d'experts sur la prise en charge de la pré-éclampsie sévère du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français et de la Société Française d'Anesthésie Réanimation en 2021 [1].

4.1.3. De nouvelles définitions internationales

Depuis 2018, l'ISSHP et l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* ont revu leur définition de la pré-éclampsie en élargissant leurs critères diagnostiques.

En effet, plusieurs études ont démontré que le taux de protéinurie est peu corrélé avec des issues défavorables [8–

Tableau 2
Comparaison de la définition de la pré-éclampsie par les différentes sociétés savantes.

Organisation	CNGOF 2023 (France)	SOGC 2022 (Canada) [11]	ISSHP 2021 (international) [12]	FIGO 2021 (International) [13,14]	NICE 2019/2022 (UK) [15,16]	ACOG 2018/2021 (US) [17,18]	RANZCOG 2018 (Australie NZ) [19]
Définition	HTA de novo \geq 140/90 mmHg après 20 SA	HTA de novo \geq 140/90 mmHg après 20 SA	HTA de novo \geq 140/90 mmHg après 20 SA	HTA de novo \geq 140/90 mmHg après 20 SA	HTA de novo \geq 140/90 mmHg après 20 SA	HTA de novo \geq 140/90 mmHg après 20 SA à 2 reprises ou \geq 160/110 mmHg une fois	HTA de novo \geq 140/90 mmHg après 20 SA
Associée à une protéinurie \geq 300 mg/24 h ou ratio prot/créat \geq 30 mg/mmol)	Associée à au moins un critère parmi : – Protéinurie (ratio prot/créat $>$ 30 mg/mmol, ratio albumine/créat \geq 8 mg/mmol, ou protéinurie des 24 heures \geq 0,3 g/jour) – Dysfonction d'organe maternel (rénale, hépatique, neurologique, hématologique, cardiorespiratoire) – Dysfonction utéroplacentaire (RCIU, anomalies du doppler ombilical, oligoamnios, anomalie du RCF, déséquilibre de la balance angiogénique)	Associée à au moins un critère parmi : – Protéinurie (BU \geq 1+ confirmée par un ratio prot/créat \geq 30 mg/mmol) – Dysfonction d'organe maternel (rénale, OAP, neurologique, hématologique) – Dysfonction utéroplacentaire (HRP, RCIU, anomalies du doppler ombilical, déséquilibre de la balance angiogénique, MFIU)	Associée à au moins un critère parmi : – Protéinurie (\geq 300 mg/24 h ou ratio prot/créat \geq 30 mg/mmol ou BU \geq 2+) – Dysfonction d'organe maternel (rénale, hépatique, neurologique, hématologique) – Dysfonction utéroplacentaire (RCIU, anomalies du doppler ombilical, MFIU)	Associée à au moins un critère parmi : – Protéinurie (BU \geq 1+ confirmée par un ratio prot/créat \geq 30 mg/mmol) – Dysfonction d'organe maternel (rénale, hépatique, neurologique, hématologique) – Dysfonction utéroplacentaire (RCIU)	Associée à au moins un critère parmi : – Protéinurie (\geq 300 mg/24 h ou ratio prot/créat \geq 30 mg/mmol ou BU \geq 2+) – Dysfonction d'organe maternel (rénale, hépatique, neurologique, hématologique, OAP, céphalées de novo inexpliquées) – Dysfonction utéroplacentaire (RCIU)	Associée à au moins un critère parmi : – Protéinurie (ratio prot/créat \geq 30 mg/mmol ou BU \geq 2+) – Dysfonction d'organe maternel (rénale, hépatique, neurologique, hématologique) – Dysfonction utéroplacentaire (RCIU, HRP)	

Tableau 3
Principaux résultats de l'étude de Reddy et al., AJOG, 2021 [20].

Cohorte = 22094 femmes	ISSHP 2001 n = 654 (3,0 %)	ACOG 2018 n = 696 (3,2 %)	ISSHP 2018 n = 751 (6,4 %)	Femmes suppl. ACOG 2018 n = 42 (0,4 %)	Femmes suppl. ISSHP 2018 n = 97 (0,4 %)
P/C U g/mmol, med (IQR)	0,06 (0,12)	0,05 (0,09)	0,05 (0,11 %)	0,02 (0,01) ^a	0,02 (0,01) ^a
Plq $<$ 100 \times 10 ⁹ /L	46/654 (7,0 %)	55/696 (7,9 %)	55/751 (7,3 %)	9/42(21,4 %) ^b	9/97 (9,3 %)
ALAT ou ASAT $>$ 70 U/L	85/654 (13,0 %)	113/696 (16,2 %)	114/751 (15,2 %)	28/42 (66,7 %) ^a	29/97 (29,9 %) ^a
Creat $>$ 90 μ mol/L	45/654 (6,9 %)	48/696 (6,9 %)	48/751 (6,4 %)	3/42 (7,1 %)	3/97 (3,1 %)
Critère composite maternel	64/654 (9,8 %)	67/696 (9,6 %)	68/751 (9,1 %)	3/42 (7,1 %)	4/97 (4,1 %)
AG de naissance (SA)	37,6 (2,8 %)	37,6 (2,8 %)	38,0 (2,7 %)	38,0 (1,5 %)	38,1 (2,1 %) ^b
Critère composite périnatal	112/654 (17,1 %)	115/696 (16,5 %)	121/751 (16,1 %)	3/42 (7,1 %)	9/97 (9,3 %) ^c
Décès périnatal	8/654 (1,2 %)	8/696 (1,1 %)	8/751 (1,1 %)	0/42 (0,0 %)	0/97 (0,0 %)

P/Ct U : protéine/créatinine urinaire ; Plq : plaquettes ; Creat : créatinine ; AG : âge gestationnel ; SA : semaines d'aménorrhée. Résultats présentés en médiane (Interquartile) ou nombre (pourcentage calculé sur les femmes considérées comme pré-éclampsiques). ^a : $p < 0,001$; ^b : $p < 0,01$; ^c : $p = 0,05$. Parmi les patientes supplémentaires (ACOG 2018 et ISSHP 2018), 2/3 et 6/9 ont au moins le critère naissance avant 34SA dans le critère composite périnatal. Il n'est pas possible de mieux le détailler.

10]. Cette constatation a conduit à un élargissement des critères de diagnostic pour inclure d'autres caractéristiques de dysfonctionnement d'organe, tels que la présence de symptômes neurologiques, une thrombopénie, et les anomalies des fonctions hépatiques et rénales (Tableau 2).

4.1.4. Quel est l'impact de ces nouvelles recommandations ?

Les recommandations étant récentes, il existe peu de littérature évaluant l'impact de celles-ci sur l'incidence de la pré-éclampsie et le devenir maternel et périnatal.

Reddy et al. ont évalué l'impact des critères élargis en comparant les trois définitions détaillées plus haut (ISSHP 2001, ISSHP 2018 et ACOG 2018) [20]. Ils ont réalisé une étude rétrospective de cohorte

dans trois hôpitaux australiens. Ont été incluses 22 094 grossesses monofœtales (exclusion dans cette série des grossesses multiples et des grossesses compliquées de malformations fœtales). Les critères de jugement étaient l'incidence de la pré-éclampsie en fonction de la définition avec analyse des cas supplémentaires diagnostiqués. Étaient également analysés les marqueurs biochimiques de la pré-éclampsie ainsi qu'un critère composite de complications maternelles (transfert en réanimation, insuffisance rénale aiguë, œdème aigu pulmonaire, hématome rétroplacentaire, HELLP syndrome, hématome sous capsulaire du foie, CIVD, complications vasculaires cérébrales et décès) et un autre de complications périnatales (transfert en réanimation $>$ 48 h, âge gestationnel de naissance inférieur à 34 SA, score d'Appgar $<$ 7 à 5 min).

L'incidence de la pré-éclampsie était de 3,0 % selon la définition ISSHP 2001, 3,2 % selon l'ACOG 2018 (augmentation relative de 6,4 % par rapport à ISSHP 2001), et 3,4 % selon l'ISSHP 2018 (augmentation relative de 14,8 % par rapport à ISSHP 2001).

Le **Tableau 3** reprend les principaux résultats de cette étude.

Par ailleurs, les femmes diagnostiquées en plus avaient une hypertension moins importante avec moins de nécessité de sulfate de magnésium à but maternel. Le taux de retard de croissance inférieur au 3^e percentile était, par définition, plus élevé chez les femmes diagnostiquées en plus grâce aux critères ISSHP 2018 (13,4 % vs 6,0 % dans le groupe ISSHP 2001, $p < 0,01$). Les critères de l'ISSHP 2018 les mieux associés à la détection des complications maternelles ou périnatales étaient le petit poids pour l'âge gestationnel (ORa = 7,42, IC 95 % 4,73–11,65), la créatinémie $> 90 \mu\text{mol/L}$ (ORa = 3,21, IC 95 % 1,63–6,30), la protéinurie (ORa = 2,89, IC 95 % 1,37–6,08), les plaquettes inférieures à $150 \times 10^9/L$ (ORa = 2,09, IC 95 % 1,34–3,24) et les ASAT ou ALAT $> 40 \mu\text{mol/L}$ (ORa = 1,66, IC 95 % 1,04–2,67). À l'inverse, les complications neurologiques (céphalées sévères, scotome visuel, clonus), trop subjectives, ne permettaient pas une bonne détection (OR = 1,34 ; IC 95 % 0,88–2,05)

Au final, cette étude montre que pour 100 pré-éclampsies identifiées par les critères ISSHP 2001, les critères ACOG 2018 et ISSHP 2018 identifiaient respectivement 6 et 15 cas supplémentaires. Ces cas présentaient une forme peu sévère de pré-éclampsie avec un âge gestationnel de naissance plus tardif et moins de complications périnatales que les patientes diagnostiquées par les critères ISSHP 2001. Il n'est ainsi pas certain que l'utilisation d'une nouvelle définition diminuerait la morbidité maternelle ou néonatale.

Par ailleurs, la prévalence de la pré-éclampsie en France est 2 à 3 fois inférieure à celle de la population australienne selon la définition de l'ISSHP 2001 dont la définition française est similaire actuellement (3 % dans cette étude versus 1,2 ou 1,6 % selon les études citées au début de ce chapitre).

Une autre étude basée sur le même type de comparaison retrouvait les mêmes résultats [21]. Il s'agissait d'une étude rétrospective de cohorte anglaise, incluant 66 964 femmes avec une grossesse monofœtale sans anomalie chromosomique ou malformative. L'incidence de la pré-éclampsie était respectivement de 2,8 %, 3,0 % et 3,4 % selon les définitions ISSHP 2001, ACOG 2018 et ISSHP 2018. Les cas supplémentaires diagnostiqués étaient à nouveau des formes peu sévères de pré-éclampsie avec notamment un âge gestationnel et un poids de naissance supérieurs dans les formes diagnostiquées en plus en comparaison à celles ayant une définition de pré-éclampsie selon les critères de l'ISSHP 2001.

Enfin, Lai *et al.* ont évalué les définitions de l'ACOG et de l'ISSHP pour le dépistage des formes sévères de pré-éclampsie à terme (≥ 37 SA) [22]. Il s'agissait d'une cohorte prospective dans deux maternités anglaises de toutes les femmes ayant une grossesse monofœtale ($n = 15\,249$), sans anomalie fœtale malformative, avec une évaluation entre 35 et 37 SA comprenant un examen clinique, une évaluation échographique (poids fœtal estimé, mesures Doppler fœtaux et utérins) et le dosage des facteurs angiogéniques.

Les différentes définitions ont ensuite été évaluées : ISSHP 2001, ACOG 2018, ISSHP découpées en ISSHP-M (facteurs maternels de la définition ISSHP 2018), ISSHP-MF (facteurs maternels et fœtaux de la définition ISSHP 2018), ISSHP-MF-AI (facteurs maternels, fœtaux de la définition ISSHP 2018 et marqueurs angiogéniques). Leurs critères principaux d'évaluation étaient : survenue d'une hypertension artérielle sévère, d'un critère composite maternel (décès ou morbidité sévère) et périnatal (décès ou morbidité sévère), transfert en réanimation néonatale > 48 h et poids de naissance inférieur au 10^e percentile.

Dans leur population, l'incidence variait selon la définition de la pré-éclampsie entre 1,8 % (ISSHP 2001), 2,1 % (ACOG), 2,6 % (ISSHP-M), 2,8 % (ISSHP-MF) et 3,3 % (ISSHP-MF-AI). Les taux de détection de complications sévères étaient plus élevés dans les groupes ISSHP-MF et ISSHP-MF-AI que dans le groupe ISSHP 2001. Par exemple, les taux de détection d'hypertension artérielle sévère étaient respectivement de 40,6 %, 59,2 % et 66,9 % dans les groupes ISSHP 2001, ISSHP-MF et ISSHP-MF-AI ; et ceux de mortalité périnatale et de morbidité majeure de 46,9 %, 62,2 % et 71,1 %. Les auteurs ne précisent pas les valeurs prédictives positives et négatives, ni les aires sous la courbe. Ils concluent ainsi que l'utilisation d'une définition plus large de la pré-éclampsie permettait une meilleure détection des complications maternelle et périnatale.

Toutefois cette étude a plusieurs limites : le bilan réalisé entre 35 et 37 SA ne correspond pas à la pratique courante française avec notamment le dosage des facteurs angiogéniques, et les caractéristiques de la classification ISSHP ont été divisées en plusieurs groupes car les auteurs ne pouvaient avoir tous les éléments dans leur base de données (par exemple les complications neurologiques). Enfin, en doublant quasiment l'incidence d'une maladie (ISSHP 2001 vs ISSHP-MF-AI), il est logique d'avoir une meilleure détection d'une complication. Il aurait été intéressant d'évaluer le pouvoir prédictif des différentes classifications.

4.1.5. Au final, doit-on adopter la classification ISSHP 2018 ou ACOG 2018 ?

Les études citées ci-dessus nous montrent que la mise en œuvre de nouvelles définitions plus larges de la pré-éclampsie entraînera une augmentation de l'incidence de la maladie. Cependant, les femmes répondant exclusivement aux nouveaux critères ont un phénotype de maladie moins sévère. D'autre part, il s'agit d'études de cohorte issues de base de données n'évaluant pas le potentiel risque iatrogénique : plus la définition sera élargie, plus les soignants diagnostiqueront des formes peu sévères avec un risque d'augmentation des interventions sans réel bénéfice maternel ou périnatal. Par ailleurs, aucune étude n'a démontré qu'en adoptant une nouvelle définition majorant l'incidence de la maladie (pré-éclampsie), cette stratégie permettait de diminuer la morbidité maternelle ou périnatale sévère, en comparaison à l'utilisation de l'ancienne définition, et ce avec une incidence des effets néfastes (qui n'ont jamais été évalués mais qui existent forcément comme pour toute stratégie médicale) acceptable.

Enfin, la prévalence de la pré-éclampsie en France est deux fois moindre que dans les études américaines. La modification de la définition, avec l'intégration de nombreux paramètres complexifiant la prise en charge, nécessitera beaucoup d'efforts de la part des professionnels de santé pour un nombre très faible de cas supplémentaires qui seraient détectés.

Ainsi, les avantages cliniques de l'utilisation de nouvelles définitions plus larges restent donc à démontrer au risque d'augmenter l'utilisation des ressources de santé sans améliorer les devenir maternels et périnataux.

4.1.6. Protéinurie des 24 heures ou rapport Protéine/Créatinine urinaire ?

Les récentes recommandations de l'ISSHP 2018 et de l'ACOG 2018 proposent comme définition de la protéinurie une valeur ≥ 300 mg/24 h ou un ratio protéinurie/créatininurie (P/C) ≥ 30 mg/mmol. Ces examens sont en effet corrélés. Dans une cohorte prospective française incluant 148 femmes (216 échantillons urinaires), Berthet *et al.* retrouvaient une forte corrélation entre le ratio P/C et la protéinurie des 24 heures ($r = 0,80$, $P < 0,001$) [23]. Une récente revue et méta-analyse a évalué le ratio P/C dans le diagnostic de la protéinurie chez les femmes enceintes avec hypertension artérielle [24]. Les auteurs ont inclus 28 études avec un total de 3577 femmes. En prenant comme

référence la protéinurie des 24 h et pour un seuil de P/C à 30 mg/mmol, la sensibilité était de 91 % et la spécificité était de 89 %. En excluant les premières urines du matin (analyse chez 1868 femmes), l'exactitude diagnostique était améliorée avec une sensibilité et une spécificité à 93 %.

Enfin, les avantages du ratio P/C sont sa simplicité avec moins de contrainte pour les patientes et l'obtention du résultat plus rapidement.

4.1.7. Au total, quelle définition de la pré-éclampsie ?

Le groupe d'expert propose d'adapter la définition actuelle française telle que décrite au début de ce chapitre en y rajoutant le ratio Protéinurie/Créatininurie Urinaire :

- Hypertension artérielle (HTA) systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg ;
- Associée à une protéinurie $\geq 0,3$ g/24 h ou un ratio Protéinurie/Créatininurie ≥ 30 mg/mmol ;
- Survenant après 20 semaines d'aménorrhée.

Les experts soulignent cependant qu'il existe des formes rares et atypiques apparentées à une pré-éclampsie, qui *stricto sensu*, n'entrent pas dans la définition de la pré-éclampsie telle que décrite ci-dessus du fait de l'absence d'une protéinurie. Dans ces situations rares, l'absence d'une protéinurie n'exclut pas le diagnostic d'une pré-éclampsie en cas d'HTA gravidique associée à des signes de gravité d'une pré-éclampsie sévère, tels que définis par la SFAR et le CNGOF en 2020.

4.2. Définition de la population à risque

4.2.1. Intérêt de définir les populations à risque

L'intérêt de définir les populations à risque de pré-éclampsie est de pouvoir :

- Informer au mieux les femmes enceintes ;
- Adapter la surveillance de la grossesse de manière à prévenir la survenue de complications sévères, en choisissant le moment le plus adapté pour l'accouchement, celui-ci étant encore aujourd'hui le seul traitement curatif de la pré-éclampsie ;
- Définir dans quel groupe de patientes un traitement préventif (par aspirine faible dose) pourrait diminuer le risque de survenue de pré-éclampsie et améliorer les issues maternelles et néonatales.

4.2.2. Comment définir les populations à risque

Pour définir les populations à risque, nous avons considéré le risque relatif ainsi que le risque absolu de développer une pré-éclampsie en présence du facteur de risque en comparaison à l'absence du facteur de risque. Nous avons aussi évalué la population concernée par ce facteur de risque en France lorsque cette information était disponible, selon les résultats de l'enquête nationale périnatale 2016 [25].

4.2.3. La méta-analyse de Bartsch et al. (BMJ 2016)

Une méta-analyse récente a sélectionné les études de cohorte de grand effectif (> 1000 femmes) ayant analysé l'association entre facteur de risque et survenue de pré-éclampsie [26]. Nous avons rapporté les facteurs de risque selon la même classification que cette méta-analyse, décrits dans le tableau ci-dessous (Tableau 4).

4.2.3.1. Limites de la méta-analyse. Cette méta-analyse présente plusieurs limites. Les taux de pré-éclampsie observés dans les

études incluses sont extrêmement variables selon que les études aient été faites sur bases de données avec un diagnostic de pré-éclampsie réalisé à partir de codages, ou sur données cliniques. Pour les études récentes, le diagnostic clinique de pré-éclampsie intègre les nouvelles définitions n'incluant pas toujours la protéinurie. Pour la majorité des facteurs étudiés, l'hétérogénéité des études est majeure ($I^2 > 80\%$). De plus, dans la méta-analyse, il n'y a pas de prise en compte par ajustement des facteurs de confusion : certains sont probablement corrélés, ainsi l'indice de masse corporelle et l'HTA chronique par exemple ou encore le recours à une procréation médicalement assistée et la gémellité. Enfin, la majorité des études incluses dans la méta-analyse ont été réalisées dans des pays à haut revenus, alors que la proportion de femmes présentant une pré-éclampsie est plus importante dans les pays à ressources limitées.

4.2.4. Autres facteurs de risque

D'autres facteurs de risque n'ont pas été retenus dans la méta-analyse de Bartsch et al., mais sont retenus pour certaines sociétés savantes (ACOG, NICE, FIGO) ou ont été étudiés dans une méta-analyse plus ancienne ne se limitant pas aux cohortes de grand effectif [27].

- **L'origine ethnique.** Rapportée uniquement par des études américaines, l'origine noire non hispanique est associée à une augmentation modérée du risque par rapport à l'origine blanche non hispanique (Tableau 4).
- **La précarité.** Les résultats sont contradictoires concernant l'effet de la précarité sur le risque de pré-éclampsie. L'absence de couverture sociale a été rapportée comme associée à un risque augmenté.
- **Les antécédents familiaux de pré-éclampsie.** La présence d'un antécédent familial est associée dans deux études anciennes de petits effectifs à une augmentation du risque de pré-éclampsie (Tableau 4).

Enfin d'autres facteurs de risque ont été étudiés sans être retenus par les sociétés savantes. Une méta-analyse récente a inclus 12 études et rapportait une augmentation du risque de pré-éclampsie pour les femmes de **groupe sanguin AB** par rapport aux autres groupes : OR 1,46 (1,12–1,91) [28]. Une étude de cohorte rétrospective portant sur près de trois millions de femmes à Taiwan a mis en évidence, en plus de facteurs de risque décrits dans le tableau ci-dessus, deux autres facteurs de risque indépendants : **l'antécédent d'accident vasculaire cérébral** (ORajusté = 1,33 [1,13–1,58]) et **l'hyperthyroïdie** (ORa = 1,21 [1,14–1,29]) [29].

4.2.5. Au total, quelles populations à risque justifient d'une intervention ?

Contrairement à ce qui est largement rapporté dans plusieurs études, l'identification d'une population à risque de pré-éclampsie n'est pas synonyme d'une réduction de la morbidité maternelle ou néonatale dans cette population grâce à une surveillance particulière ou un traitement préventif. De plus, la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque ne préjuge pas de la gravité de la pré-éclampsie. Enfin, la sensibilité de l'ensemble de ces facteurs de risque pour détecter une pré-éclampsie est faible, de 35 à 40 % pour une proportion de femmes dépistées de 10 % [30].

Malgré ces limites, la connaissance des facteurs de risque permet d'informer les femmes enceintes et d'adapter les modalités de prise en charge de la surveillance et du lieu d'accouchement.

Tableau 4

Facteurs de risque de pré-éclampsie selon les deux méta-analyses et intervalles des risques relatifs rapportés par les principales études.

Facteur de risque	Méta-analyse de Bartsch [26]			Méta-analyse Duckitt [27]	Principales études ^a	Enquête Nationale Périnatale [25]	Niveau de risque selon les sociétés savantes internationales		
	RR (IC95 %)	% si facteur présent	% si facteur absent				RR (IC95 %) (2)	Intervalles de RR	% population concernée
Antécédent de pré-éclampsie	8,38 (7,08–9,92)	13,2	1,1	7,19 (5,85–8,83)	7,0–11,2	1,3	Élevé	Élevé	Élevé
Hypertension artérielle chronique	5,06 (3,95–6,49)	7,8	2,8	NA	2,0–5,76	0,7	Élevé	Élevé	Élevé
Diabète préexistant	3,65 (3,14–4,25)	14,5	3,2	3,56 (2,54–4,99)	3,5–3,65	0,5	Élevé	Élevé	Élevé
Âge maternel < 17 ans	—	—	—	2,98 (0,39–22,76)	—	—	NR	NR	NR
Grossesses multiples	2,85 (2,61–3,12)	6,4	1,0	2,93 (2,04–4,21)	2,3–2,9	1,8	Élevé	Modéré	Élevé
Antécédents familiaux de pré-éclampsie	—	—	—	2,90 (1,70–4,93)	1,5–2,9	—	Modéré	Modéré	NR
Indice de masse corporelle > 30 kg/m ²	2,82 (2,57–3,09)	7,0	2,4	—	2,1–4,7	11,8	Modéré (> 30)	Modéré (> 35)	Élevé (> 30)
Différents stades d'obésité	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Syndrome des antiphospholipides	2,78 (1,79–4,30)	20,0	8,7	9,72 (4,34–21,75)	2,9–6,2	—	Élevé	Élevé	Élevé
Lupus	2,54 (1,02–6,32)	3,0	1,1	—	1,8–7,8	—	Élevé	Élevé	Élevé
Antécédent de mort fœtale in utero	2,4 (1,7–3,4)	4,4	1,9	—	2,4–3,1	3,7	Modéré	Modéré	NR
Nulliparité	2,10 (1,87–2,36)	1,4	0,6	2,91 (1,28–6,61)	2,1–2,9	42,5	Modéré	Modéré	NR
Antécédent d'hématome rétroplacentaire	1,96 (1,43–2,68)	11,4	5,6	—	1,91–1,96	—	Modéré	Modéré	NR
Procréation médicalement assistée	1,79 (1,56–2,06)	5,7	3,4	—	1,1–5,2	6,9	NR	NR	Élevé
Néphropathie chronique	1,79 (1,51–2,13)	5,9	3,8	—	2,0–8,1	—	Élevé	Élevé	Élevé
Âge maternel > 40 ans	1,54 (1,21–1,95)	1,7	1,5	—	1,27–1,54	4,1	NR	Modéré	NR
Âge maternel > 35 ans	1,20 (1,10–1,30)	1,7	1,8	—	1,19–1,20	21,3	Modéré	NR	NR
Origine ethnique	—	—	—	—	1,15–1,26	—	Modéré	NR	NR
« Noire non hispanique » vs « blanche non hispanique »	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Précarité	—	—	—	—	0,76–4,0	—	Modéré	NR	NR
Définition variable	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Les facteurs de risques sont listés par ordre décroissant de risque à partir de la méta-analyse de Bartsch [26]. Cependant, les facteurs de risque que sont le lupus érythémateux systémique, le syndrome des antiphospholipides et la néphropathie chronique ont dans certaines études des risques relatifs pour la pré-éclampsie supérieurs à 5 et sont considérés par l'ensemble des sociétés savantes comme des facteurs associés à un risque élevé. IC : intervalle de confiance ; NR : non renseigné, RR : risque relatif.

^a Les intervalles de risques relatifs présentés sont issus des études présentées dans les tableaux en Annexe S1.

5. Champ 2 : Dépistage de la pré-éclampsie

5.1. En population générale, l'utilisation d'algorithme pour le dépistage précoce de la pré-éclampsie permet-elle de réduire la morbidité maternelle ou périnatale ?

Recommandation 2.1

En population générale, il est recommandé de ne pas réaliser en routine de dépistage précoce de la pré-éclampsie à l'aide d'algorithmes dans le but de réduire la morbidité maternelle ou périnatale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

(Delphi : $n = 48$; médiane 8 ; 87 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

Plusieurs algorithmes ont été mis au point pour définir une population à haut risque de pré-éclampsie à partir de variables disponibles dès le premier trimestre de grossesse. L'objectif de ces algorithmes était de pouvoir identifier les patientes susceptibles de bénéficier d'une prévention de la pré-éclampsie par l'aspirine.

De nombreuses études ont décrit les valeurs prédictives de ces algorithmes : capacité à prédire la survenue d'une pré-éclampsie ainsi que la survenue d'autres critères de jugements maternels ou néonataux. Ainsi, Poon *et al.* ont été les premiers à développer un algorithme (algorithme de la *Fetal Medicine Foundation*) incluant les caractéristiques maternelles (âge, taille, poids, origine ethnique, tabagisme), les antécédents médicaux et obstétricaux (hypertension artérielle chronique, diabète, syndrome des antiphospholipides, lupus, nulliparité), la pression artérielle moyenne et l'index de pulsatilité des artères utérines au premier trimestre ainsi que deux marqueurs biochimiques : la PAPP-A et le PLGF

[31]. La valeur prédictive de cet algorithme a ensuite été confirmée dans une cohorte tricentrique au Royaume-Uni de près de 59 000 grossesses monofœtales dont 1426 (2,4 %) ont développé une pré-éclampsie. L'algorithme permettait de prédire 96 % des pré-éclampsies avec une naissance avant 34 semaines d'aménorrhée (SA) pour un taux de faux positif de 10 % [32]. La validité externe de cet algorithme est cependant remise en question car d'autres études ayant testé sa valeur prédictive dans d'autres populations ont rapporté des performances généralement inférieures, avec des taux de détection compris entre 55 et 83,3 % [33–35].

Un essai majeur, l'essai ASPRE [36] a montré que chez les femmes identifiées grâce à l'algorithme décrit ci-dessus, l'administration d'aspirine à faible dose permettait une réduction du risque de survenue de pré-éclampsie avant 37 SA : 1,6 % *versus* 4,3 %, OR = 0,38 (IC95 % 0,20–0,74) mais n'était cependant pas associée à une réduction significative du risque de survenue de pré-éclampsie avant 34 SA : 0,4 % *versus* 1,8 %, OR = 0,18 (0,03–1,03). Aucun des critères de jugement secondaires portant sur la morbidité maternelle ou néonatale ne différait significativement entre les groupes aspirine et placebo. L'essai ASPRE a inclus 1620 femmes identifiées à haut risque de pré-éclampsie après l'application de cet algorithme à une population de 26 941 femmes. Le devenir des femmes identifiées à bas risque par l'algorithme n'était pas décrit. Il n'y avait pas de groupe de comparaison n'ayant pas bénéficié du dépistage.

Aucun essai n'a comparé une prise en charge telle que celle de l'essai ASPRE (application d'un algorithme à toute une population de femmes enceintes, suivi de l'administration d'aspirine pour celles identifiées à haut risque) à la prise en charge classique, à savoir en France : administration d'aspirine pour les femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie ou un antécédent de retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire et suivi habituel pour toutes les femmes enceintes avec mesure de tension artérielle et recherche de protéinurie sur échantillon mensuelles.

Seule une étude avant-après unicentrique réalisée au Royaume-Uni a cherché à évaluer l'impact de l'utilisation de cet algorithme par rapport à la prise en charge habituelle [37]. Toutes les grossesses monofœtales ont été incluses, soit un total de 12 561 femmes sur deux ans. Dans cette étude, pour la première période, le protocole NICE a été appliqué (définition des populations à risque sur critères cliniques uniquement) et pour la deuxième période, l'algorithme de la FMF a été utilisé mais avec comme modification par rapport à l'essai ASPRE, l'utilisation de la PAPP-A seule et non du PLGF et le seuil de 1/50 pour la mise sous aspirine *versus* 1/100 pour l'essai ASPRE. Dans la première période, la proportion de femmes considérées à haut risque était de 16,1 % mais seules 29 % d'entre elles ont bénéficié d'une prévention par aspirine (soit 4,7 % de la population totale). Dans la deuxième période, 8,3 % des femmes étaient considérées à risque par l'algorithme FMF, et 99 % d'entre elles ont reçu de l'aspirine soit 8,1 % de la population totale, soit une augmentation de 70 % du nombre de femmes traitées par aspirine. Pour toutes les femmes considérées à risque lors de la deuxième période, un déclenchement à 40 SA était proposé.

Les auteurs rapportent une diminution de la prévalence de la pré-éclampsie associée à l'application de l'algorithme FMF, de 3,6 % pour la première période à 2,8 % pour la deuxième période ($P = 0,016$). La valeur prédictive de l'algorithme était bonne dans cette étude, mais dans un contexte de prévalence globale de la pré-éclampsie plus élevé qu'en France. Une tendance est rapportée par les auteurs pour une diminution de l'incidence de la pré-éclampsie avant 37 SA ($p = 0,07$) mais sans différence pour celle avant 34 SA et après 37 SA. Aucune différence n'était rapportée pour les critères de jugements secondaires de morbidité maternelle (éclampsie, HELLP syndrome, hémorragie du postpartum) ou périnatale (décès

périnatal, accouchement avant 37SA, petit poids pour l'âge gestationnel). Cette étude n'est pas exempte de biais liés à son schéma avant-après (possible effet période non évalué), et ne permet pas d'affirmer que l'utilisation de l'algorithme a un effet sur la morbidité maternelle ou périnatale.

Au total, il est n'est actuellement pas possible de se prononcer ni sur le bénéfice réel de l'utilisation en routine des algorithmes prédictifs de la pré-éclampsie ni sur les potentiels effets néfastes liés à leur utilisation, ces derniers n'ayant jamais été évalués. Seul un essai randomisé comparant l'utilisation du dépistage à la prise en charge habituelle pourra apporter les preuves nécessaires pour pouvoir émettre une recommandation.

6. Champ 3 : Prévention de la pré-éclampsie

6.1. Place de l'Aspirine

6.1.1. En population générale, l'aspirine à faible dose permet-elle de réduire la morbidité maternelle ou périnatale ?

Recommandation 3.1.1

En population générale, il est recommandé de ne pas prescrire d'aspirine à faible dose afin de réduire la morbidité maternelle ou périnatale.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 98 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation d'aspirine en population générale pour réduire le risque de pré-éclampsie.

Seul l'essai monocentrique de Rotchell [38] a étudié l'effet de l'aspirine 75 mg *versus* placebo, initié entre 12 et 32 semaines d'aménorrhée, chez toutes les femmes enceintes consultant au sein de leur hôpital de la Barbade, sur les issues maternelles et néonatales. Dans cet essai ; 3697 patientes ont été randomisées, dont 53 % avant 20 semaines d'aménorrhée (SA). La population incluse diffère de la population française avec 25 % des patientes incluses ayant moins de 20 ans, et seulement 21 % de plus de 30 ans. L'observance du traitement était faible, avec seulement 42 % des patientes ayant pris plus de 95 % du traitement et 53 % ayant une observance de plus de 80 %. Il n'a pas été retrouvé de différence concernant le taux de mort maternelle, de pré-éclampsie, d'éclampsie ni de différence sur le risque d'hématome rétroplacentaire ou d'hémorragie du postpartum. Il n'a également pas été retrouvé de différence concernant la mortalité néonatale, le taux d'accouchement prématuré ou les bébés de petit poids pour l'âge gestationnel. Aucune différence n'a été observée concernant le risque de mort maternelle ni de pré-éclampsie, ni sur le risque de mortalité néonatale ni le risque d'accouchement prématuré dans le sous-groupe des patientes ayant débuté l'aspirine avant 20 SA.

Une récente étude suédoise sur registre national portant sur 313 624 grossesses retrouve un risque augmenté d'hémorragie du postpartum parmi les 4088 femmes ayant utilisé de l'aspirine au cours de leur grossesse, en comparaison aux femmes n'ayant jamais pris d'aspirine au cours de la grossesse (10,2 % *versus* 7,8 %, OR 1,23, IC 95 % 1,08–1,39) sans information sur le moment d'initiation ou d'arrêt du traitement, ni sur le dosage utilisé, ni sur la durée de traitement [39].

En l'absence de données en population générale et sans évaluation suffisante sur les effets néfastes possibles d'une prescription large, il est recommandé de ne pas prescrire d'aspirine

pour réduire la morbidité maternelle et périnatale en population générale.

6.1.2. Dans la population des femmes nullipares, l'aspirine à faible dose permet-elle de réduire la morbidité maternelle ou périnatale ?

Recommandation 3.1.2

Dans la population des femmes nullipares, il est recommandé de ne pas prescrire d'aspirine à faible dose dans le seul but de réduire la morbidité maternelle ou périnatale.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 96 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation d'aspirine spécifiquement chez la femme nullipare.

Les données les plus récentes et les plus pertinentes dont nous disposons, sont issues de la méta-analyse de Man *et al.* ayant étudié l'effet de l'aspirine pour prévenir les complications obstétricales chez la femme nullipare à bas risque de pré-éclampsie, *versus* placebo ou absence d'aspirine [40]. Cette méta-analyse regroupe dix essais randomisés impliquant 23 162 femmes enceintes, dont deux essais ayant utilisé l'aspirine à un dosage d'au moins 100 mg et impliquant seulement 214 patientes. Les essais incluant des grossesses multiples ou des femmes connues à risque élevé de pré-éclampsie étaient exclus. Cette méta-analyse ne retrouve pas de différence concernant le risque de mortalité maternelle (RR 0,75, IC 95 % 0,32–1,78, $p = 0,51$), le risque de pré-éclampsie (RR 0,70, IC 95 % 0,47–1,05, $p = 0,08$), d'éclampsie (RR 0,79, 95 % CI 0,43–1,45, $p = 0,44$), et sans différence sur le risque d'hémorragie du postpartum (RR 1,24, 95 % CI 0,90–1,71, $p = 0,19$). Le risque de pré-éclampsie avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) n'a pas été étudié. Sur le plan périnatal, cette méta-analyse ne retrouve pas de différence significative sur le risque de mortalité périnatale (RR 0,85, 95 % CI 0,69–1,05, $p = 0,13$), ni sur le risque d'accouchement prématuré avant 37 SA (RR 0,87, 95 % CI 0,70–1,08, $p = 0,20$). En revanche, les auteurs rapportent une diminution significative du risque de prématurité avant 34 SA (RR 0,50, 95 % CI 0,26–0,96, $p = 0,04$), et d'enfants petits pour l'âge gestationnel (PAG) (RR 0,94, 95 % CI 0,89–1,00, $p = 0,04$) [40].

Cette méta-analyse repose notamment sur les données de l'essai randomisé ASPIRIN de Hoffman *et al.* ayant évalué l'utilisation de l'aspirine 81 mg *versus* placebo chez 11 976 femmes nullipares, débutée entre six semaines d'aménorrhée (SA) et 13 SA et six jours, dans six pays en voie de développement [41]. Les auteurs rapportent une diminution significative de pré-éclampsie avant 34 semaines d'aménorrhée (RR 0,38, IC 95 % 0,17–0,85) ainsi qu'une diminution significative du risque de mortalité périnatale (RR 0,86, IC 95 % 0,73–1,00, $p = 0,048$), du risque d'accouchement prématuré (RR 0,89, IC 95 % 0,81–0,98) et du risque d'accouchement avant 34 SA (RR 0,75, IC 95 % 0,61–0,93), sans différence concernant le risque de mort maternelle (RR 0,75, IC 95 % 0,32–1,78), dans une population avec une incidence élevée de complications périnatales : taux de prématurité de 12,4 %, mortalité périnatale de 4,8 %, taux de mort fœtale *in utero* de 2,6 % dans la population totale [41]. Il n'a pas été retrouvé de différence concernant le risque d'hémorragie du postpartum ($> 500 \text{ cm}^3$) (RR 1,25, IC 95 % 0,84–1,86). Ces résultats dans des populations à haut risque obstétrical et périnatal vivant dans des pays à faibles ressources limitent leur extrapolation à la population et au contexte français.

L'essai français ERASME a inclus 3294 femmes nullipares dont 1,4 % de grossesses multiples, entre 14 et 21 SA, randomisées entre

aspirine 100 mg et placebo de décembre 1993 à juin 1998 [3]. Dans cette population, l'incidence de pré-éclampsie était faible (1,6 %), ainsi que celle de pré-éclampsie avant 37 SA (0,6 %). Il n'a pas été retrouvé de différence concernant le taux de mortalité maternelle (aucun décès), ni sur le risque de pré-éclampsie (RR 1,08, IC 95 % 0,64–1,83), de pré-éclampsie avant 37 SA (RR 0,57, IC 95 % 0,24–1,36), et sans différence sur le risque d'hémorragie du postpartum ($> 500 \text{ cm}^3$) ni d'hématome rétroplacentaire. Il n'a également pas été retrouvé de différence concernant le taux de mortalité périnatale (RR 1,11, IC 95 % 0,49–2,50), ni sur le risque d'accouchement prématuré (RR 1,12, IC 95 % 0,87–1,44), ni de PAG (RR 1,06, IC 95 % 0,88–1,28). Il s'agit du seul essai permettant d'extrapoler les résultats en population française chez la femme nullipare.

Plusieurs autres essais ayant étudié l'aspirine sur la population des femmes nullipares [42,43] ne retrouvent pas non plus d'effet significatif de l'aspirine sur le risque de décès périnatal, d'accouchement prématuré avant 34SA, de PAG ou de bébé de poids de naissance $< 2500 \text{ g}$ sur le risque d'hémorragie du postpartum ($> 500 \text{ cm}^3$) ni d'hématome rétroplacentaire. Les essais cités n'ont pas la puissance pour montrer un sur-risque de complications maternelles rares, mais une exposition large à l'aspirine pourrait être associée à certains risques de complications maternelles.

6.1.3. Dans une population à risque, l'aspirine à faible dose permet-elle de prévenir ou réduire la morbidité maternelle ou périnatale ?

Recommandation 3.1.3

En cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire, il est recommandé de prescrire de l'aspirine à faible dose pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE**

En cas de diabète préexistant, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt de l'aspirine pendant la grossesse pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

En cas de grossesse multiple, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt de l'aspirine pendant la grossesse pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

En cas d'HTA chronique, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt de l'aspirine pendant la grossesse pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

En cas de pathologie rénale chronique, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt de l'aspirine pendant la grossesse pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 93 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

Les données de la littérature suggèrent que chez les femmes à risque de pré-éclampsie l'aspirine à faible dose serait associée à

une diminution de la morbidité maternelle et périnatale. Ces données sont issues de nombreuses méta-analyses d'essais randomisés ayant étudié l'effet de l'aspirine au cours de la grossesse pour la prévention primaire de la pré-éclampsie et des complications vasculaires placentaires.

La méta-analyse d'Askie *et al.* inclut des essais randomisés comparant l'utilisation d'agent antiagrégant plaquettaire *versus* placebo (ou absence d'anti-agrégant plaquettaire), et basée sur 32 217 femmes à risque augmenté de pré-éclampsie et avec données individuelles disponibles. Elle retrouve un bénéfice des antiagrégants plaquetitaires sur le risque de pré-éclampsie (RR 0,9, IC 95 % 0,84–0,97), le risque d'accouchement avant 34 semaines d'aménorrhée (RR 0,9, IC 95 % 0,83–0,98) et sur le risque de morbidité maternelle ou périnatale (critère composite regroupant pré-éclampsie, accouchement avant 34 SA, mort périnatale et enfant petit pour l'âge gestationnel : RR 0,9, IC 95 % 0,85–0,96), sans augmentation du risque d'hémorragie du postpartum (RR 1,06, IC 95 % 1,00–1,13), d'hématome rétroplacentaire (RR 1,13, IC 95 % 0,87–1,48) ou de saignement au cours de la grossesse (RR 1,02 IC 95 % 0,90–1,15) [44].

La méta-analyse de Roberge *et al.* incluant des essais randomisés comparant l'utilisation d'aspirine (\pm dipyridamole) *versus* placebo (ou absence de traitement) avait comme critère de jugement principal la survenue d'une pré-éclampsie avant 37 SA [45]. Sur 18 907 patientes, il est retrouvé une diminution du risque de pré-éclampsie avant 37 SA (RR 0,62, IC 95 % 0,45–0,87), mais pas du risque de pré-éclampsie à terme (RR 0,9, IC 95 % 0,7–1,21). L'effet sur le risque de pré-éclampsie avant 37 SA était d'autant plus marqué que le traitement par aspirine était initié avant 16 SA et à une dose d'au moins 100 mg par jour (6 essais, 2 259 patientes, RR 0,33, IC 95 % 0,19–0,57).

Les populations incluses dans ces essais sont très hétérogènes, notamment concernant le risque de pré-éclampsie identifié, de conditions socioéconomiques et l'incidence de la pré-éclampsie. Les femmes incluses dans ces essais sont essentiellement considérées à risque augmenté de pré-éclampsie selon des facteurs de risque clinique, à partir de facteurs de risque majeurs ou modérés de pré-éclampsie, tels que décrits dans les recommandations ACOG ou ISSHP [17]. L'identification des femmes à risque de pré-éclampsie selon ces critères pourraient exposer jusqu'à 30 % des femmes enceintes à une prise d'aspirine au cours de leur grossesse. (cf. Q2 Facteurs de risque de pré-éclampsie).

L'incidence de la pré-éclampsie dans les pays industrialisés et notamment en France est relativement faible (2–3 %). Une exposition aussi large à l'aspirine au cours de la grossesse n'a pas été étudiée et exposerait de nombreuses femmes enceintes à une prescription inutile. Cela aurait également des conséquences sur une grossesse suivante car il serait impossible d'évaluer si l'absence de survenue de pré-éclampsie à la grossesse précédente serait liée à la prescription du traitement préventif par aspirine.

Récemment, l'essai multicentrique de Lin *et al.* a évalué l'effet de l'aspirine 100 mg prescrite avant 20 SA dans une population de 898 femmes enceintes chinoises (sur un objectif de 1000 patientes), à haut risque de pré-éclampsie selon les facteurs de risque maternels (HTA chronique, antécédent de pré-éclampsie, diabète préexistant, ou au moins 2 facteurs de risque modérés incluant la nulliparité, l'IMC >28 kg/m², l'âge maternel > 3 ans, ou une histoire familiale de pré-éclampsie). Cet essai ne retrouve pas de diminution de risque de pré-éclampsie (16,8 % dans le groupe aspirine *vs* 17,1 % dans le groupe placebo, RR 0,986, IC 95 % 0,74–1,32) ni des autres critères de morbidité maternelle ou néonatale. Parmi les patientes incluses, 49,1 % présentaient une HTA chronique, 33,2 % un antécédent de pré-éclampsie (sans information sur

cet antécédent), 24,3 % un diabète préexistant et l'IMC prégestationnel moyen était de 25,5 kg/m². Trente-quatre pour cent des patientes ont été incluses après 16 SA [46].

Ces données de la littérature suggèrent donc un effet bénéfique de l'aspirine sur le risque de complications vasculaires placentaires et notamment sur le risque de pré-éclampsie avant 37 SA, mais l'hétérogénéité des populations incluses ne permet pas d'identifier précisément les femmes pour lesquelles la prescription d'aspirine semble intéressante. Il est ainsi nécessaire d'étudier spécifiquement le bénéfice éventuel du traitement par aspirine en fonction des facteurs de risque pris individuellement afin de cibler les populations pour lesquelles le traitement préventif par aspirine semble bénéfique.

6.1.3.1. En fonction des facteurs de risque pris individuellement :

– en cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire au cours d'une grossesse précédente, de nombreuses données ont démontré l'efficacité de l'aspirine à faible dose en prévention secondaire.

Les données les plus récentes et les plus pertinentes dont nous disposons, sont issues de la méta-analyse d'Askie *et al.* sur données individuelles visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité des antiplaquetitaires, comme l'aspirine et le dipyridamole, administrés aux femmes à risque de pré-éclampsie, avec analyses en sous-groupe en fonction des risques identifiés. L'analyse portant sur 6 107 femmes avec antécédent de pathologie hypertensive de la grossesse (hypertension artérielle gravidique, pré-éclampsie ou éclampsie) retrouve une diminution significative du risque de pré-éclampsie (RR 0,86, IC 95 % 0,77–0,97) [44]. Cette étude retrouve également une diminution significative du risque d'accouchement avant 34 semaines d'aménorrhée (RR 0,74, IC95 % 0,58–0,95), sans augmentation du risque d'hémorragie de la délivrance ni d'hématome rétroplacentaire [47].

L'essai CLASP avait pour objectif d'étudier l'effet de l'aspirine 60 mg *versus* placebo chez les femmes à risque de pré-éclampsie ou RCIU (retard de croissance intra-utérin). Parmi les 9 364 patientes incluses, 6 137 patientes présentaient un antécédent de pré-éclampsie ou de RCIU. Dans cette population, les auteurs rapportent une diminution non significative du risque de mort périnatale (RR 0,87, IC95 % 0,61–1,23), de pré-éclampsie (RR 0,87, IC95 % 0,71–1,06), d'accouchement avant 34 SA (RR 0,85, IC95 % 0,72–1,02) [48].

L'essai français EPREDA a étudié l'effet de l'aspirine 150 mg *versus* placebo sur le risque de retard de croissance intra-utérin chez des femmes ayant au moins un antécédent vasculaire placentaire tel que RCIU vasculaire, mort fœtale *in utero* d'origine vasculaire ou hématome rétroplacentaire. Sur 323 patientes incluses, il est retrouvé une diminution significative du risque de RCIU (13 % *vs* 26 %, $p < 0,02$), et une diminution non significative du risque de MFIU (mort fœtale *in utero*) et HRP (hématome rétroplacentaire) [49].

– en cas de diabète préexistant : les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de l'aspirine en prévention de la morbidité maternelle et périnatale.

La méta-analyse sur données individuelles d'Askie *et al.* a identifié 905 femmes avec diabète préexistant à la grossesse ayant été incluses dans un essai comparant un antiagrégant plaquettaire *vs* placebo au cours de la grossesse. Il a été retrouvé une diminution non significative du risque de pré-éclampsie dans cette population (RR 0,76, IC 95 % 0,56–1,04) [44]. La méta-analyse de Zen *et al.* étudiant l'effet de l'aspirine pour prévenir le risque de pré-éclampsie chez les femmes ayant un diabète préexistant a ajouté les patientes diabétiques issues de l'essai ASPRE et retrouve également une diminution non significative du risque de pré-éclampsie (930 patientes, données individuelles disponibles, RR 0,58 ; IC 95 % 0,20–1,71) [50].

L'analyse secondaire de l'essai de Caritis *et al.* ayant inclus 191 femmes enceintes avec un antécédent de diabète préexistant ne retrouve pas de différence de risque de pré-éclampsie entre les groupes traités par aspirine 60 mg ou placebo [51].

– **en cas de grossesse multiple** : la méta-analyse de Bergeron *et al.* étudiant l'effet de l'aspirine pour prévenir le risque de pré-éclampsie et de RCIU en cas de grossesse multiple a inclus 898 femmes issues d'analyses en sous-groupe d'essais randomisés. Il est retrouvé une diminution significative du risque de pré-éclampsie en cas de grossesse multiple (RR 0,67 ; IC 95 % 0,48–0,94), sans diminution du risque de PAG (RR 1,09 ; IC 95 % 0,80–1,47) ni de bébé de poids inférieur à 2500 g (RR 1,10, IC 95 % 0,89, 1,35), ni d'accouchement prématuré (RR 1,11, IC 95 % 0,83, 1,49) [52].

La méta-analyse avec données individuelles d'Askie *et al.* ne retrouve pas de diminution significative du risque de pré-éclampsie chez les femmes enceintes de grossesse multiple traitées par antiagrégant plaquettaire [44].

– **en cas d'HTA chronique** : La méta-analyse avec données individuelles d'Askie *et al.* ne retrouve pas de diminution significative du risque de pré-éclampsie chez les femmes hypertendues chroniques traitées par antiagrégant plaquettaire au cours de la grossesse (RR 0,97, IC 95 % 0,84–1,12), ni sur le risque de prématurité avant 34 SA (RR 0,76, IC 95 % 0,43–1,36), mais cette méta-analyse inclut trois essais ayant utilisé un autre antiagrégant que de l'aspirine [44].

L'essai ECPA ayant inclus 473 femmes enceintes avec HTA chronique et ayant été traitées par aspirine 60 mg vs placebo ne retrouve pas de diminution du risque de pré-éclampsie (RR 1,43, IC95 % 0,70–2,99), de décès périnatal (RR 1,2, IC 95 % 0,63–2,65) ni de PAG (RR 0,97, IC 95 % 0,51–1,79) [53].

– **en cas de pathologie rénale chronique**, les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de l'aspirine en prévention de la morbidité maternelle et périnatale.

La méta-analyse avec données individuelles d'Askie *et al.* sur 550 femmes avec néphropathie retrouve une diminution non significative du risque de pré-éclampsie chez les femmes traitées par antiagrégant plaquettaire au cours de la grossesse (RR 0,63, IC 95 % 0,38–1,06) [44].

Un traitement préventif par aspirine à faible dose semble diminuer le risque de complications vasculaires placentaires chez les femmes à risque élevé de pré-éclampsie. Parmi ces femmes « à risque élevé » de pré-éclampsie, il est difficile d'identifier le ou les sous-groupes de femmes pouvant bénéficier de ce traitement sans exposer de nombreuses femmes à un traitement non nécessaire. Le seul sous-groupe pour lequel le traitement par aspirine a retrouvé un bénéfice significatif correspond aux femmes ayant un antécédent de pathologie vasculaire placentaire lors d'une précédente grossesse. Il est nécessaire d'avoir des données supplémentaires concernant les sous-groupes de femmes (HTA chronique, diabète préexistant à la grossesse, néphropathie) pour déterminer si l'aspirine permet de réduire la morbidité périnatale dans ces populations.

6.1.3.2. En cas d'association de plusieurs facteurs de risque. Aucune donnée dans la littérature n'est disponible pour les patientes cumulant plusieurs facteurs de risque de pré-éclampsie, en particulier pas d'analyse en sous-groupe dans les principales méta-analyses sus-citées. Ainsi, selon le groupe de travail, en l'absence de données sur la combinaison de facteurs de risque de pré-éclampsie, les données de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation concernant l'intérêt de l'aspirine pendant la grossesse afin de prévenir la morbidité maternelle et périnatale.

6.1.4. Dans une population à risque, l'aspirine à une dose de 100 à 160 mg permet-elle de prévenir la survenue d'une pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires en comparaison à l'aspirine à une dose de 75 à 80 mg ?

Recommandation 3.1.4

En cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire, il est recommandé de prescrire de l'aspirine à une dose de 100 à 160 mg pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 96 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

L'acide acétylsalicylique (aspirine) est un agent antiagrégant. L'aspirine inhibe la production de thromboxane A₂, puissant activateur plaquettaire, à partir de l'acide arachidonique, en bloquant la cyclo-oxygénase plaquettaire. Cet effet est covalent et dose-dépendant. Une prise quotidienne d'aspirine à faible dose (<300 mg) est source d'un déséquilibre rapide (en moins de 30 minutes) de la balance thromboxane A₂/prostacycline (PGI₂) en faveur du PGI₂, avec un effet prolongé sur l'agrégation plaquettaire (7 à 10 jours). De nombreux auteurs ont montré chez la femme enceinte que l'aspirine à faible dose réduisait la production de thromboxane A₂ dans plus de 90 à 95 % des cas [54,55].

L'aspirine traverse la barrière placentaire. L'effet chez le fœtus de la prise par la mère de faibles doses d'aspirine (100 mg/j) a été étudié et il existe un effet hématologique fœtal avec un effondrement du thromboxane A₂ plaquettaire dans le sang de cordon à la naissance [56]. La potentielle tératogénicité liée à l'aspirine concerne uniquement les patientes ayant été exposées à des doses anti-inflammatoires d'au moins 650 mg/j [57].

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) et la *Society for Maternal-Fetal Medicine* (SMFM) recommandent la prescription d'aspirine à faible dose pour toute femme enceinte entre 12 semaines d'aménorrhée (SA) et 28 SA (idéalement avant 16 SA) identifiée à risque élevé de pré-éclampsie selon ses antécédents cliniques. La dose recommandée est de 81 mg par jour car il s'agit de la seule forme orale disponible à faible dose aux États-Unis [17].

Le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) recommande la prescription d'aspirine 75–150 mg à partir de 12 SA pour toute femme enceinte présentant un facteur de risque majeur ou au moins deux facteurs de risque modérés de pré-éclampsie [58].

Il n'existe pas d'essai évaluant l'effet de l'aspirine en fonction de la dose administrée afin de prévenir les complications maternelles ou périnatales dans la population des femmes enceintes ayant un antécédent de pathologie vasculaire. Les analyses en fonction de la dose d'aspirine sont issues de méta-analyses d'essais randomisés ayant étudié l'effet de l'aspirine chez les femmes enceintes. Les populations incluses dans ces essais sont très hétérogènes, notamment concernant le risque de pré-éclampsie identifié, de conditions socioéconomiques et l'incidence de la pré-éclampsie. Pour étudier l'effet de l'aspirine en fonction de la dose utilisée, il est ainsi nécessaire d'extrapoler les résultats des essais réalisés dans cette population dite « à risque élevé de pré-éclampsie », selon les définitions de niveau de risque définis par l'ACOG, car il n'y a pas de données disponibles concernant les facteurs de risque pris isolément. De plus, il n'y a actuellement pas de comparaison directe de la dose d'aspirine, mais des données indirectes issues de

méta-analyse avec analyses en sous-groupe (et comparaison de valeur absolue de risques relatifs indirect).

6.1.4.1. Concernant le risque de pré-éclampsie et de petit poids pour l'âge gestationnel. La méta-analyse de Duley *et al.* (Cochrane 2019), incluant des essais randomisés comparant l'utilisation d'agent antiplaquettaire *versus* placebo (ou absence d'antiagrégant plaquettaire), a évalué lors d'une analyse en sous-groupe l'efficacité de l'aspirine seule en fonction de la dose utilisée chez la femme enceinte, quel que soit le niveau de risque dans la population. Cette analyse en sous-groupe incluant uniquement les essais avec données individuelles disponibles retrouve un bénéfice de l'aspirine à partir de la dose de 75 mg et plus sur le risque de pré-éclampsie (16 essais, 9 107 patientes, RR 0,78, IC 95 % 0,66–0,92) alors que la diminution du risque de pré-éclampsie n'est pas significative en cas de dose inférieure à 75 mg (11 essais, 22 618 patientes, RR 0,92, IC 95 % 0,85–1,0) [59].

La méta-analyse d'Henderson *et al.* (US Preventive Services Task Force 2021), basée sur 16 essais randomisés comparant l'aspirine seule *versus* placebo (dont l'essai APSRE) et incluant 26 952 patientes, a évalué en analyse secondaire l'effet de l'aspirine en fonction de la dose administrée (seuil de 75 mg ou seuil de 100 mg) dans la population des femmes à risque élevé de pré-éclampsie. Cette méta-analyse retrouve notamment une diminution significative du risque de pré-éclampsie, de PAG et d'accouchement prématuré en cas de dose supérieure à 75 mg (RR 0,72, IC 95 % 0,56–0,93 en cas de dose supérieure à 75 mg ; RR 0,89, IC 95 % 0,74–1,07 en cas de dose inférieure à 75 mg) [60].

6.1.4.2. Concernant le risque de pré-éclampsie avant 37 semaines d'aménorrhée. La méta-analyse de Van Doorn *et al.* a inclus 23 essais randomisés impliquant 32 370 patientes concernant l'efficacité de l'aspirine *versus* placebo chez la femme enceinte à risque élevé de pré-éclampsie selon les facteurs de risque définis par l'ACOG. Cette étude retrouve une diminution significative du risque de pré-éclampsie avant 37 semaines d'aménorrhée lorsque l'aspirine est utilisée à une dose de plus de 81 mg (RR 0,46, IC 95 % 0,28–0,73) alors qu'il n'est pas retrouvé de bénéfice à une dose de 81 mg ou moins (RR 0,78, IC 95 % 0,58–1,05) [61].

La méta-analyse de Roberge *et al.* incluant 45 essais randomisés comparant la prise d'aspirine (\pm dypyridamole) *versus* placebo ou absence de traitement, retrouve également une diminution significative du risque de pré-éclampsie avant 37 SA en cas de dose d'aspirine d'au moins 100 mg dans la population à risque élevé de pré-éclampsie lorsque le traitement est initié avant 16 SA (5 858 patientes, RR 0,33, IC 95 % 0,19–0,57), alors qu'il n'est pas retrouvé d'effet significatif à une dose de moins de 100 mg (RR 0,59, IC 95 % 0,29–1,19) [62].

6.1.4.3. Concernant le risque de mortalité périnatale. La méta-analyse de Turner *et al.* a inclus 40 essais randomisés impliquant 34 807 femmes enceintes évaluant l'effet de l'aspirine *versus* placebo, au cours de la grossesse afin de prévenir les complications périnatales, notamment la mortalité périnatale, indépendamment des effets sur la pré-éclampsie et le RCIU, quelle que soit l'indication de l'aspirine. En analyse en sous-groupe, le risque décès périnatal n'est diminué qu'à partir d'une dose d'aspirine d'au moins 100 mg par jour (11 essais, 6 649 patientes, RR 0,66, IC 95 % 0,44–0,99) alors que cet effet n'est pas significatif pour une dose inférieure à 100 mg (15 essais, 26 668 patientes, RR 0,90, IC 95 % 0,78–1,04) [63].

6.1.4.4. Concernant le risque d'hématome rétroplacentaire et d'hémorragie du postpartum. Les données des méta-analyses d'Henderson *et al.* et de Turner *et al.* ne retrouvent pas

d'augmentation du risque d'hématome rétroplacentaire ni d'hémorragie du postpartum en cas de dose d'aspirine quotidienne supérieure à 75 mg ni en cas de dose quotidienne supérieure ou égale à 100 mg, sans comparaison directe entre les différentes doses [60,63].

Les données de la littérature suggèrent de manière indirecte un bénéfice supplémentaire sur la mortalité périnatale et sur la pré-éclampsie avant 37 semaines d'aménorrhée lorsqu'une dose d'aspirine de 100 à 160 mg est utilisée chez la femme enceinte, sans augmentation de la morbidité maternelle.

6.1.5. Dans une population à risque, l'aspirine administrée avant 20 semaines d'aménorrhée permet-elle de prévenir la survenue d'une pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires en comparaison à l'aspirine administrée à partir de 20 semaines d'aménorrhée ?

Recommandation 3.1.5

En cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire, il est recommandé de prescrire de l'aspirine idéalement avant 16 semaines d'aménorrhée, et au plus tard avant 20 semaines d'aménorrhée pour prévenir la morbidité maternelle ou périnatale, notamment pour réduire la mortalité périnatale.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Après 20 semaines d'aménorrhée : il est recommandé de ne pas initier l'aspirine si l'aspirine n'a pas déjà été débutée.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 91 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

Il n'existe pas d'essai étudiant l'effet de l'aspirine en fonction de l'âge gestationnel d'initiation du traitement afin de prévenir les complications maternelles et périnatales dans la population des femmes enceintes ayant un antécédent de pathologie vasculaire. Les analyses en fonction de l'âge gestationnel d'initiation de l'aspirine sont issues de méta-analyses d'essais randomisés ayant étudié l'effet de l'aspirine chez les femmes enceintes. Les populations incluses dans ces essais sont très hétérogènes, notamment concernant le risque de pré-éclampsie identifié, de conditions socioéconomiques et l'incidence de la pré-éclampsie. Pour étudier l'effet de l'aspirine en fonction de sa date d'initiation au cours de la grossesse, il est ainsi nécessaire d'extrapoler les résultats des essais réalisés dans cette population dite « à risque élevé de pré-éclampsie », selon les définitions du niveau de risque de l'ACOG car il n'y a pas de données disponibles concernant les facteurs de risque pris isolément.

De plus, il n'y a actuellement pas de comparaison directe d'efficacité de l'aspirine en fonction de l'âge gestationnel d'initiation du traitement, mais uniquement des données indirectes issues de méta-analyse avec analyses en sous-groupe (et comparaison indirecte de valeur absolue de risques relatifs).

6.1.5.1. Concernant le risque de mortalité périnatale. La méta-analyse de Turner *et al.* a inclus 40 essais randomisés concernant l'effet de l'aspirine *versus* placebo au cours de la grossesse afin de prévenir les complications périnatales, notamment la mortalité périnatale, indépendamment des effets sur la pré-éclampsie et le RCIU, quelle que soit l'indication de l'aspirine, avec analyse en sous-groupe en fonction de l'âge gestationnel d'initiation du traitement. Cette méta-analyse retrouve qu'en comparaison à un

placebo ou à l'absence de traitement, la réduction du risque de décès périnatal n'est significative que lorsque l'aspirine est initiée avant 16 semaines d'aménorrhée (SA) (5 essais, 2 968 patientes, RR 0,47, IC 95 % 0,25–0,88), alors qu'il n'est pas retrouvé d'effet significatif lorsque le traitement est débuté après 16 SA (21 essais, 30 349 patientes, RR 0,90, IC 95 % 0,78–1,04) [63].

La méta-analyse de Roberge *et al.* ayant inclus 42 essais randomisés comparant la prise d'aspirine (\pm dypyridamole) *versus* placebo ou absence de traitement, retrouve également une diminution significative du risque de décès périnatal lorsque l'aspirine est initiée avant 16 SA (12 essais, 1 308 patientes, RR 0,41, IC 95 % 0,41–0,93) sans effet significatif si le traitement est initié après 16 SA (20 essais, 9 557 patientes, RR 0,93, IC 95 % 0,73–1,19) [64].

La méta-analyse de Duley *et al.* (Cochrane 2019), incluant des essais randomisés comparant l'utilisation d'agent antiplaquettaire *versus* placebo (ou absence d'antiagrégant plaquettaire), a évalué lors d'une analyse en sous-groupe l'efficacité de l'aspirine seule en fonction de l'âge gestationnel d'initiation chez la femme enceinte (seuil 20 SA), quel que soit le niveau de risque dans la population ou l'indication de l'aspirine. Cette analyse en sous-groupe retrouve une réduction de la mortalité périnatale lorsque le traitement est débuté avant 20 SA (11 essais sans données individuelles disponibles, 2 657 naissances, RR 0,62, IC 95 % 0,44–0,88) alors qu'il n'est pas retrouvé d'effet de l'aspirine sur la mortalité périnatale lorsque le traitement est débuté après 20 SA (26 essais avec données individuelles disponibles, 13 173 naissances, RR 0,93, IC 95 % 0,76–1,15) [44,59].

6.1.5.2. Concernant le risque de pré-éclampsie, et fœtus petit pour l'âge gestationnel. La méta-analyse d'Henderson *et al.* (US Preventive Services Task Force 2021) basée sur 16 essais randomisés comparant l'aspirine seule *versus* placebo (dont l'essai APSRE) et incluant 26 952 patientes, a évalué en analyse secondaire l'effet de l'aspirine en fonction de sa date d'initiation (seuil de 16 SA ou seuil de 20 SA) dans la population des femmes à risque élevé de pré-éclampsie. Cette méta-analyse retrouve notamment, en comparaison à un placebo, une diminution significative du risque de pré-éclampsie (RR 0,68, IC 95 % 0,53–0,89) et de PAG (RR 0,59, IC 95 % 0,41–0,86) lorsque l'aspirine est initiée avant 16 SA, et également lorsque le traitement est débuté avant 20 SA (RR 0,79, IC 95 % 0,68–0,91 et RR 0,74, IC 95 % 0,59–0,93 respectivement). Il n'y a plus de différence sur le risque de pré-éclampsie ni de PAG lorsque l'aspirine est initiée après 20 SA [60].

La méta-analyse avec données individuelles de Duley *et al.* (Cochrane 2019) retrouve également une diminution du risque de pré-éclampsie lorsque le traitement antiagrégant est débuté avant 20 SA (27 essais avec données individuelles disponibles, 18 950 patientes, RR 0,86, IC 95 % 0,78–0,95), et ne retrouve pas de bénéfice du traitement sur le risque de pré-éclampsie lorsque le traitement est initié après 20 SA (26 essais, 13 173 patientes, RR 0,93, IC 95 % 0,84–1,04) [44,59].

6.1.5.3. Concernant le risque de pré-éclampsie avant 37 semaines d'aménorrhée. La méta-analyse de Roberge *et al.* incluant 45 essais randomisés comparant la prise d'aspirine (\pm dypyridamole) *versus* placebo ou absence de traitement, retrouve également une diminution significative du risque de pré-éclampsie avant 37 SA (critère de jugement principal de la méta-analyse) dans la population à risque élevé de pré-éclampsie lorsque le traitement est initié avant 16 SA (13 essais, 5 858 patientes, RR 0,45, IC 95 % 0,26–0,79) alors qu'il n'est pas retrouvé d'effet significatif lorsque le traitement est débuté après 16 SA (4 essais, 8 810 patientes, RR 0,98, IC 95 % 0,80–1,19) [45].

6.1.5.4. Concernant le risque d'hématome rétroplacentaire et d'hémorragie du postpartum. Les données des méta-analyses d'Henderson *et al.*, de Roberge *et al.* et de Turner *et al.* ne retrouvent pas d'augmentation du risque d'hématome rétroplacentaire ni d'hémorragie du postpartum quel que soit le terme d'initiation de l'aspirine (analyses en sous-groupe sans comparaison directe) [60,63,64].

En conclusion, le bénéfice de l'aspirine pour réduire le risque de pré-éclampsie et de PAG est retrouvé lorsqu'elle est initiée avant 20 SA mais surtout avant 16 SA et n'est plus observé lorsque le traitement est initié au-delà de 20 SA. Les analyses indirectes suggèrent que la réduction de la mortalité périnatale et de la pré-éclampsie avant 37 SA est observée uniquement lorsque l'aspirine est initiée avant 16 SA.

6.1.6. Dans une population à risque, l'aspirine débutée en préconceptionnel permet-elle de prévenir la survenue d'une pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires en comparaison à l'aspirine administrée en postconceptionnel ?

Recommandation 3.1.6

En cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire, il est recommandé de ne pas prescrire un traitement par aspirine en préconceptionnel mais de l'initier pendant la grossesse avant 16 semaines d'aménorrhée pour prévenir le risque de pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 96 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

Il n'existe aucune donnée comparative évaluant l'intérêt d'une initiation préconceptionnelle de l'aspirine en comparaison à l'initiation de traitement en cours de grossesse pour réduire le risque de pré-éclampsie dans cette population à risque.

La méta-analyse de Groeneveld *et al.* a inclus des essais randomisés évaluant l'utilisation de l'aspirine débutée en préconceptionnel sur les complications hypertensives de la grossesse *versus* placebo, dans la population de patientes en parcours de fécondation *in vitro* (FIV), avec des données individuelles disponibles pour 268 grossesses après FIV, dont 187 grossesses uniques. Il n'a pas été retrouvé de différence concernant le risque de pathologies hypertensives (RR 0,62, IC 95 % 0,22–1,7) ni d'accouchement prématuré (RR 0,52, IC 95 % 0,16–1,7) entre l'aspirine et le placebo [65].

L'essai de Schisterman *et al.* a évalué l'intérêt de l'aspirine 80 mg *vs* placebo, débutée en préconceptionnel, chez 1228 femmes avec un désir de grossesse et un antécédent d'une perte fœtale, sur le taux de naissances vivantes et sur la survenue de complications obstétricales pour les grossesses évolutives. Parmi 595 naissances vivantes, il n'a pas été retrouvé de différence concernant le risque de pré-éclampsie (RR 1,08, IC 95 % 0,67–1,76) ni sur le risque d'accouchement prématuré (RR 0,72, IC 95 % 0,42–1,23) [66].

En raison de l'absence de supériorité démontrée d'une utilisation de l'aspirine en préconceptionnel comparée à une utilisation en début de grossesse, d'une part, et de l'absence démontrée d'effets tératogènes de l'aspirine d'autre part, le groupe de travail a choisi de recommander de ne pas préconiser la prescription d'aspirine en préconceptionnel pour réduire le risque de pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires.

6.1.7. Dans une population à risque, l'aspirine poursuivie jusqu'à l'accouchement permet-elle de diminuer la morbidité maternelle ou néonatale en comparaison à un arrêt à 36 semaines d'aménorrhée ?

Recommandation 3.1.7

En cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire, il est recommandé de ne pas poursuivre l'aspirine jusqu'à l'accouchement pour réduire la morbidité maternelle ou périnatale, et ainsi de l'arrêter à partir de 36 semaines d'aménorrhée.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 8 ; 91 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

Il n'existe aucune donnée comparative évaluant l'âge gestationnel optimal d'arrêt de l'aspirine. Les protocoles des essais randomisés utilisant l'aspirine au cours de la grossesse sont très variables avec des arrêts du traitement à 36 ou 37 semaines d'aménorrhée (dans un but d'éviter le maintien d'un traitement antiagrégant plaquettaire au moment de l'accouchement) *versus* un maintien du traitement jusqu'à l'accouchement. Aucune donnée comparative n'est en effet disponible pour évaluer le risque de pré-éclampsie après arrêt systématique du traitement par aspirine à 36 semaines d'aménorrhée en comparaison avec une poursuite du traitement jusqu'à l'accouchement, ni sur l'arrêt de l'aspirine en cas de pré-éclampsie avérée par rapport à une poursuite du traitement jusqu'à l'accouchement.

La méta-analyse de Duley *et al.* a inclus des essais randomisés comparant l'utilisation d'agent antiplaquettaire *versus* placebo (ou absence d'antiagrégant plaquettaire) afin de prévenir la morbidité maternelle et périnatale. En analyse secondaire concernant la morbidité maternelle, les auteurs ont étudié le risque d'hématome rétroplacentaire et d'hémorragie du postpartum. Il n'est pas retrouvé de différence, entre les femmes n'ayant pas reçu d'aspirine au cours de la grossesse en comparaison et celles ayant reçu de l'aspirine, concernant le risque d'hématome rétroplacentaire (24 essais, 30 257 patientes, RR = 1,22, IC 95 % 0,95-1,56), ni sur le risque d'hémorragie du post-partum (16 essais, 23 396 patientes, RR= 1,06, IC95 %1,0-1,13), mais sans information sur le moment d'arrêt de l'aspirine. Les essais étaient inclus quelles que soient les dates d'initiation ou d'arrêt du traitement par aspirine, avec des protocoles très variables [59].

Cependant, une récente étude suédoise sur registre national portant sur 313 624 grossesses retrouve un risque augmenté d'hémorragie du post-partum parmi les 4 088 femmes ayant utilisé de l'aspirine au cours de leur grossesse, en comparaison aux femmes n'ayant jamais pris d'aspirine au cours de la grossesse (10,2 % *versus* 7,8 %, OR 1,23, IC 95 % 1,08-1,39) sans information sur l'indication du traitement, ni sur le moment d'initiation ou d'arrêt du traitement, ni sur le dosage utilisé, ni sur la durée de traitement [39].

Les recommandations de la SFAR précisent que la prise isolée d'aspirine (en l'absence de traitement anticoagulant associé) n'est pas une contre-indication à l'analgésie locorégionale rachidienne [67]. Le risque d'hématome péri-médullaire lié à l'aspirine semble très faible : il n'est rapporté que de manière anecdotique, après de nombreuses années de pratique chez un très grand nombre d'opérés bénéficiant d'une anesthésie rachidienne [68]. Aucun hématome rachidien attribué à l'aspirine n'est rapporté dans les grandes études qui ont évalué ce risque, en orthopédie et en obstétrique. Les cas rapportés surviennent chez des patients associant plusieurs facteurs de risque, et en particulier des injections d'HPBM (héparine de bas poids moléculaire) rappro-

chées de la ponction rachidienne ou de l'ablation de cathéter [68,69].

L'aspirine traverse la barrière placentaire. L'effet chez le fœtus de la prise par la mère de faibles doses d'aspirine (100 mg/j) a été étudié et il existe un effet hématologique fœtal un effondrement du thromboxane A2 plaquettaire dans le sang de cordon à la naissance [56]. L'effet antiagrégant de l'aspirine persiste chez l'adulte pendant 7 à 10 jours et les conséquences de l'effet hématologique fœtal est inconnu.

Le risque de complication lié au maintien du traitement par aspirine semble très faible, mais les effets d'une exposition large à ce traitement au moment de l'accouchement n'ont pas été étudiés, et en l'absence de bénéfice prouvé à un maintien du traitement jusqu'à l'accouchement, le groupe d'experts propose un arrêt du traitement par aspirine à 36 semaines d'aménorrhée.

6.1.8. Dans une population à risque, l'aspirine administrée le soir permet-elle de diminuer la morbidité maternelle ou périnatale par rapport à une prise le matin ?

Recommandation 3.1.8

En cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire, il est recommandé de prescrire l'aspirine le soir ou au coucher plutôt qu'à un autre moment de la journée.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 91 % en accord au 2nd tour)

Argumentaire :

L'efficacité de l'aspirine semble être soumise à un effet chronobiologique lorsqu'elle est prescrite en dehors de la grossesse ou chez la femme enceinte.

En effet, un essai randomisé espagnol a permis de montrer un bénéfice sur la régulation de la pression artérielle diurne et une réduction de la prévalence de la pré-éclampsie lorsque la prise d'aspirine s'effectuait le soir ou au coucher par rapport au matin [70]. Cet essai de chronothérapie randomisé, en double aveugle, aspirine 100 mg *versus* placebo, sur 350 femmes à haut risque de pré-éclampsie selon les antécédents obstétricaux ou pathologies chroniques, a retrouvé que les femmes prenant de l'aspirine à faible dose par rapport au placebo, présentaient un risque significativement plus faible de pré-éclampsie (6,3 % vs 12,6 %, $p = 0,04$) et d'un critère composite de morbidité materno-fœtale incluant pré-éclampsie, naissance prématurée, RCIU et MFIU (RR 0,35 ; IC 95 % 0,22-0,56). En analyse secondaire en fonction de l'heure de prise d'aspirine, l'aspirine n'avait pas d'effet si elle était prise le matin (incidence de la pré-éclampsie de 15,5 %, pas de différence concernant le critère composite de morbidité). À l'inverse, la survenue du critère composite de morbidité sévère était significativement plus faible chez les femmes prenant de l'aspirine à faible dose le soir ou au coucher, par rapport au matin ou à l'absence de traitement (RR 0,19 ; IC 95 % 0,10-0,39) [70].

Cette même équipe a réalisé un deuxième essai randomisé incluant 341 patientes dont l'objectif était d'étudier l'effet anti-hypertenseur de l'aspirine à faible dose comparée au placebo à trois moments dans la journée (réveil [groupe 1], après-midi (groupe 2) et au coucher [groupe 3]). L'effet anti-hypertenseur de l'aspirine était mesuré par holter tensionnel pendant 48 heures tous les mois jusqu'à la naissance. Le critère de jugement principal reposait sur la dernière mesure avant l'accouchement. Dans les groupes 1 et 2, il n'y avait pas de différence significative concernant la pression artérielle systolique et diastolique entre les femmes ayant pris de l'aspirine ou le placebo. En revanche dans le groupe 3 (les femmes ayant pris le produit d'étude le soir ou au coucher), les

femmes ayant reçu de l'aspirine avaient une diminution significative de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique respectivement de 9 et 6 mmHg par rapport au placebo [71].

Ces deux publications sont certes issues de la même équipe mais vont dans le même sens à partir d'essais randomisés ayant spécifiquement étudié l'effet chronobiologique de l'aspirine et retrouvent un effet bénéfique lorsque l'aspirine est prise le soir. Aucune autre équipe à notre connaissance n'a retrouvé l'effet chronobiologique de l'aspirine au cours de la grossesse.

Par ailleurs, Bonten *et al.* ont évalué l'activation plaquettaire en rapport avec le rythme circadien, dans un essai randomisé qui a permis de montrer une réduction significative de l'activité COX-1 dépendante le matin au réveil après une prise d'aspirine à faible dose le soir ou au coucher. La prise d'aspirine ne modifie pas la réactivité plaquettaire COX-1-indépendante [72]. Ainsi, l'exploration biologique semble corroborer les constatations cliniques initialement notées en faveur d'une prise tardive, le soir ou au coucher, de l'aspirine à faible dose.

En conclusion, les données scientifiques en faveur d'une prise d'aspirine le soir en comparaison à un autre moment de la journée restent limitées, mais il n'y a pas d'effet secondaire ou de contrainte particulière à une prise d'aspirine le soir plutôt qu'à un autre moment de la journée. En l'absence de données supplémentaires, le groupe d'expert préconise de prescrire l'aspirine plutôt le soir ou au coucher.

6.2. Place de l'association Aspirine et HBPM

6.2.1. Dans une population à risque, l'administration d'HBPM en plus de l'aspirine permet-elle de prévenir la morbidité maternelle ou périnatale en comparaison à l'administration seule d'aspirine (hors SAPL et thrombophilie) ?

Recommandation 3.2.1

Dans une population à risque de pré-éclampsie, il est recommandé de ne pas administrer des HBPM en plus de l'aspirine en comparaison à l'aspirine seule pour réduire la morbidité maternelle ou périnatale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 8 ; 96 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

Trois essais randomisés contrôlés seulement répondent exactement à la question de la prévention de la morbidité maternelle et/ou périnatale par l'administration d'HBPM en plus de l'aspirine en comparaison de l'aspirine seule, dans une population avec antécédent de pré-éclampsie, sans thrombophilie héritée ni acquise.

Concernant la survenue d'une pré-éclampsie, ces essais retrouvent des résultats discordants. L'essai de Gris *et al.* (NOH-PE) a inclus 224 femmes aux antécédents de pré-éclampsie sévère quel que soit l'âge gestationnel de survenue [73]. Les femmes avaient initialement fait partie d'une étude de cohorte menée entre 1999 et 2004 lors de leur première grossesse (N= 32 463 femmes). Parmi les femmes de cette cohorte, 309 ayant un antécédent de pré-éclampsie sévère, ont débuté une deuxième grossesse entre 2000 et 2010 et étaient donc éligibles à l'inclusion dans l'étude NOH-PE soit une prévalence de l'antécédent de la pré-éclampsie sévère dans cette cohorte de 0,95 % (309/32 463). L'antécédent de pré-éclampsie sévère a été défini par la survenue d'une pré-éclampsie définie par une pression artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg après 20 semaines d'aménorrhée avec une protéinurie

(> 0,3 g/24 h) associée à au moins un des critères suivants : HTA sévère (diastolique >110 mm Hg ou systolique > 160 mm Hg), éclampsie, œdème pulmonaire, protéinurie >5 g/24 h, insuffisance rénale, anomalie du bilan hépatique avec douleur abdominale (ASAT ou ALAT ≥ 70 IU/L), ou une thrombopénie (< 100 G/L). Les femmes ont été randomisées dès le diagnostic de grossesse pour recevoir, soit de l'énoxaparine 4000 UI/jour en combinaison avec de l'aspirine 100 mg, soit de l'aspirine 100 mg seule jusqu'à 36 semaines d'aménorrhée (SA). Le critère d'évaluation principal était un score composite avec au moins un des critères suivants : pré-éclampsie, nouveau-né avec un poids de naissance <5^e percentile, survenue d'un hématome rétro-placentaire, ou mort fœtale *in utero* après 20 SA. Cette étude retrouve une réduction du risque de survenue d'une pathologie-vasculaire placentaire (score composite) dans le groupe HBPM associée à l'aspirine en comparaison à l'aspirine seule (224 femmes ; 10/112 (8,9 %) versus 28/112 (25 %), respectivement ; 0,32 IC 95 % [0,16–0,66]). Le risque de survenue d'une pré-éclampsie était également réduit avec l'ajout d'HBPM en plus de l'aspirine en comparaison à l'aspirine seule (224 femmes ; 6/112 (5,8 %) groupe HBPM + aspirine versus 17/112 (16,7 %) groupe aspirine seule ; RR= 0,31 (IC 95 % 0,12–0,79)) [73]. Cet essai monocentrique a été conduit sur une période longue de un an entre 2000 et 2010. La cohorte constituée initialement présente une prévalence de la pré-éclampsie sévère de 0,95 %, anormalement élevée puisque cela correspond à la prévalence de la pré-éclampsie non sévère estimée en France entre 1 à 2 % des femmes enceintes [74]. Environ 60 % des femmes incluses dans l'essai NOH-PE présentaient un antécédent de pré-éclampsie sévère tardive ≥ 34 SA (59,8 % (67/112) dans le groupe des femmes HBPM + aspirine et 60,7 % (48/112) dans le groupe des femmes aspirine seule. Les femmes incluses dans l'essai NOH-PE [73], étaient donc moins à risque que l'essai HEPEPE [75] (cf. *infra*) n'ayant inclus que des femmes avec antécédent de pré-éclampsie avant 34 SA. Bien qu'ayant inclus principalement des femmes avec un antécédent de pré-éclampsie tardive, la fréquence de la pré-éclampsie observée dans l'essai NOH-PE [73] dans le groupe aspirine seule de 16,7 % semble élevée puisque proche de celle observée dans l'essai HEPEPE [75] (18,9 %) dans le groupe aspirine seule également, alors même que les femmes incluses dans l'essai NOH-PE [73] avaient un risque de récurrence de pré-éclampsie *a priori* moins élevé que celles incluses dans l'essai HEPEPE [75]. Gris *et al.* dans l'essai NOH-PE n'ont pas réalisé d'analyse comparative dans le sous-groupe des femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie avant 34 SA [73].

Contrairement à l'étude de NOH-PE [73], les deux autres essais de Haddad *et al.* (HEPEPE) [75] et Groom *et al.* (EPPI) [76] sont des essais multicentriques randomisés. L'essai EPPI a inclus des femmes enceintes ayant un antécédent d'insuffisance utéroplacentaire (pré-éclampsie avant 36 SA, poids de naissance <10^e p avant 36 SA, ou poids de naissance <3^e p). L'ajout d'HBPM à l'aspirine ne modifiait pas le risque de pré-éclampsie en comparaison à l'aspirine seule (149 femmes ; 6/72 (8,3 %) groupe HBPM + aspirine versus 5/77 (6,5 %) groupe aspirine seule ; RR= 1,24 (0,33–4,64)), soit une incidence de récurrence de pré-éclampsie identique à celle de l'essai NOH-PE pour le bras HBPM + aspirine mais deux fois moins élevée que celle de l'essai NOH-PE pour le bras placebo [76]. L'essai français multicentrique HEPEPE a inclus des femmes enceintes ayant un antécédent de pré-éclampsie sévère avant 34 SA et ne retrouvait pas non plus de réduction du risque de pré-éclampsie avec l'ajout d'HBPM (244 patientes ; 22/122 (18 %) groupe HBPM + aspirine versus 27/122 (22,1 %) groupe aspirine seule ; RR= 0,81 (0,49–1,35)) [75].

Concernant la morbidité maternelle, les risques d'HRP et d'hémorragie du post-partum n'étaient pas modifiés par l'ajout d'HBPM à l'aspirine, en comparaison à l'aspirine seule dans ces trois essais [73,74,76].

Concernant la morbidité périnatale, les risques de décès périnatal et de petit poids pour l'âge gestationnel n'étaient pas modifiés par l'ajout d'HBPM à l'aspirine en comparaison à l'aspirine seule dans ces trois essais. Il existait à nouveau une discordance concernant le risque d'accouchement prématuré avant 34 SA. Les essais EPPI et HEPEPE ne retrouvaient pas de diminution du risque d'accouchement avant 34 SA par l'ajout d'HBPM à l'aspirine en comparaison à l'aspirine seule (Haddad *et al.* 224 femmes ; 16/122 (13,1 %) groupe HBPM + aspirine *versus* 19/122 (15,6 %) groupe aspirine seule RR = 1,08 (IC 95 % 0,16-7,51)) ; Groom *et al.* 149 femmes ; 7/72 (9,7 %) groupe HBPM + aspirine *versus* 10/77 (13 %) groupe aspirine ; RR = 0,55 (0,17-1,75)). L'essai NOH-PE retrouvait à l'inverse une réduction du risque d'accouchement avant 34 SA (HBPM + aspirine 14/104 (13,5 %) *vs* aspirine seule 32/102 (31,4 %), $p = 0,003$), soit une incidence deux fois plus importante que celle observée dans l'essai d'HEPEPE pour le bras placebo, alors même que les patientes incluses dans l'essai HEPEPE étaient plus à risque que celles incluses dans l'étude de NOH-PE.

Les prévalences observées de la pré-éclampsie sévère dans la cohorte initiale à 0,95 % et de la pré-éclampsie dans le groupe aspirine seule à presque 17 %, rend questionnable la sélection de la population d'étude et/ou la mesure de l'évènement.

D'autres essais se sont intéressés au bénéfice à l'HBPM mais dans des indications différentes, notamment en cas d'antécédent de fausses couches spontanées à répétition, et dans des populations avec ou sans antécédent de thrombophilie, ce qui ne répond pas parfaitement à la question posée. Six essais randomisés contrôlés ont comparé l'administration d'HBPM en plus de l'aspirine en comparaison à de l'aspirine seule sur le risque de survenue d'une pré-éclampsie chez des femmes à risque avec antécédents de pré-éclampsie, d'insuffisance utéroplacentaire ou de fausses couches précoces à répétition, avec ou sans antécédent de thrombophilie. La méta-analyse de ces essais retrouvait une réduction du risque de pré-éclampsie avec un risque relatif de 0,62 (IC95 % 0,41-0,95) et une hétérogénéité basse entre les essais ($I^2 = 6\%$) [77]. Les trois essais déjà décrits NOH-PE, EPPI et HEPEPE ayant inclus des patientes avec antécédent de pré-éclampsie représentaient 68 % des femmes incluses dans la méta-analyse (629/920). L'essai NOH-PE influence les résultats puisqu'il représente pour presque 25 % des effectifs inclus dans cette méta-analyse (224/920). Les trois autres essais inclus dans la méta-analyse concernaient des femmes ayant une thrombophilie [78–80]. Au total, les essais inclus dans cette méta-analyse évaluant l'adjonction d'HBPM à l'aspirine dans des populations à risque ont toutes été menées en ouvert et la majorité présente des effectifs faibles. Les essais sont hétérogènes quant à leur méthodologie :

- incluant des patientes avec et sans thrombophilie héritée ou acquise ;
- des patientes avec antécédent de pathologies médicamenteuses par le placenta (PE, RCIU, HRP, MFIU), antécédent de pré-éclampsie sévère seulement ou de fausses couches spontanées à répétition inexplicables ;
- comparant HBPM ± aspirine à l'absence de traitement ou à l'aspirine seule.

Une autre méta-analyse sur données individuelles de Rodger *et al.* a inclus huit essais randomisés ayant comparé les HBPM seules ou associées à l'aspirine *versus* l'aspirine seule, ou l'absence de traitement chez des femmes aux antécédents hétérogènes de pré-éclampsie, de pathologie vasculaire placentaire, d'hématome rétro-placentaire ou de fausses couches spontanées à répétition, et présentant ou non une thrombophilie héritée ou acquise. Les HBPM n'étaient pas associées à une réduction du risque de pathologies vasculaires placentaires (HBPM 62/444 [14 %] *versus* pas d'HBPM 95/443 (22 %), RR = 0,64, [IC 95 % 0,36–1,11])

[81]. Cette absence d'effet se retrouvait également dans la sous-population spécifique des femmes avec thrombophilie héritée ou acquise. Une hétérogénéité existait entre les essais monocentriques et multicentriques, avec une absence d'effet des HBPM retrouvé dans les essais multicentriques alors que les essais monocentriques retrouvaient une réduction du risque de pathologies vasculaires placentaires. Cette différence s'explique selon les auteurs par une surestimation de l'effet du traitement pouvant aller jusqu'à 25 % dans les essais monocentriques [81].

Seulement trois essais randomisés contrôlés NOH-PE, EPPI et HEPEPE répondent exactement à la question posée. Le premier, monocentrique, retrouve une diminution de la morbidité maternelle et néonatale dans le groupe HBPM + aspirine (*versus* aspirine seule), contrairement aux deux autres essais multicentriques (EPPI et HEPEPE) dont un français (HEPEPE) ; ces derniers reportant des incidences de morbidité maternelle et néonatale globalement similaires, contrairement à l'essai NOH-PE qui rapporte des taux d'incidences de morbidité maternelle et néonatale anormalement élevée dans le groupe placebo alors même que le profil de femmes incluses était moins à risque que celui des femmes incluses dans les essais EPPI et HEPEPE. Ainsi, le groupe d'experts a choisi de recommander de ne pas administrer des HBPM en plus de l'aspirine en comparaison à l'aspirine seule dans une population à risque afin de réduire la morbidité maternelle et périnatale.

6.3. Place de la supplémentation calcique

6.3.1. En population générale, une supplémentation calcique permet-elle de prévenir la survenue d'une pré-éclampsie ?

Recommandation 3.3.1

En population générale, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt d'une supplémentation calcique pour réduire la survenue d'une pré-éclampsie.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 98 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

En population générale, aucune étude n'a évalué l'effet d'une supplémentation calcique pour prévenir la survenue d'une pré-éclampsie. Toutes les études ont été menées soit chez des femmes nullipares sans facteur de risque, soit dans une population à risque.

6.3.2. Dans la population des femmes nullipares, une supplémentation calcique permet-elle de prévenir la survenue d'une pré-éclampsie ?

Recommandation 3.3.2

Dans la population des femmes nullipares, il est recommandé de ne pas prescrire une supplémentation calcique systématique pour prévenir la survenue d'une pré-éclampsie.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 93 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

Huit essais randomisés contrôlés ont évalué l'effet d'une supplémentation calcique à dose élevée (≥ 1 g/jour) contre placebo pour prévenir la survenue d'une pré-éclampsie chez des femmes nullipares sans autre facteur de risque. Une méta-analyse de Hofmeyr *et al.* de ces huit essais randomisés contrôlés retrouvait

une réduction du risque de pré-éclampsie dans le groupe supplémentation calcique en comparaison au placebo (15 143 femmes ; risque de pré-éclampsie de 4,9 % (370/7570) groupe calcium versus 6,0 % (456/7573) groupe placebo ; OR = 0,59 (IC95 % 0,41-0,83) et une hétérogénéité importante entre les études $I^2 = 69,7\%$) [82]. Par ailleurs, la supplémentation calcique ne modifie, ni le risque d'accouchement prématuré (6 études RR = 0,84 (IC95 % 0,67-1,05)), ni le risque de décès périnatal (5 études RR = 0,9 (IC95 % 0,74-1,09)) en comparaison au placebo.

Trois études comptent pour 93 % de l'effectif total inclus dans la méta-analyse de Hofmeyr *et al.* (14 081/15 143). Ces trois études possèdent une méthodologie robuste (études prospectives multicentriques randomisées versus placebo en double-aveugle) avec un risque très faible de biais. Elles ont inclus des femmes enceintes nullipares à bas risque et ont évalué l'effet du calcium (1,5 ou 2 g/jour) débuté avant 20 ou 22 semaines d'aménorrhée sur la survenue d'une pré-éclampsie contre placebo. Les trois études ne retrouvent pas de diminution du risque de survenue d'une pré-éclampsie associée à la supplémentation calcique (Villar *et al.* 171/4151 [4,1 %] groupe calcium versus 186/4161 [4,5 %] groupe placebo RR = 0,91 [IC95 % 0,69-1,19] [83] ; Levine *et al.* 158/2295 [6,9 %] groupe calcium versus 168/2294 [7,3 %] groupe placebo RR = 0,94 [IC95 % 0,76-1,16] [84] et Belizan *et al.* 15/579 [2,6 %] groupe calcium versus 23/588 [3,9 %] groupe placebo RR = 0,65 [IC95 % 0,35-1,25] [85]).

Cinq autres études incluses dans la méta-analyse présentent des effectifs plus faibles (<500 femmes), un risque de pré-éclampsie anormalement élevé supérieur à 10 % dans le groupe placebo et un risque de biais important. Ces études montrent une réduction du risque de pré-éclampsie en cas de supplémentation calcique contre placebo. Dans la méta-analyse de Hofmeyr *et al.*, l'effet du traitement peut être surestimé en raison de l'inclusion d'études à petits effectifs et de biais de publication.

Concernant l'apport calcique basal, quatre études ont porté sur des femmes enceintes ayant un apport calcique adéquat dont trois chez des femmes nullipares sans autre facteur de risque et une chez des femmes à risque (âge ≤ 1 ans). La méta-analyse de ces essais ne montre pas d'effet de la supplémentation calcique dans cette population ayant des apports calciques adéquats contre placebo sur le risque de pré-éclampsie (169/2505 (6,8 %) groupe calcium versus 197/2517 (7,8 %) groupe placebo RR = 0,62 (IC95 % 0,32-1,2)). En France, 76,4 % de la population déclare des apports en calcium supérieurs aux deux tiers des apports nutritionnels conseillés [86].

En synthèse, chez des femmes nullipares, il est recommandé de ne pas prescrire une supplémentation systématique calcique afin de prévenir la survenue d'une pré-éclampsie.

6.3.3. Dans une population à risque, une supplémentation calcique permet-elle de réduire la morbidité maternelle ou périnatale ?

Recommandation 3.3.3

Dans une population à risque de pré-éclampsie, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt d'une supplémentation calcique au cours de la grossesse pour réduire la morbidité maternelle ou périnatale.

ABSENCE DE RECOMMANDATION QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 89 % en accord au 2nd tour)

Argumentaire :

Dans une population à risque de pré-éclampsie, cinq essais randomisés contrôlés ont évalué l'effet d'une supplémentation

calcique à dose élevée (≥ 1 g/jour) contre placebo pour réduire la morbidité maternelle et néonatale. La population à risque a été définie à partir de l'âge maternel pour deux études (≤ 17 et 17, ans) [87,88] et à partir de la réalisation d'un test tensionnel de retournement du décubitus latéral gauche au décubitus dorsal (roll-over test) pour trois études [89-91].

Ces études sont anciennes puisque la plus récente date de 2001, ce qui explique une définition de la population à risque ne répondant pas aux critères actuels. La plupart des études possèdent une méthodologie insuffisante et donc de qualité de preuve majoritairement très basse. Parmi les limites, les effectifs sont faibles (moins de 100 patientes pour 3 études [89-91] et moins de 300 patientes pour les 2 autres [87,88]). L'incidence de la pré-éclampsie dans le groupe placebo est élevée (2 études avec une incidence à 44,1 % (3) [89] et 46,7 % [91]), ce qui rend questionnable la sélection de la population d'étude et/ou la mesure de l'évènement, et donc la généralisation des résultats. Enfin, la validité externe de certains des essais est réduite par leur caractère unicentrique dans des pays à faibles ressources, avec des populations ayant des apports calciques bas [87,89,90], ou inconnus [91], ce qui a pu surestimer l'effet du traitement.

Ainsi, la faible qualité méthodologique de ces essais doit être prise en compte afin d'interpréter les résultats des différentes méta-analyses. Une méta-analyse de Hofmeyr *et al.* de ces cinq essais randomisés contrôlés en population à risque retrouvait une réduction du risque de pré-éclampsie dans le groupe supplémentation calcique en comparaison au placebo (587 femmes ; 9/281 (3,2 %) groupe calcium versus 54/306 (17,7 %) groupe placebo ; RR = 0,22 (IC95 % 0,12-0,42) et une hétérogénéité faible entre les études ($I^2 = 0\%$) [82]. Parmi ces essais, trois ont évalué le risque de décès périnatal, mais une seule étude rapportait un évènement (RR = 0,39 (IC95 % 0,02-9,2)). Toutefois, les auteurs décrivent la qualité de preuve comme étant modérée devant la présence d'un risque de biais très élevé parmi les essais inclus (limitations méthodologiques décrites plus haut) et donc insuffisante pour émettre des recommandations en faveur d'une supplémentation en calcium des femmes enceintes à risque pour réduire le risque de pré-éclampsie.

En synthèse, chez les femmes enceintes en population à risque, les données de la littérature sont trop limitées en nombre et en qualité pour pouvoir recommander une supplémentation systématique en calcium afin de réduire la morbidité maternelle et périnatale.

Chez les femmes avec un régime alimentaire comportant un faible apport en calcium, huit essais randomisés contrôlés ont évalués l'effet d'une supplémentation calcique à dose élevée (≥ 1 g/jour) contre placebo pour réduire la morbidité maternelle et néonatale. Une méta-analyse de ces essais de Hofmeyr *et al.* dans une population à apport calcique bas retrouvait une réduction du risque de pré-éclampsie dans le groupe supplémentation calcique en comparaison au placebo (10 678 femmes ; 209/5331 (3,9 %) groupe calcium versus 306/5347 (5,7 %) groupe placebo ; RR = 0,36 (IC95 % 0,2-0,65) et une hétérogénéité importante entre les études ($I^2 = 76,2\%$) [82]. Par ailleurs, la supplémentation calcique dans cette population contre placebo réduisait le risque d'accouchement prématuré avant 32 semaines d'aménorrhée à partir des données d'une seule étude (106/4038 (2,6 %) groupe calcium versus 130/4042 (3,2 %) groupe placebo ; RR = 0,82 (0,71-0,93)) et le risque d'éclampsie à partir de deux études (17/4151 (0,4 %) groupe calcium versus 25/4161 (0,6 %) groupe placebo ; RR = 0,68 (0,48-0,97) $I^2 = 100\%$). Les risques de décès maternel (1 étude, RR = 0,17 (IC95 % 0,02-1,39)), de HELLP syndrome (1 étude, RR = 2,26 (IC95 % 0,7-7,32)), d'hématome rétro-placentaire (2 études, RR = 0,89 (IC95 % 0,51,1,55) ; $I^2 = 0\%$), de décès périnatal (7 études RR = 0,86 (0,7-1,07) ; $I^2 = 0\%$) et de poids de naissance <2500 g (5 études RR = 0,95 (0,85-1,05) ; $I^2 = 0\%$) n'étaient pas modifiés par

la supplémentation calcique à dose élevée chez les femmes avec un apport calcique faible.

Une autre méta-analyse plus récente de Kingshella *et al.* a inclus 30 essais randomisés contrôlés dont 24 ont portés sur des femmes présentant des apports calciques faibles. Ces essais ayant comparé la supplémentation calcique à dose faible (<1 g/jour, 11 essais) ou élevée (≥ 1 g/jour, 18 essais) ou les deux (19 essais) *versus* placebo ou l'absence de traitement sur le risque de survenue d'une pré-éclampsie [92]. Dans une population avec des apports calciques bas, la supplémentation calcique était associée à une réduction du risque de survenue d'une pré-éclampsie de 51 % en comparaison à un placebo ou l'absence de traitement (20 445 femmes ; 553/9963 (5,6 %) groupe calcium *versus* 922/10 482 (8,8 %) groupe placebo ; RR= 0,49 [IC 95 % : 0,39-0,61] ; I² = 59 %). L'hétérogénéité entre les études est importante. Les apports calciques bas sont définis dans toutes les études par une enquête alimentaire, le plus souvent la méthode du rappel alimentaire sur 24 heures. Les femmes sont amenées à se rappeler de leurs apports alimentaires précis durant les dernières 24 à 72 heures selon les études. Les apports sont ensuite convertis en unité par jour. Le seuil définissant des apports calciques bas est variable selon les essais, inférieur à 600 ou 900 UI/jour, voire non précisé. Cette évaluation paraît difficilement généralisable en pratique courante avec un risque d'erreur important. Aucun essai n'a proposé un dosage de la calcémie urinaire ou sanguine avant randomisation.

La supplémentation calcique pourrait réduire le risque de pré-éclampsie dans une population avec un régime alimentaire comportant un faible apport en calcium, mais les données de la littérature sont trop limitées en qualité pour pouvoir recommander une supplémentation systématique en calcium chez les femmes enceintes dans cette population afin de réduire la morbidité maternelle et périnatale. Par ailleurs, le risque de faible apport en calcium dans la population Française semble limité, puisqu'en France, 76,4 % de la population déclare des apports en calcium supérieurs aux deux tiers des apports nutritionnels conseillés [86].

6.4. Place de la supplémentation en vitamine D

6.4.1. En population générale, une supplémentation en vitamine D permet-elle de prévenir la survenue d'une pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires ?

Recommandation 3.4.1

En population générale, les données de la littérature sont insuffisantes en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse pour réduire la survenue d'une pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 93 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

La question d'une supplémentation en vitamine D pendant la grossesse afin de prévenir la survenue d'une pré-éclampsie trouve son rationnel dans les résultats de nombreuses études observationnelles, ayant mis en évidence une association entre un déficit en vitamine D pendant la grossesse (dosage sanguin en 25-hydroxy vitamine D < 30 nmol/L [93]) et la survenue de pré-éclampsie [94,95]. La prévalence du déficit en vitamine D au cours de la grossesse varie de 5 à 25 % en Europe et est beaucoup plus élevée dans les pays à faibles ressources (40–60 %) [96,97]. Actuellement, il n'existe aucune société savante internationale recommandant

une supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse afin de réduire le risque de pré-éclampsie [93,97].

Plusieurs méta-analyses d'essais randomisés ont évalué l'association entre supplémentation en vitamine D (cholécalférol-D3), plus ou moins en association avec le calcium, au cours de la grossesse en comparaison à un placebo ou pas de traitement et le risque de survenue de pré-éclampsie [97–105]. Parmi ces méta-analyses, les résultats sont discordants en fonction des études incluses et la moitié d'entre elles retrouvait une association significative entre supplémentation en vitamine D et diminution de l'incidence de pré-éclampsie, avec une mesure d'association (par RR ou OR) comprise entre 0,4 et 0,7. [97,98,103,104].

Toutefois, l'ensemble de ces méta-analyses repose majoritairement sur les mêmes essais cliniques randomisés dont la méthodologie est insuffisante et donc de qualité de preuve majoritairement très basse. Parmi les limites, le biais de mesure de l'évènement (survenue de pré-éclampsie) est le plus problématique puisque, dans une large majorité des essais inclus dans ces méta-analyses, l'évaluation de cet évènement figure parmi les critères de jugement secondaires et sa mesure n'est pas détaillée (pas de seuils ni de méthodes de mesure définis) et sans aveugle, concernant la prise ou non d'une supplémentation en vitamine D [106–112]. L'ensemble des méta-analyses ont sélectionné des essais cliniques sans restriction sur la qualité d'évaluation de ce critère de jugement. On retrouve une incidence de pré-éclampsie élevée (entre 8–20 %) dans une majorité des essais ce qui rend questionnable la sélection de la population d'étude ou la mesure de l'évènement, et donc la généralisation des résultats.

Par ailleurs, un second point limitant est la présence d'une importante hétérogénéité parmi les études existantes, notamment concernant l'intervention étudiée : variations de la posologie de vitamine D utilisée (de 400 UI à 4000 UI par jour), du rythme d'administration (journalier, hebdomadaire, mensuel ou injections ponctuelles) et de la durée du traitement (cure courte ou pendant toute la grossesse), et la temporalité de son administration (avant ou après 20 SA). Les méthodes de randomisation inadéquates et l'absence de groupe contrôle par placebo dans certains essais diminuent la validité interne. Enfin, la validité externe de certains des essais est réduite par leur caractère unicentrique dans des pays à faibles ressources, avec des populations ayant des facteurs de risque de déficit en vitamine D, une prévalence anormalement élevée de pré-éclampsie, et de faibles effectifs (majorité d'essais avec moins de 100 femmes [106–108,111]).

Ainsi, la faible qualité méthodologique de ces essais doit être prise en compte afin d'interpréter les résultats des différentes méta-analyses. Une revue de la Cochrane en 2019 a évalué l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse et a sélectionné quatre essais cliniques randomisés étudiant la survenue de pré-éclampsie ($n = 499$). Les résultats retrouvaient qu'une supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse permettait de réduire le risque de pré-éclampsie en comparaison à un placebo ou à l'absence de traitement (RR 0,48 ; IC95 % 0,30–0,79). Toutefois, les auteurs décrivent la qualité de preuve comme étant modérée devant la présence d'un risque de biais très élevé parmi les essais inclus (limitations méthodologiques décrites plus haut) et donc insuffisante pour émettre des recommandations en faveur d'une supplémentation des femmes enceintes en vitamine D pour réduire le risque de pré-éclampsie [97].

Une supplémentation en vitamine D pourrait théoriquement être pertinente dans un sous-groupe de femmes ayant un déficit en vitamine D. Toutefois, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité de preuve afin de recommander un dépistage du déficit en vitamine D au cours de la grossesse et le traitement de ce déficit par supplémentation en vitamine D [112,113].

En synthèse, les données de la littérature sont trop hétérogènes et limitées en qualité pour pouvoir proposer une supplémentation systématique en vitamine D chez les femmes enceintes en population générale afin de diminuer le risque de survenue de pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires.

6.4.2. *En population à risque de pré-éclampsie, une supplémentation en vitamine D permet-elle de réduire la morbidité maternelle ou périnatale ?*

Recommandation 3.4.2

En population à risque, les données de la littérature sont insuffisantes en qualité et en nombre pour émettre une recommandation quant à l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse pour réduire la morbidité maternelle ou périnatale.

ABSENCE DE RECOMMANDATION QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

(Delphi : $n = 45$; médiane 8 ; 96 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

Deux essais randomisés ont évalué l'association entre supplémentation en vitamine D (cholécalciférol-D3) au cours de la grossesse en comparaison à un placebo dans une population à risque de survenue de pré-éclampsie [114,115]. Seul l'essai de Sasan *et al.* retrouvait une association significative entre supplémentation en vitamine D et diminution de l'incidence de récurrence de pré-éclampsie (15,7 % versus 30,6 % dans le groupe placebo) avec une mesure d'association par Odds Ratio (OR) à 1,94 (IC95 % 1,02–3,71) en faveur d'un sur-risque dans le groupe placebo [114]. Toutefois, ces deux essais présentent une qualité de preuve très basse.

Ces études présentent notamment un biais de sélection avec des méthodes de randomisation inadéquates et l'inclusion de femmes considérées comme à risque sur des critères insuffisamment définis. L'essai randomisé monocentrique contrôlé contre placebo de Samimi *et al.* incluait 60 femmes considérées « à risque », ce risque étant déterminé sur des dosages sanguins (BHCG, inhibine A, AFP ou oestriol) ou sur une mesure du Doppler utérin effectué entre 16 et 20 semaines d'aménorrhée, sans qu'aucun seuil ne soit spécifié. Cet essai évaluait comme intervention une supplémentation conjointe de Vitamine D et de Calcium pendant la grossesse [115]. L'essai randomisé monocentrique contrôlé contre placebo de Sasan *et al.* incluait 142 femmes considérées « à risque » sur un antécédent de pré-éclampsie non détaillé [114]. Ces essais présentent également un biais de mesure dans l'évaluation du critère d'analyse survenue de pré-éclampsie avec une absence de définition de ce critère [115], ou une définition non suffisamment précise [114]. À noter qu'un troisième essai randomisé n'a pas été détaillé, car il semble être strictement similaire à l'essai de Samimi *et al.* [116].

Aucune étude n'a évalué chez les femmes à risque de pré-éclampsie l'impact d'une supplémentation en vitamine D sur la survenue de critères de morbidité maternelle (mortalité, éclampsie, complications neurologiques, hématome rétro-placentaire, hémorragie du post-partum, transfert en réanimation médicale) ou de morbidité périnatale (décès périnatal, accouchement avant 34 semaines d'aménorrhée, PAG (petit poids pour l'âge gestationnel) ou poids de naissance inférieur à 2500 g).

En synthèse, les données de la littérature sont trop limitées en qualité et en nombre pour pouvoir recommander une supplémentation systématique en vitamine D chez les femmes enceintes en population à risque de pré-éclampsie, afin de réduire la survenue de morbidité maternelle et périnatale.

6.5. Intérêt de l'auto-surveillance de la pression artérielle

6.5.1. *En population à risque de pré-éclampsie, une auto-surveillance de la pression artérielle en comparaison à une surveillance habituelle lors des consultations prénatales permet-elle de réduire la morbidité maternelle ou périnatale ?*

Recommandation 3.5.1

Dans une population à risque de pré-éclampsie, il est recommandé de ne pas initier en routine une auto-surveillance de la pression artérielle au cours de la grossesse en complément de la surveillance habituelle dans le seul but de réduire la morbidité maternelle ou périnatale.

RECOMMANDATION FAIBLE QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

(Delphi : $n = 45$; médiane 8 ; 91 % en accord au 2nd tour)

Argumentaire :

La mesure de la pression artérielle (PA) est un élément central dans la détection et la surveillance des troubles hypertensifs de la grossesse, incluant l'HTA chronique, l'HTA gravidique et la pré-éclampsie [117]. Plusieurs méthodes de mesures de la pression artérielle sont disponibles (méthode auscultatoire ou automatisée, mesure ambulatoire ou automesure au domicile). Si l'auto-surveillance de la pression artérielle est recommandée dans le diagnostic et la surveillance de l'HTA en dehors de la grossesse [118], l'évaluation de cette intervention dans une population de femmes enceintes à risque de troubles hypertensifs pendant la grossesse afin de diminuer la morbidité maternelle ou néonatale est encore peu étudiée. Les études disponibles concernent majoritairement l'évaluation de sa faisabilité et l'adhésion des femmes à cette intervention [119–121]. Un sondage récent auprès de 5 500 femmes enceintes en Angleterre a évalué toutefois la fréquence d'une auto-surveillance de la PA au cours de la grossesse qui est de 49 % ($n = 189/398$) chez des femmes hypertendues et de 17 % ($n = 794/4792$) chez des femmes non-hypertendues [122]. Enfin, les critères pour définir le diagnostic d'HTA avec un appareil d'auto-surveillance sont bien définis hors grossesse [123], mais les données concernant les modalités d'utilisation de ces appareils pendant la grossesse sont encore insuffisantes en terme de fréquence et de seuils diagnostiques [124–126].

Parmi les femmes à risque de développer une pré-éclampsie, l'apport de l'auto-surveillance de la PA par une mesure à domicile a été majoritairement étudié dans le sous-groupe des femmes ayant une HTA chronique ou une HTA gravidique. Dans ce sous-groupe de femmes, l'évènement survenue de pré-éclampsie a été évalué parmi les critères de jugement secondaires au sein de deux essais contrôlés randomisés [120,127]. Le premier essai de Pealing *et al.* a été le seul repris par la Cochrane en 2020 [128]. Il incluait 154 femmes ayant une HTA chronique ou gravidique, et évaluait en critère de jugement principal la faisabilité et l'adhésion de l'auto-surveillance de la PA au cours de la grossesse et en critères de jugement secondaires, la morbidité maternelle et néonatale. Ces évènements obstétricaux étaient recueillis de manière rétrospective trois mois après l'accouchement. L'intervention étudiée était la mesure quotidienne de la PA à domicile par un appareil validé au cours de la grossesse et était comparée à un groupe contrôle avec une surveillance classique de la PA en consultation. Dans le groupe réalisant l'auto-surveillance, les chiffres tensionnels étaient dans un carnet ou télétransmis via le téléphone mobile à l'équipe de recherche clinique. Les patientes étaient éduquées à reconstruire leur PA ou à consulter en cas de résultats pathologiques ou recevaient des notifications automatiques en cas de télétransmission. Les résultats principaux évaluant la faisabilité d'une telle

intervention et l'adhésion des femmes étaient satisfaisants. Le critère de jugement survenue de pré-éclampsie était défini comme l'apparition d'une protéinurie ou d'une dysfonction d'organe associée. Il n'y avait pas de différence significative sur le taux de survenue de pré-éclampsie entre l'auto-surveillance de la PA et la surveillance classique (38/102 (37,3 %) versus 13/52 (25 %) ; RR 1,5 (0,9-2,5)). La qualité de preuve de cet essai était diminuée du fait de la présence de biais de méthodologie (biais de sélection, de participation, et contamination entre les groupes).

Un second essai clinique contrôlé randomisé récent de Chappell *et al.* (*the BUMP trial* [129]) évaluait également chez les femmes ayant une HTA chronique ou gravidique l'impact de l'auto-surveillance de la PA au cours de la grossesse avec télétransmission par une application et réception de notifications automatiques ($n = 430$), en comparaison à une surveillance habituelle de la PA en consultation ($n = 420$). Le critère de jugement principal était cette fois clinique et évaluait la différence de pression artérielle systolique moyenne au cours de la grossesse entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative sur le critère de jugement principal ni sur la prévalence de pré-éclampsie (critère de jugement secondaire), dans les deux sous-groupes de femmes ayant une HTA chronique (44/233 (19 %) versus 33/221 (15 %) ; ORa 1,31 IC95 % 0,77-2,24) ou une HTA gravidique (71/197 (38 %) versus 63/199 (33 %) ; ORa 1,24 IC95 % 0,80-1,93) [127].

Avec une méthodologie similaire, une seconde partie de cet essai évaluait la même intervention, mais cette fois dans une population de femmes à risque de développer des troubles hypertensifs pendant la grossesse (population définie par la présence d'au moins un facteur de risque suivant : âge > 4 ans, nulliparité ou grossesse ultérieure supérieure à un an, antécédent familial de pré-éclampsie, antécédent personnel de pré-éclampsie ou d'HTA gravidique, IMC > 30 kg/m², maladie rénale chronique, grossesse gémellaire, diabète ou pathologie auto-immune pré-existante). Cet essai incluait 1223 femmes dans le groupe intervention et 1218 femmes dans le groupe contrôle. Les femmes ayant une obésité représentaient entre 34-46 % de l'effectif total. Le critère de jugement principal de cet essai était la différence de durée entre la randomisation et le premier diagnostic d'HTA. Il n'y avait pas de différence significative sur ce critère de jugement principal ni sur la prévalence de pré-éclampsie, évaluée en critère de jugement secondaire, entre l'auto-surveillance de la TA et la surveillance classique (51/1209 (4,2 %) dans les deux groupes ; ORa 1,00 IC95 % 0,66-1,51) [130].

Ces essais présentaient toutefois la limite d'une importante contamination entre les bras (entre 20-65 % des femmes pratiquaient une auto-surveillance de la PA à domicile dans le groupe contrôle) pouvant diluer la mesure de l'effet de l'intervention.

Trois études observationnelles récentes de faible effectif ($n = 143$ à 236) ont étudié l'impact de l'automesure de la PA sur la survenue de pré-éclampsie (évaluée en tant que critère de jugement secondaire) mais les résultats sont discordants et la qualité de preuve très basse [131–133]. L'une d'entre elles proposait une auto-surveillance de la PA à l'aide d'un appareil connecté avec lecture des chiffres tensionnels par une équipe formée pouvant proposer des stratégies thérapeutiques selon un algorithme prédéfini. Les femmes étaient considérées comme à risque de pré-éclampsie sur la présence d'une HTA chronique, un antécédent de pré-éclampsie ou une pathologie cardiaque ou rénale. Les résultats ne retrouvaient pas de diminution significative de survenue de pré-éclampsie (21,4 % versus 20,3 % dans le groupe contrôle constitué rétrospectivement comme ayant eu un suivi classique en consultation [131]).

Les études mesurant la PA avec des appareils non validés au cours de la grossesse n'ont pas été évaluées dans ce travail.

Dans les essais de Chappell *et al.* et Pealing *et al.*, l'auto-surveillance de la PA en comparaison à une surveillance classique en consultation n'était associée à une réduction ni de la morbidité maternelle (éclampsie, HELLP syndrome, transfert en réanimation médicale) ni de la morbidité périnatale (MFIU, décès néonatal, transfert en réanimation néonatale, accouchement avant 34 SA ou hypotrophie néonatale), avec la limite que l'incidence de ces événements était faible, et que les essais n'avaient pas la puissance suffisante pour démontrer une réduction de ces événements entre les deux bras. Les précédentes études observationnelles ne retrouvaient pas de réduction significative de survenue de HELLP syndrome [131], d'accouchement avant 34 SA [132], d'hypotrophie néonatale [131,132] ou de transfert en réanimation néonatale [132] après auto-surveillance de la PA en comparaison à une surveillance de la PA en consultation.

En synthèse, chez les femmes enceintes à risque de pré-éclampsie, les données de la littérature ne montrent pas d'intérêt à recommander en routine une initiation d'une auto-surveillance de la PA à l'aide d'un appareil automatique connecté ou non dans le seul but de réduire la morbidité maternelle ou périnatale. Cependant, compte tenu de la contamination des bras des essais randomisés (20 à 65 % des femmes pratiquaient une auto-surveillance de la PA à domicile dans le groupe contrôle), chez les patientes ayant déjà une autosurveillance de la pression artérielle en dehors de la grossesse, cette auto-surveillance pourra être poursuivie pendant la grossesse.

6.6. Intérêt de l'activité physique

6.6.1. En population générale, une pratique d'activité physique pendant la grossesse permet-elle de prévenir la survenue d'une pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires ?

Recommandation 3.6.1

En population générale, il est recommandé d'encourager la pratique d'une activité physique au cours de la grossesse pour réduire le risque de survenue d'une pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 93 % en accord au 1er tour)

Argumentaire :

L'activité physique pendant la grossesse semble être associée à une diminution de certaines complications obstétricales telles que la survenue de diabète gestationnel, l'accouchement prématuré, la naissance par césarienne ou par voie basse instrumentale ou les troubles dépressifs en post-partum [134–136]. En l'absence de contre-indications médicales ou obstétricales, la pratique d'une activité physique adaptée pendant la grossesse semble être dépourvue de risque, et les femmes enceintes doivent être encouragées à entretenir ou débiter une activité physique [134,135].

L'association entre la pratique d'une activité physique au cours de la grossesse et la survenue de pré-éclampsie en population générale a été étudiée dans des méta-analyses incluant des études observationnelles et des essais contrôlés randomisés. En particulier, six méta-analyses d'essais contrôlés randomisés ont évalué l'impact de l'activité physique seule sur la survenue de pré-éclampsie en comparaison à un groupe contrôle recevant les conseils prénataux hygiénodététiques habituels [137–142]. Les méta-analyses évaluant l'impact d'une activité physique associée à des mesures diététiques sur la survenue de pré-éclampsie n'ont pas été détaillées [143,144]. Parmi les six méta-analyses évaluant

l'impact d'une activité physique seule, trois d'entre elles incluaient une population de femmes en surpoids ou obèses [138,139,142]. Le nombre d'études incluses dans ces méta-analyses était faible (entre 2 et 6 études) hormis pour la méta-analyse de Davenport *et al.* qui incluait 15 essais randomisés [137]. L'intervention étudiée dans ces études était très hétérogène en termes de fréquence (une fois par jour à une fois par semaine), de durée (de 10 minutes à 90 minutes par session), d'intensité et de type d'exercice physique (marche, nage, gymnastique, vélo stationnaire, etc). La méta-analyse de Davenport *et al.* semblait la plus robuste sur le plan méthodologique et incluait le plus grand nombre de femmes ($n = 3322$). Cette méta-analyse retrouvait une association significative entre pratique d'une activité physique au cours de la grossesse et diminution de l'incidence de pré-éclampsie (3,1 % versus 2,0 %, OR 0,59, IC95 % 0,37-0,94) [137]. Les autres méta-analyses, ainsi que les essais contrôlés randomisés les plus récents non inclus dans les méta-analyses, ne retrouvaient pas d'association significative entre pratique d'une activité physique au cours de la grossesse et diminution de la prévalence de pré-éclampsie [138–142,145–148], mais leur qualité de preuve était réduite par la présence de biais de méthodologie : biais de sélection avec un taux de non-participation parmi les femmes éligibles >50 % dans une majorité d'études, une surreprésentation du sous-groupe de femmes en surpoids ou obèses dans environ la moitié des études, et un biais d'attrition avec un pourcentage élevé de pertues de vue (10–25 % selon les études). D'autre part, l'étude de l'impact de l'activité physique était rendue difficile par la présence d'une compliance très basse lorsqu'elle était évaluée, et par la présence d'une contamination fréquente entre les groupes (taux d'activité physique parfois similaires avec le groupe contrôle).

En synthèse, dans une population générale, la pratique d'une activité physique au cours de la grossesse semble être associée à une diminution de survenue de pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires [30]. Elle doit être encouragée en dehors de contre-indications médicales ou obstétricales.

6.7. Restriction sodique

6.7.1. *En population générale, une restriction en apport sodique alimentaire pendant la grossesse permet-elle de prévenir la survenue d'une pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires ?*

Proposition 3.7.1

Les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt d'une restriction alimentaire en sodium pendant la grossesse pour réduire la survenue d'une pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires en population générale.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 8 ; 87 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

Une seule méta-analyse a étudié l'impact d'une réduction des apports en sodium pendant la grossesse sur la survenue d'une pré-éclampsie [149]. Elle a inclus deux essais randomisés, soit au total 603 nullipares sans pathologie. Une restriction des apports en sodium en comparaison à un régime alimentaire habituel sans restriction, n'était pas associée à une diminution des risques de pré-éclampsie (RR = 1,11 (0,46-2,66), 2 essais, 603 femmes), d'HRP (RR = 0,19 (0,01-3,98), 1 essai, 361 femmes) et de décès périnatal (RR = 1,92 (0,18-21,03), 2 essais, 409 femmes).

Les études incluses dans cette méta-analyse sont anciennes (1997 et 1998), avec de faibles effectifs, et la quantité de sodium

dans les groupes interventions était différente (20 mmol/j et <50 mmol/j).

D'autres études ont évalué l'impact de conseils alimentaires associés ou non à une activité physique, mais elles ne renseignent pas sur les apports sodiques recommandés et les apports ingérés et sont très hétérogènes en ce qui concerne les populations incluses (poids normal ou IMC élevé), les interventions (les conseils, les modes de délivrances, leurs fréquences...), les critères de jugement. Les données de la littérature sont donc insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt d'une restriction alimentaire en sodium pendant la grossesse pour réduire la survenue d'une pré-éclampsie ou d'autres pathologies vasculaires placentaires en population générale.

7. Champ 4 : Prise en charge

7.1. *Utilisation des tests biologiques : dosage du PIGF ou du ratio sFLT1/PIGF*

7.1.1. *En cas de suspicion de pré-éclampsie, l'utilisation des tests biologiques reposant sur le dosage du PIGF ou du ratio sFLT1/PIGF permet-elle de réduire la morbidité maternelle ou périnatale ?*

Recommandation 4.1.1

En cas de suspicion de pré-éclampsie, il est recommandé de ne pas utiliser en routine le dosage du PIGF ou du ratio sFLT1/PIGF dans le seul but de réduire la morbidité maternelle ou périnatale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 8 ; 76 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

À partir de 2003, le groupe de Karumanchi a permis une avancée importante dans la compréhension de la physiopathologie de la pré-éclampsie. Ils ont d'abord montré que les femmes atteintes de pré-éclampsie présentaient une augmentation de l'expression placentaire du récepteur soluble R1 au VEGF (VEGFR1 ou sFLT1) [150]. Pendant la pré-éclampsie, l'excès de sFLT1 circulant se lie au VEGF et au PIGF circulants et inhibe la signalisation sur les récepteurs liés à la membrane des cellules endothéliales, exerçant ainsi un effet anti-angiogénique et provoquant la dysfonction endothéliale vasculaire (hypertension artérielle) et glomérulaire (protéinurie). Ce même groupe a montré que les concentrations de sFLT1 étaient élevées, alors que celles de PIGF étaient diminuées dans le sang périphérique des femmes atteintes de pré-éclampsie [151]. Ce déséquilibre de la balance circulante sFLT1/PIGF est significatif dans les cinq semaines qui précèdent l'apparition des premiers symptômes de la pré-éclampsie [151]. Le degré d'altération de la balance angiogénique sFLT1/PIGF est corrélé dans une relation dose-réponse avec la gravité de la maladie : plus l'expression placentaire et les concentrations circulantes dans le sang périphérique sont dérégulées, plus la maladie est sévère [152].

L'étude PROGNOSIS est une étude prospective multicentrique internationale, ayant inclus un total de 1 273 patientes et ayant évalué la capacité du rapport sFLT1/PIGF d'exclure le diagnostic de pré-éclampsie chez les femmes suspectées de pré-éclampsie entre 24⁺⁰ SA et 36⁺⁶ SA [153]. Cette étude a pu montrer qu'un ratio sFLT1/PIGF < 38, quel que soit le terme entre 24⁺⁰ SA et 36⁺⁶ SA permet d'exclure le risque de pré-éclampsie pendant une semaine chez les femmes à risque élevé avec une valeur prédictive négative (VPN) de 99,3 % ([IC] 95 %, 97,9-99,9). Dans cette population où

l'incidence de la pré-éclampsie était comprise entre 17,6 % et 20,2 %, la valeur prédictive positive (VPP) pour le diagnostic de pré-éclampsie d'un rapport sFLT1/PIGF > 38 au cours des quatre prochaines semaines n'était que de 36,7 %. L'étude prospective multicentrique (25 centres en Asie) PROGNOSIS Asia [154] a inclus 764 patientes avec grossesse mono-fœtale et une suspicion de pré-éclampsie entre 20⁺⁰ SA et 36⁺⁶ SA. Le taux de pré-éclampsie dans la population était de 14,4 %. Cette étude confirme qu'un ratio sFLT1/PIGF < 38, quel que soit le terme entre 20⁺⁰ SA et 36⁺⁶ SA permet d'exclure le risque de pré-éclampsie pendant une semaine avec une VPN de 98,6 % [IC] 95 %, 97,2-99,4). Binder *et al.*, ont testé l'applicabilité du ratio sFLT1/PIGF pour les grossesses gémellaires dans une étude rétrospective incluant 164 grossesses mono ou bi choriales avec suspicion de pré-éclampsie [155]. Le taux de naissance pour pré-éclampsie était de 17 % (29/164) dans la semaine et de 25 % (42/164) dans les deux semaines suivant l'inclusion. Le seuil de 38 pour le ratio sFLT1/PIGF permettait d'exclure une naissance en lien avec la pré-éclampsie pendant une et deux semaines, avec une VPN de 98,8 % et 96,4 %, respectivement. La VPP des ratios sFLT1/PIGF supérieurs à 80 et 67 étaient respectivement de 54,5 % et de 61 % pour la prédiction d'une naissance respectivement à une et deux semaines de l'inclusion dans cette population. Les performances prédictives du dosage du PIGF libre circulant en cas de suspicion de pré-éclampsie ont été évaluées par l'étude observationnelle prospective multicentrique PELICAN. Dans cette étude incluant un total de 625 patientes le taux de pré-éclampsie était de 55 % ($n = 346$). Parmi les patientes incluses avant 35 SA, le taux de pré-éclampsie était de 61 % (176/287), la VPN d'un PIGF libre supérieur au 5^e percentile pour l'indication de naissance dans un contexte de pré-éclampsie dans les 14 jours était de 98 % (IC 95 % 93-99,5) [156].

L'étude observationnelle prospective de Rana *et al.* [152] a évalué, chez 616 femmes suspectes de pré-éclampsie, la performance prédictive du ratio sFLT1/PIGF pour les complications liées à la pré-éclampsie (critère composite de morbi-mortalité maternelle : ALAT ≥ 80 , plaquettes $\leq 100\ 000$, CIVD clinique ou biologique, OAP, convulsions, hémorragie cérébrale, insuffisance rénale aiguë [créatininémie > 114,4 micromol/L], HRP, décès maternel). L'incidence de la pré-éclampsie était de 28,9 % (178/616) dans la population étudiée et de 31,2 % (56/176) chez les femmes incluses avant 34 SA. L'incidence du critère composite était de 43,5 % (268/616) dans la population étudiée et de 33,5 % (59/176) chez les femmes incluses avant 34 SA. Les deux critères les plus fréquents du score composite étaient l'élévation des transaminases et/ou un taux de plaquettes < 100 000 (25/616, 4,1 %) et l'HRP (9/616, 1,5 %). Le rapport sFLT1/PIGF médian était significativement plus élevé chez les patientes qui présentaient le critère composite de morbi-mortalité (47,0 [25^e-75^e centile, 15,5-112,2] contre 10,8 [25^e-75^e centile, 4,1-28,6] ; $p < 0,0001$). Parmi les dosages effectués avant 34 SA ($n = 167$), les résultats étaient plus discriminants (226,6 [25^e-75^e centile, 50,4-547,3] versus 4,5 [25^e-75^e centile, 2,0-13,5] ; $p < 0,0001$). Avant 34 SA, l'ajout du ratio sFLT1/PIGF à l'hypertension artérielle et à la protéinurie améliorait de manière significative la prédiction du critère composite (AUC à 0,93 [0,89-0,97] pour l'hypertension + protéinurie + sFLT1/PIGF contre 0,84 [0,78-0,90] pour l'hypertension et la protéinurie seules ; $p < 0,001$).

Les deux études PARROT ont analysé de manière prospective l'intérêt du dosage du PIGF libre d'un point de vue pragmatique (équipe en aveugle du résultat vs équipe qui est informée du résultat) en cas de suspicion de pré-éclampsie.

Le premier essai multicentrique en grappe PARROT (11 centres au Royaume-Uni) a inclus 1 035 grossesses mono-fœtales avec suspicion de pré-éclampsie. Le critère de jugement

principal était le délai en jours entre l'inclusion et le diagnostic documenté de pré-éclampsie. L'incidence de la pré-éclampsie était de 35 % (155/446) dans le groupe en aveugle du résultat et de 36 % ($n = 205/573$) dans le groupe informé du résultat. Le délai médian jusqu'au diagnostic de pré-éclampsie était de 4,1 (0,8-14,7) jours dans le groupe en aveugle du dosage du PIGF contre 1,9 (0,5-9,2) jours dans le groupe informé par le résultat du dosage (ratio de temps = 0,36, IC à 95 % 0,15-0,87 ; $p = 0,027$). Le critère composite de morbi-mortalité maternelle (fullPIERS consensus) est survenu chez 24 (5,4 %) des 447 femmes dans le groupe en aveugle contre 22 (3,8 %) des 573 femmes dans le groupe informé (aOR = 0,32, IC à 95 % 0,11-0,96 ; $p = 0,043$, ajustement sur le centre, âge gestationnel à l'inclusion, antécédent de pré-éclampsie, HTA chronique, néphropathie chronique). Les deux critères les plus fréquents du score composite étaient la transfusion de produits sanguins labiles (14/24 dans le groupe en aveugle et 9/22 dans le groupe informé) et l'insuffisance rénale aiguë (6/24 dans le groupe en aveugle et 7/22 dans le groupe informé). Cinq événements graves sont survenus dans le groupe en aveugle (2 éclampsies, 2 AVC (accident vasculaire cérébral), 1 arrêt cardiaque chez 4 patientes) contre aucun dans le groupe informé. En revanche, il n'y avait aucune différence significative de survenue du critère composite de morbidité néonatale (15 % contre 14 %, aOR = 1,45 IC à 95 % 0,73-2,90) [157].

Le second essai PARROT multicentrique en grappe PARROT (7 centres en Irlande) a inclus 2 219 grossesses mono-fœtales entre 20⁺⁰ et 36⁺⁶ SA. À la différence du premier essai PARROT, cette étude était directement conçue pour montrer une différence significative sur un critère composite de morbidité maternelle. L'incidence attendue de ce critère était de 35 %, le nombre de sujets nécessaires, qui n'a pas été atteint, était initialement de 4 000 pour montrer une réduction de la fréquence de 7 % du critère composite. Ce critère composite comprenait l'item HTA sévère avec PAS ≥ 160 mmHg mesurée à au moins une occasion en pré ou postpartum ce qui explique la différence d'incidence avec l'essai PARROT britannique. L'incidence de la pré-éclampsie dans la population globale était de 14 % (177/1202) dans le groupe en aveugle et de 13 % (138/1017) dans le groupe informé. Cet essai conclut que le dosage du PIGF à l'inclusion n'a pas permis d'obtenir une diminution de la morbidité maternelle avec 38 % (457/1202) dans le groupe en aveugle du résultat versus 32 % (330/1017) dans le groupe informé (aRR 1,01 IC à 95 % 0,76-1,36 $p = 0,92$), ni pour la morbidité néonatale sévère avec 43 % (527/1202) dans le groupe contrôle versus 47 % (484/1017) dans le groupe PIGF révélé (aRR 1,03 IC à 95 % (0,89-1,21), $p = 0,67$) [158]. L'ajustement a été effectué sur l'âge maternel, l'IMC, l'origine ethnique, le tabagisme, la caractéristique privé ou public du centre, l'âge gestationnel à l'inclusion, les comorbidités maternelles telles que l'HTA chronique, le diabète préexistant à la grossesse et les néphropathies chroniques. Les deux critères les plus fréquents du score composite de morbidité maternelle étaient l'HTA avec PAS ≥ 160 mmHg (401/1202 dans le groupe en aveugle et 282/1017 dans le groupe informé, aRR 1,04 IC à 95 % 0,79-1,38, $p = 0,75$) et les perturbations biologiques avec ASAT > 70 ou créatininémie > 150 $\mu\text{mol/L}$ (82/1202 dans le groupe en aveugle et 65/1017 dans le groupe informé, aRR 1,08 IC à 95 % 0,62-1,88), $p = 0,79$).

L'essai prospectif uni centrique INSPIRE construit sur le même modèle a inclus 370 grossesses mono-fœtales entre 24⁺⁰ et 37⁺⁰ SA avec suspicion de pré-éclampsie [159]. Le critère de jugement principal était le taux d'hospitalisation dans les 24 heures suivant l'inclusion. Le taux de pré-éclampsie confirmée était de 23 %. Cet essai conclut que le dosage du ratio sFLT1/PIGF à l'inclusion n'a pas

permis d'obtenir une diminution du taux d'hospitalisation avec 26 % (48/184) dans le groupe en aveugle du résultat versus 32 % (60/186) dans le groupe informé (RR 1,24 IC à 95 % 0,89-1,70 $p = 0,192$). Les résultats de l'essai ne détaillent pas les issues de morbi-mortalité maternelle et périnatale sévères.

Il est important de préciser que, en dépit de fortes corrélations démontrées et de performances prédictives globalement comparables [160,161], les valeurs seuils de dosage des biomarqueurs ne sont pas interchangeables selon les techniques et les kits de dosage utilisés. La valeur seuil de ratio sFLT1/PIGF à 38 utilisée dans les études PROGNOSIS et INSPIRE correspond à des dosages effectués par des kits commercialisés par Roche® (plateforme de dosage Cobas®, méthode Elecsys®). Les dosages de PIGF ont été effectués par des kits commercialisés par Alere® pour l'étude PELICAN et Quidel® pour les études PARROT (plateforme Triage®). Ces valeurs seuils de ratio sFLT1/PIGF ou de PIGF ne sont pas interchangeables ou transposables aux valeurs des dosages commercialisés par Thermo Scientific® (plateforme de dosage Kryptor®, méthode B-R-A-H-M-S®) ou Perkin Elmer (DELFLIA Xpress PIGF test®).

L'utilisation la plus robuste des marqueurs angiogéniques reste à ce jour pour leur valeur prédictive négative, notamment dans des situations cliniques ou les paramètres de définition de la pré-éclampsie peuvent être pris à défaut (hypertension artérielle chronique, néphropathie chronique avec protéinurie préexistant à la grossesse). C'est essentiellement en ce sens que le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) britannique recommande depuis 2016 leur utilisation en situation de suspicion de pré-éclampsie [16,162]. La valeur prédictive positive, que ce soit pour la survenue d'une pré-éclampsie ou d'évènement compliquant cette dernière, en situation à haut risque, comme en population à bas risque [163] reste plus faible, donc plus incertaine. Cela peut s'expliquer par la grande hétérogénéité de la traduction clinique maternelle en réponse à la dysfonction placentaire. La dysfonction vasculaire placentaire dont témoignent l'élévation du sFLT1 et la baisse du PIGF libre, est statistiquement associée aux complications de la pré-éclampsie, mais ne peut être tout à fait corrélée à l'échelle individuelle, en fonction de seuils préalablement établis en population, à l'apparition de telle ou telle complication de la pré-éclampsie (éclampsie, HELLP syndrome, HTA sévère [...]). Les marqueurs angiogéniques ne font partie ni des définitions internationales, ni des critères de sévérité, ni des critères de gravité de la pré-éclampsie ni même des recommandations de naissance en contexte de pré-éclampsie. De plus, dans les essais testant leur utilité en cas de suspicion de pré-éclampsie [158,159,164], ils sont utilisés par des équipes obstétricales expérimentées, dont les protocoles locaux de prise en charge de la pré-éclampsie ont été établis bien avant le développement de ces biomarqueurs. Nous ajouterons enfin que le dosage du PIGF ou du ratio PIGF/sFLT1 n'est pas à ce jour accessible en urgence, 7 jours sur 7, et 24 heures sur 24 dans toutes les maternités du territoire Français pour pouvoir être recommandé comme test de triage de routine.

En conclusion, chez les patientes à risque de pré-éclampsie, les marqueurs angiogéniques ont une excellente performance pour exclure le diagnostic de pré-éclampsie dans la semaine suivant leur dosage et ont une performance moindre pour identifier les patientes qui vont développer une pré-éclampsie. Malgré ces performances, leur utilisation n'est pas associée à une réduction de la morbidité maternelle sévère et/ou néonatale. Ainsi, en cas de suspicion de pré-éclampsie, il est recommandé de ne pas les utiliser en routine dans le seul but de réduire la morbidité maternelle et/ou périnatale.

7.1.2. En cas de pré-éclampsie avérée, l'utilisation des tests biologiques reposant sur le dosage du PIGF ou du ratio sFLT1/PIGF permet-elle de réduire la morbidité maternelle ou périnatale ?

Recommandation 4.1.2

En cas de pré-éclampsie avérée, il est recommandé de ne pas utiliser en routine le dosage du PIGF ou du ratio sFLT1/PIGF pour réduire la morbidité maternelle ou périnatale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 8 ; 80 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

Les études analysant la valeur prédictive et pronostique des biomarqueurs sFLT1 et PIGF en cas de pré-éclampsie diagnostiquée sont moins nombreuses [165–167] qu'en situation de suspicion de pré-éclampsie. L'étude observationnelle prospective multicentrique (7 centres Européens) de Verlohren *et al.* a étudié la valeur du ratio sFLT1/PIGF au moment du diagnostic de pré-éclampsie au cours de grossesses mono-fœtales avec des cliniciens en aveugle du résultat du dosage [165]. La population des 164 grossesses compliquées de pré-éclampsie comprenait 70 pré-éclampsies modérées, 70 pré-éclampsies sévères, 10 pré-éclampsies surajoutées à une HTA chronique et 14 HELLP syndromes. Un ratio sFLT1/PIGF au-delà du 3^e quartile calculé sur la population des patientes pré-éclampsiques (> 400) était associé à une élévation du risque de naissance dans les 24 heures par 3,35 (95 % IC, [2,04–5,51], $P < 0,001$). Dans la population des pré-éclampsies < 34 SA, un ratio sFLT1/PIGF au-delà du 3^e quartile (> 655) était associé à une élévation du risque de naissance par 2,69 (95 % IC, [1,33–5,41], $P < 0,001$) dans les 24 heures. Dans la population des pré-éclampsies ≥ 34 SA, un ratio sFLT1/PIGF au-delà du 3^e quartile (> 201) était associé à une élévation du risque de naissance dans les 24 heures par 3,5 (95 % IC, [2,06–5,94], $P < 0,001$). L'étude analyse essentiellement l'association entre la valeur du ratio sFLT1/PIGF et le délai de temps entre le dosage et la naissance, les auteurs ne rapportent pas les issues détaillées de la morbidité maternelle et fœtale, enfin, les résultats ne sont pas exprimés sous forme de valeur prédictive.

L'essai PHOENIX est un essai contrôlé randomisé ouvert qui a comparé en cas de pré-éclampsie non sévère diagnostiquée entre 34 SA et 37 SA, un accouchement planifié dans les 24 heures et une attitude expectative [168]. La cohorte PEACOCK est une étude ancillaire de l'essai PHOENIX incluant les patientes ayant refusé la randomisation ($n = 182$) ou incluses et randomisées dans le bras expectative ($n = 159$) et pour lesquelles un dosage de PIGF a été effectué au moment de l'inclusion, le clinicien étant toujours en aveugle du résultat [169]. La valeur prédictive positive du PIGF < 100 pg/mL pour une naissance avant 2j, 7j et 14j était respectivement de 27,2 % ([23,1–31,7], 119/337), 63,3 % ([57,5–68,8], 188/297) et 89,6 % ([85,5–92,8], 266/297). La valeur prédictive positive du PIGF < 12 pg/mL pour une naissance avant 2j, 7j et 14j était respectivement de 27,6 % ([22,2–33,7], 68/246), 69,2 % ([61,7–76,0], 119/172) et 93,0 % ([88,1–96,3], 160/172).

L'évaluation pragmatique de l'utilisation des biomarqueurs en situation de pré-éclampsie diagnostiquée a été évaluée par l'essai multicentrique (7 centres en Espagne) de Peguero *et al.* qui a inclus entre 34⁺⁰ et 36⁺⁶ SA, 178 grossesses mono-fœtales compliquées de pré-éclampsie non sévère [170]. L'intervention consistait en un dosage du PIGF au

moment du diagnostic. L'équipe médicale était soit informée du résultat ($n = 88$), soit en aveugle du résultat ($n = 90$). Dans le groupe « informé », un taux de PIGF < 60 pg/mL (5^e percentile) imposait selon le protocole de l'étude une naissance dans les 48 heures ($n = 27$). Le critère de jugement principal pré spécifié était la progression vers la pré-éclampsie sévère selon les critères ACOG (PAS ≥ 160 mmHg, PAD ≥ 110 mmHg, plaquettes $< 100\ 000$, transaminases > 2 N, douleur épigastrique ou à l'hypochondre droit persistante, créatininémie $> 1,1$ mg/dL ou doublant par rapport aux chiffres de référence, œdème aigu du poumon, apparition de troubles neurologiques ou visuels persistants) [171]. Le calcul du nombre de sujets nécessaires pour une diminution du risque d'évolution vers pré-éclampsie sévère de 25 % vers 12,5 % prévoyait 152 patientes par bras. Cette étude n'a pas inclus le nombre de sujets initialement calculé. L'incidence d'un taux de PIGF < 60 pg/mL était identique dans les deux groupes (18/88 [20,5 %] dans le groupe informé vs 19/90 [21,1 %] dans le groupe non informé). Le résultat principal de l'étude montre que la progression vers la pré-éclampsie sévère est significativement plus fréquente dans le groupe non informé que dans le groupe informé du résultat (38/90 [42,2 %] vs 19/88 [21,6 %], aRR 0,5[0,33–0,76]). L'ajustement était effectué sur le terme à l'inclusion et les centres participants. Dans le groupe non informé du résultat le taux de progression vers la pré-éclampsie sévère était significativement plus important dans le groupe avec PIGF < 60 pg/mL comparativement au groupe avec PIGF ≥ 60 pg/mL (22/39 [56,4 %] vs 16/49 [32,7 %], $p = 0,032$). L'incidence des complications maternelles en dehors du diagnostic de pré-éclampsie sévère (hématome rétroplacentaire, insuffisance rénale aiguë, œdème aigu du poumon, HELLP syndrome, transfusion sanguine) est significativement inférieure dans le groupe informé par rapport au groupe non informé (2/88 [2,3 %] vs 11/90 [12,2 %], aRR 0,19[0,05–0,74]). L'incidence du critère composite de morbidité néonatale défini par un score de MAIN (*Morbidity Assessment Index for Newborns Score* [172]) ≥ 150 n'était pas significativement différent entre le groupe informé et non informé (12/88 [13,6 %] vs 16/90 [17,8 %], aRR 0,77 [0,39–1,53]).

Comparativement à l'essai PHOENIX, dont les critères d'inclusion sont sensiblement identiques mais qui a inclus cinq fois plus de patientes ($n = 899$), le taux d'HTA sévère était plus faible dans l'étude de Peguero *et al.* (21,6 % vs 42,2 %) ainsi que le taux de complications sévères (7,3 % vs 18,2 %). L'essai PHOENIX retrouvait une réduction significative du risque composite de morbidité maternelle ou de la survenue d'une PAS ≥ 160 mmHg en cas d'accouchement planifié en comparaison à l'expectative (Cf. recommandation 4.5.1). Il est difficile de comparer l'étude de Peguero *et al.* avec l'étude HYPITAT-II qui incluait 45 % à 47 % de patientes prééclamptiques et une majorité de patientes avec HTA gravidique ou détérioration d'une HTA pré-existante [173].

En juillet 2022 le NICE précise "Ne pas utiliser les tests basés sur le dosage du PIGF pour décider d'une naissance prématurée en cas de pré-éclampsie"(recommandation 1.4) [16]. Il est nécessaire de poursuivre les recherches sur la place et l'intérêt des biomarqueurs dans la surveillance et la prise en charge des femmes pré-éclamptiques. Le groupe d'experts souligne que les données actuelles sont insuffisantes pour décider du moment de naissance en fonction ni du taux, ni de l'évolution des marqueurs angiogéniques sFLT1 et PIGF.

Au total, en cas de pré-éclampsie avérée, il est recommandé de ne pas utiliser en routine le dosage du ratio sFLT1/PIGF ou du PIGF seul pour réduire la morbi-mortalité maternelle et périnatale.

7.2. Utilisation des tests biologiques : rapport protéinurie/créatininurie

7.2.1. Dans une population de femmes ayant une pré-éclampsie, le rapport protéinurie/créatininurie est-il équivalent au dosage de la protéinurie des 24 heures pour la surveillance ?

Recommandation 4.2.1

En cas de pré-éclampsie confirmée, les données de la littérature comparant la protéinurie des 24 heures au ratio protéinurie/créatininurie sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant au mode de surveillance de la protéinurie.

ABSENCE DE RECOMMANDATION QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

(Delphi : $n = 45$; médiane 8 ; 93 % en accord au 2nd tour)

Argumentaire :

La comparaison entre le rapport protéinurie/créatininurie et la mesure de la protéinurie sur 24 heures a été étudiée sur des populations de patientes suspectes de pré-éclampsie, les résultats ont montré une bonne corrélation ($r = 0,93-0,98$, $p < 0,001$) ainsi qu'une bonne concordance pour les seuils diagnostiques (comparaison du rapport protéinurie/créatininurie supérieur à 30 mg/mmol et protéinurie sur recueil des 24 heures supérieure à 300 mg) [174,175]. Les performances générales du rapport protéinurie/créatininurie pour le diagnostic de pré-éclampsie ont été développées dans la question 1.1 [24,176,177].

Dans le contexte de la pré-éclampsie confirmée, il n'existe pas d'étude conçue spécifiquement pour comparer le rapport protéinurie/créatininurie sur recueil ponctuel avec la protéinurie sur recueil des 24 h, que ce soit au moment du diagnostic, au cours de la surveillance en cas d'expectative ou au moment de la naissance, pour l'évaluation pronostique de la morbi-mortalité maternelle, fœtale et néonatale. L'évolution naturelle de l'excrétion des protéines urinaires au cours de la prise en charge conservatrice de la pré-éclampsie a cependant fait l'objet de nombreuses études et les résultats sont contradictoires quant à savoir si le niveau de la protéinurie et son évolution au cours de la prise en charge sont associés à la morbi-mortalité maternelle et fœtale. Certaines études ont rapporté que le niveau de protéinurie n'est pas associé à des issues maternelles ou périnatales défavorables [9,10,178–182] alors que d'autres ont rapporté qu'une protéinurie élevée augmente à la fois la morbidité maternelle et périnatale [183–188].

Dans une étude de cohorte rétrospective sur 66 patientes prises en charge de manière conservatrice pour pré-éclampsie sévère avant 32 SA, 90 % des femmes ont présenté une augmentation de l'excrétion de protéines pendant la grossesse. De plus, 30 % des femmes ont évolué vers une protéinurie supérieure à 5 grammes par 24 heures. Dans cette étude, les résultats ont noté des taux similaires des principales issues maternelles, fœtales et néonatales entre un groupe dont la protéinurie était stable ou n'augmentait pas de plus de 2 grammes par rapport au taux initial et un groupe dont la protéinurie des 24 h se majorait de plus de 2 grammes au cours de l'évolution de la pathologie [181]. Une étude rétrospective multicentrique sur 209 cas de pré-éclampsie avant 37 SA, évaluant si la protéinurie sévère ([5–9,9] g/24 h) ou massive (≥ 10 g/24 h) affecte les issues maternelles et périnatales a également trouvé des taux similaires de complications maternelles (éclampsie, hématome rétroplacentaire, HELLP syndrome)

parmi tous les groupes [180]. Cependant, les femmes présentant une protéinurie massive ont accouché significativement plus précocement ($31,9 \pm 3,2$ SA vs $30,9 \pm 3,3$ SA, $p = 0,0007$) mais sans élévation de la morbi-mortalité néonatale sévère.

L'étude internationale prospective multicentrique PIERS incluant 2 023 femmes atteintes de pré-éclampsie a comparé la valeur prédictive de la mesure de protéinurie au moment du diagnostic par bandelette urinaire ($n = 1949$), mesure du rapport protéinurie/créatininurie ($n = 1411$) et protéinurie des 24 heures ($n = 676$), pour la prédiction de la morbi-mortalité maternelle et néonatale. L'étude n'était pas initialement conçue pour la comparaison des trois méthodes de mesure ce qui explique la répartition inégale des patientes dans les trois groupes engendrant ainsi des potentiels biais de sélection. L'étude ne conclut qu'aucune des trois méthodes de mesure de la protéinurie n'était suffisamment statistiquement associée pour être prédictive du mauvais pronostic maternel ou néonatal [179].

En revanche, une étude de cohorte rétrospective unicentrique portant sur 321 femmes atteintes de pré-éclampsie a montré une augmentation de la morbidité maternelle associée au rapport protéinurie/créatininurie en mg/mmol (OR 1,003, 95 % CI 1,002–1,004) [184]. L'association des deux facteurs significatifs en analyse multivariée (protéinurie/créatininurie et âge maternel) ne permet cependant d'obtenir qu'une AUC de 0,67 pour la prédiction de la morbidité maternelle. Il est important de souligner que dans cette cohorte, le critère composite de morbidité maternelle comprenait les épisodes d'hypertension artérielle sévère (PA $\geq 170/110$ mmHg). Une augmentation de la morbi-mortalité périnatale (MFIU, décès périnatal et hypotrophie néonatale $< 10^{\text{e}}$ percentile) est également associée à une augmentation du rapport protéinurie/créatininurie en mg/mmol (OR 1,44, 95 % CI 1,08–1,92).

La méta-analyse de Thangaratnam *et al.* [9] a conclu que la protéinurie des 24 heures supérieure à 5 grammes était un médiocre prédicteur d'issues maternelles défavorables en contexte de pré-éclampsie (pour l'hématome rétro-placentaire : LHR+ 0,88 [0,42–1,86], LHR– 1,1 [0,75–1,6], pour le HELLP syndrome LHR+ 0,86 [0,38–2,0], LHR– 1,1 [0,74–1,6]). Cette méta-analyse évoquait de meilleurs résultats pour la mortalité périnatale (pour la MFIU LHR+ 2,0 [1,5–2,7], LHR– 0,53 [0,27–1,0]), pour la mortalité néonatale LHR+ 1,5 [0,94–2,4], LHR– 0,73 [0,39–1,4]).

Une critique importante de toutes ces études réside dans le fait qu'une protéinurie supérieure à 5 grammes par 24 heures a été longtemps considérée comme un critère diagnostique de la pré-éclampsie sévère par les sociétés savantes anglo-saxonnes. Ainsi, la protéinurie peut avoir influencé les décisions obstétricales concernant le moment de l'indication de naissance. Une décision de naissance plus prématurée peut réduire les complications maternelles (conduisant à une sous-estimation de la valeur prédictive du test) et augmenter la morbi-mortalité néonatale due à la prématurité (conduisant à une surestimation de la valeur prédictive du test). Ce facteur de confusion est à prendre en compte dans l'interprétation des études mentionnées [189]. En conséquence, la mesure de la protéinurie n'est plus intégrée dans les critères de sévérité de la pré-éclampsie pour l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) [17], et certains auteurs anglo-saxons ne recommandent pas la mesure répétée de la protéinurie chez les femmes pour lesquelles le diagnostic de pré-éclampsie est confirmé [190].

D'un point de vue pratique, l'utilisation de seuils en valeurs absolues de protéinurie totale par 24 heures nécessite un recueil complet des urines sur 24 heures. En plus d'un délai d'obtention du résultat plus long, la difficulté de réalisation notamment chez des femmes enceintes a été évaluée. Des auteurs ont estimé de 13 à 54 % les taux de recueils incomplets d'urines des 24 heures sur

198 patientes (161 patientes hospitalisées, 125 pré-éclampsiques) à partir des poids des patientes et des dosages de créatininurie [191].

Les recommandations françaises du CNGOF et de la SFAR considèrent une protéinurie des 24 heures supérieure à 3 grammes comme un facteur de sévérité de la pré-éclampsie [1]. Par souci de cohérence, les experts recommandent donc de surveiller la protéinurie, selon la technique de leur choix, chez les patientes avec une pré-éclampsie. S'il devait être choisi par les équipes médicales, de surveiller la protéinurie par le rapport P/C, le groupe d'experts souligne qu'il existe peu de données permettant de corréliser le rapport P/C aux dosages de la protéinurie des 24 heures en cours de grossesse, en particulier pour les valeurs élevées de protéinurie.

7.3. Hospitalisation

7.3.1. Pour les femmes ayant une pré-éclampsie non sévère après une hospitalisation initiale, une prise en charge ambulatoire est-elle associée à une augmentation de morbidité maternelle ou néonatale en comparaison à une prise en charge hospitalière ?

Recommandation 4.3.1

Les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et qualité pour déterminer si une prise en charge ambulatoire est associée à une augmentation de la morbidité maternelle ou périnatale en comparaison à une prise en charge hospitalière.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 8 ; 82 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

Il y a peu de données dans la littérature sur les issues maternelles et fœtales en cas de prise en charge ambulatoire des grossesses compliquées d'une pré-éclampsie non sévère. Une enquête de pratique a été réalisée aux Pays-Bas auprès de 73 centres hospitaliers, les résultats montraient que 38 % des centres assuraient une surveillance à domicile ou une télésurveillance pour les femmes présentant une grossesse à risque élevé dont les troubles hypertensifs de la grossesse [192]. Nous ne disposons cependant pas des issues cliniques maternelles et néonatales des femmes prises en charge en ambulatoire en comparaison aux femmes prises en charge en hospitalisation. Une étude rétrospective, multicentrique (États-Unis et Italie) s'est intéressée à la morbidité maternelle selon le mode de prise en charge en hospitalisation ou en ambulatoire, de grossesses compliquées de pré-éclampsie surajoutée sans signe de sévérité (définition de l'ISSHP) avant 37 semaines d'aménorrhée ($n = 365$). La prise en charge ambulatoire reposait sur une surveillance hebdomadaire hospitalière et une auto-surveillance de la tension artérielle à domicile. Il n'y a pas eu d'éclampsie, ni de HELLP syndrome, ni de décès maternel dans cette étude. Deux morts fœtales *in utero* sont rapportées dans chaque groupe (pas de différence). Les femmes prises en charge en ambulatoire présentaient un taux de morbidité maternelle similaire à celui des femmes prises en charge en hospitalisation (36,4 % vs 41,3 %, aOR 0,82 [IC 95 % 0,55–1,17]) [193]. Les femmes prises en charge en ambulatoire accouchaient plus tardivement que celles prises en charge en hospitalisation avec une différence moyenne de 14,2 jours [IC 95 % 8,5–19,4], ce qui suggère un biais d'indication. Les auteurs rapportent également des caractéristiques néonatales différentes entre les deux groupes avec un risque significativement plus faible d'avoir un fœtus petit pour l'âge gestationnel (17,7 % en

ambulatoire contre 29,3 % en hospitalisation ; aOR 0,53 [IC 95 % 0,30–0,84]), et d'admission en unité de soins intensif néonatal (40,4 % en ambulatoire contre 47,9 % en hospitalisation ; aOR 0,72 [IC 95 % 0,39–0,95]) chez les femmes prises en charge à domicile par rapport à celles prises en charge en milieu hospitalier [193], ce qui suggère là encore un biais d'indication en faveur du groupe prise en charge à domicile qui incluait probablement les femmes présentant le tableau le moins sévère. La durée moyenne du séjour de la période anténatale au postpartum, était plus longue dans le groupe des patientes hospitalisées, avec une différence moyenne de 2,1 jours (IC 95 % : –3,7 à –1,6 jours). Cependant, aucune conclusion ne peut être tirée de ce type d'étude rétrospective en l'absence de randomisation, avec des différences de pratique et d'inclusion d'un centre à l'autre, et les biais d'inclusion pouvant expliquer les différences observées sur la morbidité néonatale ou maternelle.

Une autre étude de cohorte rétrospective a inclus 400 femmes consécutives présentant des grossesses à risque pour une prise en charge en ambulatoire [194], parmi lesquelles 94 patientes ont été suivies pour une pré-éclampsie sans critères de sévérité (définition de l'ISSHP 2018). Dans cette étude il n'y avait pas de groupe contrôle. Le suivi était basé sur une auto-surveillance maternelle et fœtale à distance, avec un transfert des données assuré via une plateforme de télémédecine sans hospitalisation initiale. Les auteurs rapportent deux MFIU survenues pour l'une dans un contexte de syndrome malformatif fœtal et l'autre dans un contexte de RCIU très sévère à 28 SA. En l'absence de groupe contrôle, ce travail est peu informatif.

La HAS d'après les recommandations de 2011 recommande une hospitalisation conventionnelle en cas de pré-éclampsie. Les recommandations de la SOMANZ (*Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand*) et de l'ISSHP (*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*) indiquent que la prise en charge ambulatoire est possible après une hospitalisation initiale. D'après les recommandations de la SOGC en 2022, du NICE en 2019, et de l'ACOG en 2018, la prise en charge ambulatoire à domicile est une option pour les femmes présentant une hypertension gravidique ou une pré-éclampsie sans critères de gravité et une compliance satisfaisante permettant d'assurer le suivi médical. Elle nécessite une évaluation fréquente du fœtus et de la mère. Aucun essai randomisé n'a déterminé les meilleurs tests pour la surveillance fœtale ou maternelle. Selon l'ACOG, les mesures de la pression artérielle et l'évaluation des symptômes cliniques sont recommandées de façon plurihebdomadaire en ambulatoire, avec au moins une visite par semaine dans un centre hospitalier. L'ACOG recommande aussi de réaliser une surveillance biologique une fois par semaine avec une évaluation de la numération plaquettaire, de la créatinine sérique, des taux d'enzymes hépatiques, de la protéinurie, ainsi qu'une évaluation échographique de la quantité de liquide amniotique. Toutefois, ces tests doivent être répétés plus tôt selon les symptômes cliniques ou manifestations biologiques. Enfin, toujours selon l'ACOG, il est recommandé de réaliser une surveillance de la croissance fœtale par échographie toutes les 3–4 semaines.

Il y a donc peu de données en nombre et en qualité dans la littérature concernant la prise en charge ambulatoire de la pré-éclampsie non sévère.

Cependant, le groupe de travail considère, tout comme l'ACOG, le NICE, la SOGC qu'une surveillance ambulatoire d'une femme avec une pré-éclampsie est possible en l'absence de signes de sévérité. En cas de prise en charge ambulatoire, il est nécessaire d'instaurer une surveillance clinique et biologique régulière d'au moins une fois par semaine en lien avec l'établissement de soins où l'accouchement est *a priori* planifié.

7.4. Traitement antihypertenseur

7.4.1. Dans une population de femmes ayant une pré-éclampsie non sévère, un traitement antihypertenseur permet-il de réduire la morbidité maternelle ou périnatale ?

Recommandation 4.4.1

Dans une population de femmes ayant une pré-éclampsie non sévère, il est recommandé de prescrire un traitement antihypertenseur par voie orale en cas de pression artérielle systolique mesurée entre 140 et 159 mmHg et/ou de pression artérielle diastolique mesurée entre 90 et 109 mmHg à plusieurs reprises et au repos, pour réduire la morbidité maternelle ou périnatale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 8 ; 91 % en accord au 2nd tour)

Argumentaire :

Concernant l'effet du traitement antihypertenseur, la méta-analyse d'Abalos et al. a étudié l'effet d'un traitement chez les femmes présentant une HTA légère ou modérée, préexistante ou non, avec ou sans protéinurie, sur la survenue d'une HTA sévère, d'une pré-éclampsie, d'une mort fœtale ou néonatale, d'un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) ou d'un accouchement avant 37 SA [195]. Cette méta-analyse comparait l'instauration d'un traitement antihypertenseur, à l'absence de traitement ou à un placebo (31 essais contrôlés randomisés, 3485 femmes). Elle comparait également les différents traitements antihypertenseurs entre eux (29 essais contrôlés randomisés, 2774 femmes). Les résultats montraient que l'utilisation de médicaments antihypertenseurs diminuait de moitié le risque de développer une hypertension sévère RR = 0,49 [0,40–0,60] (20 études, $n = 2558$ –incidence de l'HTA sévère dans le groupe traité 9,4 % (125/1336) versus groupe non traité 19,8 % (242/1222)). Ceci était concordant quel que soit le type de trouble hypertensif à l'inclusion. La méta-analyse ne retrouvait pas de diminution du risque de survenue d'une pré-éclampsie associée à un traitement antihypertenseur (RR = 0,92 [0,75–1,14], groupe traité 251/1476 (17 %) versus groupe non traité 255/1375 (18,5 %)).

Le traitement n'avait pas d'effet sur la survenue d'un HRP (RR = 1,49 [0,7 ; 3,17], incidence groupe traité 2,1 % (18/846) versus groupe non traité 1,4 % (10/722)), le risque de mort fœtale ou néonatale (aRR = 0,72 [0,50–1,04], (29 études, $n = 3365$), incidence groupe traité 2,7 % (47/1749) versus groupe non traité 4,1 % (66/1616)), ni sur la proportion de PAG (aRR = 0,96 [0,78–1,18] (21 études, $n = 2686$), incidence groupe traité 15,2 % (215/1410) versus groupe non traité 15,2 % (194/1276)) ou la naissance prématurée avant 37 SA (aRR = 0,96 [0,83–1,12] (15 études, $n = 2141$), incidence groupe traité 25,5 % (289/1135) versus groupe non traité 27,7 % (279/1006)). Les analyses en sous-groupe selon le type de médicaments, l'âge gestationnel à la naissance, le type de trouble hypertensif à l'entrée dans l'étude, ou l'utilisation de placebo ne retrouvaient pas de différences sur les critères périnataux précédents. Dans l'ensemble, la qualité des études incluses dans cette méta-analyse est modérée à faible. Les études sont de petite, voire très petite taille, et n'ont pas été réalisées en aveugle.

Concernant les objectifs tensionnels à atteindre, l'essai randomisé CHIPS (*Control of Hypertension in Pregnancy Study*), multicentrique ($n = 1030$), réalisé en ouvert [196] a évalué un contrôle tensionnel strict (objectif PAD 85 mmHg) ou moins strict (objectif

PAD 100 mmHg) sur la morbidité maternelle et périnatale. Cet essai randomisé a montré qu'un contrôle moins strict de l'hypertension maternelle pendant la grossesse, par rapport à un contrôle strict, n'entraînait pas de différence significative sur le risque d'issues périnatales défavorables, évalué par les taux de décès périnatal ou de soins néonataux continus pendant plus de 48 heures (critère de jugement principal). Le contrôle tensionnel moins strict (par rapport au contrôle strict) n'a pas augmenté de manière significative le risque de complications maternelles graves (critère de jugement secondaire). Cependant, un contrôle tensionnel moins strict était associé à un taux plus élevé d'hypertension maternelle sévère (défini par au moins un épisode de 160/110 mmHg) (groupe contrôle tensionnel strict 27,5 % (134/488) versus contrôle tensionnel moins strict 40,6 % (200/493)) (critère de jugement secondaire). Cet essai présente comme limite d'être en ouvert, et a inclus des femmes présentant une HTA préexistante ou une HTA gravidique.

Devant l'absence de bénéfices démontrés sur la morbi-mortalité maternelle et néonatale du traitement de l'HTA légère ou modérée pendant la grossesse (PAS \leq 160 PAD \leq 105 mmHg), il n'existait pas de consensus sur le traitement antihypertenseurs dans cette indication. Alors que le traitement de l'HTA à partir de 140/90 mmHg est la norme des soins en dehors de la grossesse.

Dans ce contexte, Tita et al. [197], ont réalisé l'essai américain CHAP (*Chronic Hypertension and Pregnancy*) évaluant le traitement de l'HTA légère ou modérée au cours de la grossesse. Il s'agit d'un essai multicentrique, pragmatique, randomisé, contrôlé, en ouvert, et incluant 2048 femmes. Les critères d'inclusions étaient les femmes présentant une HTA chronique traitée ou non (définie par PAS \geq 140–159 mmHg et PAD \geq 90–104 mmHg sans prise de traitement dans les 24 h, ou par PAS $<$ 160 mmHg et PAD $<$ 105 mmHg avec un traitement antihypertenseur) ou une HTA non connue survenue avant 20 SA (définie par PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg, contrôlée à 4 h d'intervalle). Les critères d'exclusion étaient les grossesses multiples, l'HTA sévère ou nécessitant plusieurs médicaments antihypertenseurs, l'HTA secondaire connue ou les maladies coexistantes justifiant d'un contrôle tensionnel strict. Les femmes avec une HTA modérée étaient randomisées avant 23 SA en deux groupes : un groupe traité avec un objectif de pression artérielle $<$ 140/90 mmHg (traitement actif) ou un groupe avec un traitement standard (groupe contrôle) dans lequel le traitement antihypertenseur n'était donné qu'en cas d'HTA sévère \geq 160/105 mmHg. Ainsi, les femmes du groupe « contrôle » qui étaient traitées au préalable pour une HTA chronique ont arrêté leur traitement antihypertenseur à l'inclusion. Les traitements antihypertenseurs utilisés en première ligne étaient le labétalol et la nifédipine à action prolongée. Le critère de jugement principal était un critère composite incluant la pré-éclampsie sévère survenant jusqu'à deux semaines après l'accouchement, une naissance prématurée $<$ 35 SA pour une pathologie maternelle ou fœtale, un HRP, un décès fœtal ou néonatal $<$ 28 jours. Le critère de sécurité principal était la faible croissance fœtale définie comme un poids de naissance inférieure au 10^e percentile selon l'âge gestationnel et le sexe fœtal.

Les résultats montrent que la survenue du critère de jugement composite principal était moindre dans le groupe avec un traitement actif de l'HTA ($n = 353/1170$; 30,2 %) par rapport au groupe contrôle ($n = 427/1155$; 37 %), soit un RR ajusté à 0,82 [0,74–0,92 ; $p < 0,001$]. Le pourcentage de naissances de petits poids pour l'âge gestationnel inférieurs au 10^e percentile était de 11,2 % dans le groupe de traitement actif et de 10,4 % dans le

groupe témoin (RR ajusté = 1,04 [0,82 à 1,31] ; $p = 0,76$). L'incidence des complications maternelles graves était de 2,1 % et 2,8 %, respectivement (effet traitement RR = 0,75 [0,45–1,26]), et l'incidence des complications néonatales graves était de 2,0 % et 2,6 % (effet traitement RR = 0,77 [0,45–1,30]). Dans le groupe « traitement actif » en comparaison au groupe contrôle, il y avait une diminution de l'incidence de toute pré-éclampsie (24,4 % versus 31,1 %, respectivement (effet traitement RR = 0,79 [0,69–0,89]), une diminution de la fréquence des nouveau-nés ayant un poids de naissance $<$ 2500 g (19,2 % versus 23,1 %, respectivement (effet traitement RR = 0,83 [0,71–0,97]), et de l'incidence des naissances prématurées (27,5 % et 31,4 % (effet traitement RR = 0,87 [0,77–0,99]), Il est nécessaire de traiter 15 femmes de façon active pour prévenir la survenue d'un évènement du critère de jugement principal. L'observance du traitement était bonne avec une prise de médicaments correcte lors de 86 % des visites de suivi anténatal.

Chez les femmes ayant une HTA chronique, l'introduction d'un traitement antihypertenseur en cas de TA $>$ 140/90 mmHg avec comme objectif d'obtenir des TA $<$ 140/90 mmHg améliore les issues des grossesses en comparaison à l'introduction d'un traitement antihypertenseur uniquement en cas d'HTA sévère $>$ 160/105, et ce sans augmenter le risque d'avoir un fœtus petit pour l'âge gestationnel. En effet, il existe deux essais randomisés suffisamment puissants pour être rassurants sur l'absence d'impact négatif d'un traitement antihypertenseur sur la croissance fœtale.

Le traitement de l'HTA non sévère pendant la grossesse est recommandée par cinq sociétés internationales (l'OMS, la FIGO, l'ISSHP, la Société Européenne de Cardiologie, et SOMANZ la Société d'Obstétrique d'Australie et de Nouvelle-Zélande), une société Nord-Américaine (Canada), deux sociétés Européennes (UK, Pologne). Toutes les sociétés savantes recommandent actuellement un traitement de l'HTA sévère (pression artérielle systémique de 160 mmHg ou plus ou pression artérielle diastolique de 110 mmHg ou plus, ou les deux) dont la persistance est confirmée (délai de 15 minutes ou plus) [198].

Les agents antihypertenseurs couramment utilisés pour contrôler la pression artérielle sont le labétalol, la nifédipine et la méthildopa par voie orale, selon 49 petits essais randomisés et contrôlés portant sur un total de 4723 femmes [195]. Aucune différence claire n'a été montrée entre ces molécules dans 22 essais portant sur 1723 femmes. Ils ont tous un profil de sécurité favorable et peuvent être combinés pour obtenir un meilleur contrôle de la pression artérielle. En France, il est suggéré d'utiliser en première intention, au choix, l'un des traitements antihypertenseurs suivants : le labétalol, la nicardipine, la nifédipine ou l'alpha-méthildopa (Consensus d'Experts de la Société française d'hypertension artérielle, 2015).

En conclusion, dans une population de femmes ayant une HTA chronique ou une HTA découverte avant 20 SA, un traitement antihypertenseur pour une PA \geq 140/90 mmHg mesurée à plusieurs reprises permet de réduire la morbidité maternelle et néonatale en comparaison avec l'introduction d'un traitement antihypertenseur uniquement en cas de PA \geq 160/105 mmHg, et ce sans augmentation de l'incidence des enfants nés PAG. Par extrapolation, dans une population de femmes ayant une pré-éclampsie non sévère, il est recommandé de prescrire un traitement anti-hypertenseur par voie orale en cas de pression artérielle systolique mesurée entre 140 et 159 mmHg ou de pression artérielle diastolique mesurée entre 90 et 109 mmHg à plusieurs reprises et au repos pour tenter de réduire la morbidité maternelle et néonatale.

7.5. Induction de naissance

7.5.1. Chez les femmes avec une pré-éclampsie non sévère diagnostiquée entre 34 et 37 semaines d'aménorrhée, l'induction de naissance immédiate permet-elle de réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale en comparaison à l'expectative ?

Recommandation 4.5.1

Chez les femmes présentant une pré-éclampsie non sévère, l'induction de naissance entre 34 et 37 semaines d'aménorrhée permet de réduire uniquement l'HTA maternelle sévère, mais augmente l'incidence de la prématurité modérée. En tenant compte de la balance bénéfiques/risques pour la mère et pour l'enfant, il est recommandé de ne pas induire systématiquement la naissance chez les femmes présentant une pré-éclampsie non sévère entre 34 et 37 semaines d'aménorrhée.

RECOMMANDATION FORTE QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 89 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

En cas de pré-éclampsie non sévère diagnostiquée avant 34 SA, aucune étude n'a évalué à notre connaissance la stratégie d'induction de naissance immédiate en comparaison à l'expectative. Les recommandations des autres sociétés savantes sont par ailleurs en faveur de l'expectative dans cette situation [58,199]. En effet, du fait des données robustes sur la morbidité néonatale secondaire à la prématurité avant 34 SA, la balance bénéfice–risque est en faveur d'une attitude expectative dans la population des pré-éclampsies non sévères diagnostiquées avant 34 SA. Le groupe de travail recommande donc une attitude expectative dans cette population.

Environ 30 % des pré-éclampsies sont diagnostiquées entre 34 SA et 37 SA sans critère de sévérité [200]. Trois essais sont disponibles pour évaluer la stratégie d'induction de naissance dans cette population : les essais PHOENIX [168] et HYPITHAT II [173] publiés dans *The Lancet* et un essai plus ancien publié par Owens et al. [201].

L'essai PHOENIX [168] est un essai contrôlé randomisé ouvert qui a comparé, lorsqu'une pré-éclampsie non sévère était diagnostiquée entre 34 SA et 37 SA, 448 femmes pour lesquelles un accouchement était planifié dans les 48 h du diagnostic à 451 femmes pour lesquelles une expectative avec surveillance rapprochée était décidée. Le co-critère de jugement principal comportait un critère composite maternel associant la morbidité maternelle composite (basé sur la survenue d'au moins un événement parmi : décès maternel, éclampsie, score de Glasgow < 13, accident vasculaire cérébral, accident ischémique cérébral, décollement de rétine, encéphalopathie postérieure réversible, nécessité d'un support inotrope positif, nécessité d'une trithérapie anti-hypertensive IV, ischémie/infarctus du myocarde, désaturation < 90 %, nécessité d'une FiO₂ ≥ 50 % pendant > 1 h, intubation [autre que pour une césarienne], œdème aigu du poumon, transfusion de produit sanguin labile, thrombopénie < 50 G/L sans transfusion, cytolysé hépatique, hématome sous-capsulaire/rupture du foie, insuffisance rénale aiguë [créatininémie > 150 μmol/L sans néphropathie pré-existante], insuffisance rénale aiguë surajoutée [créatininémie > 200 μmol/L avec néphropathie pré-existante], dialyse, hématome rétroplacentaire) ou la survenue d'une HTA systolique ≥ 160 mmHg (hypothèse de supériorité) et un critère composite néonatal associant la mortalité périnatale ou l'admission en néonatalogie (hypothèse de non-infériorité). Cette étude a

retrouvé une réduction significative du risque composite de morbidité maternelle ou de la survenue d'une HTA systolique ≥ 160 mmHg en cas d'accouchement planifié en comparaison à l'expectative (respectivement 65 % versus 75 %, RRA = 0,86 IC95 % [0,59–0,98], $p = 0,0005$ –analyse en intention de traiter), sans atteindre la non-infériorité concernant la mortalité périnatale ou l'admission en néonatalogie (respectivement 42 % versus 34 %, RRA = 1,40 IC95 % [1,18–1,66], $p < 0,0001$ –analyse per-protocole). Le devenir neurologique à deux ans des nouveau-nés inclus dans PHOENIX a récemment été rapporté dans une étude ancillaire portant sur 59 % des femmes ayant participé à l'essai [202]. Dans cette étude, la non-infériorité sur le score composite neurodéveloppemental PARCA-R (*Parent Report of Children's Abilities-Revised*) à deux ans de vie n'était pas atteinte pour le groupe accouchement planifié dans les 48 h en comparaison à l'expectative (respectivement 89,5 versus 91,9, différence moyenne ajustée de –2,4, IC95 % [–5,4 à 0,5], $p = 0,147$).

L'essai HYPITHAT II [173] est un essai contrôlé randomisé ouvert qui a comparé, lorsqu'un trouble hypertensif de la grossesse non sévère était diagnostiqué entre 34 SA et 37 SA, 352 femmes pour lesquelles un accouchement était planifié dans les 24 h du diagnostic à 351 femmes pour lesquelles une expectative avec surveillance rapprochée était décidée. Le co-critère de jugement principal comportait un critère composite de morbidité maternelle (basé sur la survenue d'au moins un événement parmi : décès maternel, éclampsie, œdème aigu du poumon, HELLP syndrome, hématome rétroplacentaire ou accident thrombo-embolique) et la survenue d'une détresse respiratoire néonatale. À la différence de l'essai PHOENIX, cet essai n'a pas retrouvé de différence sur le risque composite de morbidité maternelle entre les deux groupes (respectivement 1 % versus 3 %, RR = 0,36 IC95 % [0,12–1,11], $p = 0,069$) mais a retrouvé une augmentation du risque de détresse respiratoire néonatale dans le groupe accouchement planifié en comparaison à l'expectative (respectivement 5,7 % versus 1,7 %, RR = 3,3 IC95 % [1,2,4–8], $p = 0,005$). Néanmoins, les femmes présentant une HTA gravidique ou une détérioration d'une HTA pré-existante étaient ici incluses dans l'étude (à la différence de l'essai PHOENIX) et représentaient 39,8 % de la population ($n = 280/703$). Ceci peut expliquer l'absence de différence sur le critère de morbidité maternelle, la population étant moins à risque de complication dans cette étude. Dans l'analyse en sous-groupe de cet essai, on notera cependant qu'il n'existait pas de différence non plus entre les deux groupes sur le critère composite de morbidité maternelle dans le groupe pré-éclampsie (respectivement 1,2 % versus 2,5 %, RR = 0,48 IC95 % [0,09–2,59]). Le devenir neurologique à deux ans et à cinq ans des nouveau-nés inclus dans HYPITHAT II a été rapporté dans deux études ancillaires portant respectivement sur 61 % et 46 % des femmes ayant participé à l'essai [203,204]. Après ajustement sur le niveau d'éducation maternelle, l'expectative semble être un facteur prédictif de meilleur développement neurologique à deux ans (score ASQ normal) en comparaison à l'accouchement planifié (ORA = 0,48 IC95 % [0,24–0,96], $p = 0,03$). Cette différence n'était pas retrouvée sur le développement neurologique à cinq ans même si l'ajustement sur le niveau d'éducation maternelle n'était pas réalisé dans cette seconde étude, probablement du fait de données manquantes trop importantes sur cette variable.

L'essai publié par Owens [201] est un essai contrôlé randomisé ouvert qui a comparé, lorsqu'une pré-éclampsie non sévère était diagnostiquée entre 34 SA et 37 SA, 94 femmes dont l'accouchement était planifié dans les 72 h du diagnostic à 75 femmes pour lesquelles une expectative était réalisée. Le critère de jugement principal était une progression vers une forme sévère de pré-éclampsie selon les critères de l'ACOG de

2002. Cet essai a montré une réduction significative de la progression vers une forme sévère (principalement l'apparition d'une HTA sévère) dans le groupe accouchement planifié en comparaison à l'expectative (respectivement 41 % *versus* 3 %, $p = 0,0001$). Il n'existait pas de différence entre les deux groupes sur les critères secondaires de morbidité néonatale. Cet essai présente de nombreuses limites méthodologiques, en particulier un manque de puissance en raison d'un arrêt anticipé par manque de financement, et un critère de jugement principal annoncé (critère composite de mortalité maternelle, morbidité et progression vers une forme sévère) différent de celui présenté dans les résultats (ne prenant en compte que la progression vers une forme sévère de pré-éclampsie). Ceci limite donc la fiabilité de ces résultats et la valeur du bénéfice maternel à une induction de naissance rapporté dans cet essai.

L'essai présentant la meilleure validité interne et externe pour répondre à cette question est donc l'essai PHOENIX qui démontre un bénéfice maternel à l'accouchement immédiat en cas de pré-éclampsie non sévère entre 34 SA et 37SA en comparaison à l'expectative. Cet essai retrouve cependant une augmentation significative du nombre d'admission en néonatalogie (absence de décès néonatal rapporté). Les auteurs concluent ainsi à la possibilité d'une induction de naissance dans cette population après discussion partagée avec le couple sur le sur-risque d'admission en néonatalogie, en s'appuyant sur le fait qu'aucune différence sur la morbidité néonatale sévère n'est rapportée. Toutefois, la réduction du critère composite maternel repose essentiellement sur la réduction de la survenue d'au moins un épisode d'HTA systolique ≥ 160 mmHg et non sur des critères cruciaux ou importants (tels que la survenue d'un décès maternel, d'un hématome rétroplacentaire, d'une éclampsie ou d'un AVC qui restent des événements rares). De plus, les conséquences à moyen et long terme pour l'enfant d'un accouchement entre 34 SA et 37 SA sont peu évaluées dans cette étude et semblent plutôt en faveur d'une expectative concernant les données neurologiques à deux ans [202]. Enfin, la réduction de survenue d'une HTA sévère pour la mère en cas d'induction de naissance immédiate ne contrebalance pas le poids des complications d'une prématurité modérée pour l'enfant démontrées dans plusieurs études [205–207].

Au total, une attitude expectative avec surveillance rapprochée pour les femmes présentant une pré-éclampsie non sévère entre 34 SA et 37 SA semble préférable afin d'éviter d'induire une prématurité modérée. De plus, une attitude expectative n'augmente pas la morbidité maternelle sévère, à l'exception d'une hypertension artérielle sévère ($PAS \geq 160$ mmHg ou $PAD \geq 110$ mmHg). Une induction de naissance est néanmoins indiquée à partir de 37 SA (cf. question 4.5.2) ou en cas d'apparition de critères de sévérité.

7.5.2. *Chez les femmes avec une pré-éclampsie non sévère diagnostiquée entre 37 et 41 semaines d'aménorrhée, l'induction de naissance permet-elle de réduire la morbidité maternelle ou périnatale en comparaison à l'expectative ?*

Recommandation 4.5.2

Chez les femmes avec une pré-éclampsie non sévère diagnostiquée entre 37 et 41 semaines d'aménorrhée, il est recommandé d'induire la naissance pour réduire la morbidité maternelle.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 98 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

La pré-éclampsie survient dans 3 à 5 % des grossesses dans les pays industrialisés [208]. Elle apparaît dans la majorité des cas après 37 SA et son incidence augmente avec l'âge gestationnel [209]. Il n'existe pas de traitement de la pré-éclampsie en dehors de l'accouchement.

Chez les femmes présentant une pré-éclampsie non sévère, la balance bénéfiques/risques pour la mère et pour l'enfant d'une induction de naissance à partir de 37 SA en comparaison à l'expectative est principalement évaluée dans un seul essai contrôlé randomisé ouvert : l'essai HYPITAT [210].

Il s'agit d'un essai comparant 379 femmes déclenchées dans les 24 heures à 397 femmes pour lesquelles une expectative avec surveillance était réalisée après le diagnostic d'une HTA gravidique ou d'une pré-éclampsie non sévère entre 36 SA et 41 SA. Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant la mortalité maternelle, la morbidité maternelle sévère (éclampsie, HELLP syndrome, OAP (œdème aigu du poumon), maladie thromboembolique, hématome rétroplacentaire), l'aggravation vers une HTA sévère ($TAS \geq 170$ mmHg et/ou $TAD \geq 110$ mmHg) ou une protéinurie sévère (≥ 5 g/24 h) ou la survenue d'une hémorragie du postpartum sévère (> 1000 mL). Cette étude a retrouvé une réduction significative de la morbi-mortalité maternelle composite dans le groupe déclenchement du travail en comparaison au groupe expectative (respectivement 31 % *versus* 44 %, $RR = 0,71$ IC95 % [0,59–0,86], $p < 0,0001$). Toutefois, la réduction du critère composite maternel repose essentiellement sur la réduction de la survenue d'une HTA sévère et non sur des critères cruciaux ou importants (tels que la survenue d'un décès maternel, d'un hématome rétroplacentaire, d'une éclampsie ou d'un AVC qui restent des événements rares). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes sur le taux de césarienne (14 % *versus* 19 %, $RR = 0,75$ IC95 % [0,55–1,04], $p = 0,085$) ou la morbidité néonatale composite (6 % *versus* 8 %, $RR = 0,75$ IC95 % [0,45–1,26], $p = 0,276$). Une analyse médicoéconomique ancillaire de cet essai a montré également une réduction significative des coûts en cas de déclenchement du travail en comparaison à l'expectative (–831 € IC95 % [–1561 €–144 €]) [211].

Compte tenu de la faible proportion de patientes entre 36 et 37 SA incluses dans l'étude ($n = 75/756$) et de l'absence de différence sur la morbi-mortalité maternelle dans ce sous-groupe, les bénéfices maternels démontrés par cet essai semblent principalement retrouvés pour une induction du travail en cas de pré-éclampsie non sévère entre 37 SA et 41 SA. Par ailleurs, la population de cet essai est majoritairement représentée par des patientes atteintes d'HTA gravidique ($n = 496/756$) ce qui limite l'interprétation des résultats et la qualité de la preuve pour la population de pré-éclampsie non sévère étudiée dans cette question. L'analyse en sous-groupe confirme néanmoins une réduction du risque de morbi-mortalité maternelle composite dans le groupe déclenchement du travail en comparaison à l'expectative dans le sous-groupe pré-éclampsie (respectivement 33 % *versus* 54 %, $RR = 0,61$ IC95 % [0,45–0,82]) ; probablement par la réduction de la survenue d'une HTA sévère mais pas sur celle des critères cruciaux ou importants.

Enfin, des données récentes montrent que l'incidence des complications sévères en particulier d'éclampsie augmente avec la poursuite de la grossesse après 37 SA (respectivement 0,12 ‰ éclampsie avant 37 SA vs 0,33‰ après 37SA) [212] et que la durée d'exposition à une pré-éclampsie augmente significativement le risque de développer une HTA essentielle ultérieurement [213].

Au total, l'induction de la naissance en cas de pré-éclampsie non sévère entre 37 SA et 41 SA chez les patientes réduit la morbidité

maternelle en comparaison à l'expectative, sans majorer la morbidité néonatale ou le taux de césarienne.

7.6. Voie d'accouchement

7.6.1. *Chez les femmes avec une pré-éclampsie non sévère, la césarienne programmée comparée à une tentative de voie basse permet-elle de réduire la morbidité maternelle ou périnatale ?*

Recommandation 4.6.1

Chez les femmes avec une pré-éclampsie non sévère, il est recommandé de réaliser une tentative de voie basse en l'absence de contre-indication obstétricale.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 9 ; 100 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

L'essai HYPITAT a démontré un bénéfice d'un déclenchement du travail en comparaison à l'expectative sur la morbidité maternelle chez les femmes présentant une pré-éclampsie non sévère entre 37 SA et 41 SA pour réduire l'incidence chez les femmes des HTA sévères (PAS ≥ 170 ou PAD ≥ 100 mmHg) [173]. Pour certains auteurs, la question d'un accouchement planifié (déclenchement du travail ou césarienne programmée) se pose également chez les femmes présentant une pré-éclampsie non sévère entre 34 SA et 37 SA depuis la publication de l'étude PHOENIX [168]. Néanmoins, aucun essai contrôlé randomisé n'a évalué l'impact de la voie d'accouchement planifiée sur la morbidité maternelle et/ou néonatale chez les femmes présentant une pré-éclampsie non sévère.

Une seule étude observationnelle américaine est disponible sur le sujet publiée par Kawakita et al. [214]. Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique portant sur 5 606 femmes présentant une grossesse monofœtale compliquée d'une pré-éclampsie (modérée, sévère ou surajoutée) à 34 SA ou plus. Les patientes ayant un antécédent de césarienne étaient exclues de l'étude. L'analyse était réalisée en intention de voie d'accouchement et a comparé 5 104 déclenchements du travail à 402 césariennes programmées. Le critère de jugement principal était un critère composite maternel incluant l'admission en soins intensifs, la survenue d'un accident thrombo-embolique, la nécessité de transfusion ou d'une hystérectomie. Cette étude n'a pas rapporté de différence significative entre les deux groupes sur le critère de jugement principal maternel composite (3,2 % dans le groupe « césarienne programmée » versus 4,3 % dans le groupe « déclenchement du travail », ORa = 1,94 IC95 % [0,89–4,24]). Cependant, elle objectivait une augmentation significative des admissions maternelles en unité de soins intensifs (1,2 % versus 2,4 %, ORa = 3,29 IC95 % [1,02–10,64]) et une réduction du risque composite de morbidité néonatale (1,2 % versus 0,7 %, ORa = 0,32 IC95 % [0,10–0,99]) en cas de déclenchement par voie basse en comparaison à la césarienne programmée. Le risque d'embolie pulmonaire était néanmoins significativement plus important dans le groupe « césarienne programmée » par rapport au groupe « tentative de voie basse » (0,5 % versus 0 %, $p < 0,001$).

Il existe de nombreuses limites pouvant altérer l'applicabilité de ces résultats. Le caractère rétrospectif de l'étude induit un biais de sélection même si un ajustement sur les principaux facteurs de confusion a été réalisé. Ainsi, l'âge gestationnel lors de l'accouchement était significativement plus faible dans le groupe « césarienne programmée » que dans le groupe « déclenchement du travail » avec une différence de quasiment une semaine entre les groupes (respectivement 36,8 SA versus 37,7 SA, $p < 0,001$). Il

existe également un biais d'indication inhérent aux études de registre. Par ailleurs, la puissance de l'étude est insuffisante pour détecter les évènements de morbidité les plus sévères qui sont également les plus rares. Enfin, plus de 25 % ($n = 1\,323/5\,104$) des femmes dans cette étude présentaient une pré-éclampsie sévère, ce qui ne correspond pas à la population étudiée dans cette question.

Au total, les données de la littérature sont insuffisantes en qualité et en nombre pour évaluer la morbidité maternelle et/ou néonatale à court terme selon la voie d'accouchement chez les femmes présentant une pré-éclampsie non sévère. Il n'existe pas d'étude à notre connaissance ayant évalué la morbidité à long terme selon la voie d'accouchement dans cette population. Des données sont cependant disponibles en population générale mettant en évidence une augmentation du risque d'asthme et d'obésité pour l'enfant en cas de césarienne en comparaison à la voie basse [215]. La césarienne majeure également en cas de grossesse ultérieure le risque de mort fœtale *in utero*, de prématurité, d'anomalie d'insertion placentaire, de rupture utérine et d'hystérectomie d'hémostase [215,216]. Chez les femmes avec une pré-éclampsie non sévère, le groupe d'expert recommande donc de réaliser une tentative de voie basse en l'absence de contre-indication.

8. Champ 5 : Prise en charge d'une femme après une pré-éclampsie

8.1. *Chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie, quelles interventions non médicamenteuses permettent de réduire les complications maternelles à long terme ?*

Recommandation 5.4

Chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie, les données sont insuffisantes en qualité et en nombre pour recommander une intervention non médicamenteuse pour réduire les complications maternelles à long terme

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE**

(Delphi : $n = 44$; médiane 8 ; 86 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

La pré-éclampsie est un facteur de risque de complications cardiovasculaires à long terme [2,217,218].

Peu d'études ont étudié l'impact d'interventions non médicamenteuses pour prévenir la survenue de maladies cardiovasculaires dans la population spécifique des femmes ayant eu une pré-éclampsie. Ainsi, nous ne disposons pas d'étude ayant analysé chez les femmes ayant eu une pré-éclampsie, l'efficacité des interventions suivantes dans la prévention des complications cardiovasculaires à long terme : arrêt du tabac, promotion de l'activité physique, normalisation de l'IMC, adhérence à un type de régime alimentaire, promotion de l'allaitement. Des études sont donc nécessaires pour évaluer dans cette population spécifique, l'impact de ces interventions non médicamenteuses ; certaines étant actuellement en cours.

Un seul essai a évalué dans cette population, l'association entre l'auto-surveillance de la pression artérielle en postpartum immédiat et la survenue d'hypertension artérielle à court et moyen terme [219]. Il s'agissait d'un essai randomisé ayant mis en évidence, pour les femmes ayant eu une pré-éclampsie et nécessitant un traitement anti-hypertensif en post-partum ($n = 91$), que l'auto-surveillance de la pression artérielle en postpartum avec adaptation du traitement en comparaison aux

soins usuels (surveillance par une sage-femme libérale et selon les chiffres tensionnels : consultation avec un médecin traitant), permet d'augmenter le taux de femmes avec des pressions artérielles normales à six mois du post-partum (différence moyenne : $-5,2$ mmHg ($-9,3$; $-1,2$)). Le suivi à trois-quatre ans de ces femmes a mis en évidence que les femmes randomisées dans le groupe « auto-surveillance » ($n = 31$) avaient à moyen terme une pression artérielle diastolique moins élevée que les femmes du groupe « soins usuels » ($n = 31$) (différence moyenne : $-7,4$ mmHg ($-10,7$; $-4,2$), $p < 0,001$) [220]. Ainsi, une meilleure surveillance de la pression artérielle en postpartum immédiat avec une adaptation du traitement anti-hypertensif permettrait de limiter la survenue d'une hypertension artérielle à court et à moyen terme et probablement à plus long terme, et ainsi pourrait prévenir la survenue de complications cardiovasculaires plus sévères à long terme liées à l'hypertension artérielle. Toutefois ces résultats sont limités par les faibles effectifs, et par les critères de sélection de la population (femmes ayant eu une pré-éclampsie et nécessitant un traitement en postpartum). Des essais avec des effectifs plus importants sont à envisager avant de décider d'une politique de santé.

8.2. Chez les femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie isolée, la réalisation d'un bilan à la recherche d'une thrombophilie héréditaire permet-elle de réduire les complications maternelles et/ou obstétricales ultérieures ?

Proposition 5.2

Chez les femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie isolée, il est recommandé de ne pas réaliser de bilan à la recherche d'une thrombophilie héréditaire, car il n'y a pas d'association entre la présence d'une thrombophilie et la survenue d'une pré-éclampsie. Nous ne disposons pas de données sur les complications maternelles à long terme dans cette population.

RECOMMANDATION FORTE QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

(Delphi : $n = 44$; médiane 9 ; 95 % en accord au 1^{er} tour)

Argumentaire :

Association entre thrombophilie héréditaire et pré-éclampsie

Les données les plus récentes et les plus robustes dont nous disposons, sont issues de la méta-analyse de Rodger [221] ayant inclus dix études de cohorte prospectives, menées entre 1950 et 2007, évaluant l'association entre thrombophilie héréditaire (Facteur V Leiden, prothrombine G20210A, déficit en protéine C, déficit en protéine S, déficit en antithrombine, hyperhomocystéinémie, MTHFR (Méthylène-tétrahydrofolate réductase)) et survenue de pré-éclampsie. Il n'a pas été mis en évidence d'association entre la présence d'une mutation du facteur V Leiden et le risque de pré-éclampsie (21 833 femmes ; risque de pré-éclampsie de 3,8 % en cas de mutation versus 3,2 % en l'absence de mutation ; OR = 1,3 (0,89–1,70)). De même, il n'a pas été retrouvé d'association entre une mutation du gène de la prothrombine et la survenue d'une pré-éclampsie (14 254 femmes ; 6 études ; risque de pré-éclampsie de 3,5 % en cas de mutation versus 3,0 % en l'absence de mutation ; OR = 1,25 (0,79–1,99)). Une étude plus récente, prospective, multicentrique a inclus des femmes avec un antécédent de pré-éclampsie et a comparé la récurrence de pré-éclampsie selon la présence de thrombophilie ou non [222]. Il a été mis en évidence un sur-risque de récurrence de pré-éclampsie en cas de thrombophilie héréditaire (14/27 (51,9 %)) en comparaison à l'absence de thrombophilie (29/112 (25,9 %)) (OR 3,08) (1,2–8,0), $p = 0,017$.

Mais dans cette étude les effectifs sont faibles, et il y a une hétérogénéité des types de thrombophilies et des traitements préventifs administrés.

Il n'a pas été mis en évidence d'association entre la mutation du gène MTHFR et la survenue de complications obstétricales, il n'est donc pas indiqué de rechercher cette mutation.

De plus, en population générale, en l'absence d'antécédent personnel de thrombose ou d'antécédent familial de thrombophilie constitutionnelle sévère, il n'est pas recommandé de réaliser un bilan de thrombophilie [223].

Ainsi l'antécédent de pré-éclampsie isolée n'est pas une indication à réaliser un bilan de thrombophilie héréditaire.

Traitement préventif en cas de thrombophilie et d'antécédent de pré-éclampsie

Nous disposons de peu d'études ayant inclus des patientes ayant un antécédent de pré-éclampsie isolée et une thrombophilie pour évaluer l'impact d'un traitement préventif sur la survenue de complications obstétricales ultérieures. Ces deux antécédents ne définissent la population d'étude que pour un seul essai [78], dans les autres essais il a été réalisé des analyses secondaires dans cette population spécifique [73,224].

L'essai FRUIT (FRactionated heparin in pregnant women with a history of Utero-placental Insufficiency and Thrombophilia) était un essai contrôlé randomisé, multicentrique, international ayant inclus des patientes ayant un antécédent de prématurité pour pathologie hypertensive ou pour RCIU et une thrombophilie [78]. Deux groupes ont été comparés : le groupe aspirine 80 mg et le groupe aspirine 80 mg et HBPM 5000 UI. Dans cet essai, seulement 58 femmes avaient un antécédent de pré-éclampsie dans le groupe intervention et 49 femmes dans le groupe contrôle. Cet essai a retrouvé de façon significative une diminution de la survenue de pré-éclampsie avant 34 SA dans le groupe intervention (0 % versus 8,7 % ; $p = 0,012$; OR = 8,7 (1,9–15,5)). Il n'a pas été retrouvé de différence concernant la survenue de RCIU, de pré-éclampsie quel que soit l'âge gestationnel de survenue, de maladie thromboembolique, de MFIU et de HRP.

L'essai TIPPS était un essai multicentrique, randomisé, international ayant inclus les femmes ayant une thrombophilie (dont un SAPL) [224]. Les deux bras de randomisation étaient : traitement par HBPM et absence de traitement. Dans cet essai, seulement 20 femmes dans le groupe intervention avaient un antécédent de pré-éclampsie et 25 femmes dans le groupe contrôle. Le critère de jugement principal était un critère composite (pré-éclampsie sévère/précoce, RCIU, MFIU, maladie thrombo-embolique). Une analyse secondaire a été réalisée selon cet antécédent de pré-éclampsie et de pré-éclampsie sévère ou précoce. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes pour le critère de jugement composite en cas d'antécédent de pré-éclampsie, (7/20 versus 6/25 ; OR = 1,5 (0,6–3,6) ; $p = 0,42$), ainsi qu'en cas d'antécédent de pré-éclampsie précoce/sévère (6/13 versus 2/9 ; OR = 2,10 (0,5–8,1) ; $p = 0,29$).

L'essai NOH-PE était un essai unicentrique français ayant inclus des femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie [73]. Les deux bras de randomisation étaient : aspirine 100 mg associée à l'HBPM 4000 UI versus aspirine seule. Le critère de jugement était un critère composite (pré-éclampsie, RCIU < 5^e percentile, MFIU après 20 SA, HRP). Une analyse en sous-groupe a été réalisée pour les femmes ayant une thrombophilie (sans SAPL) et a inclus 14 femmes dans le groupe intervention et 18 femmes dans le groupe contrôle. Il n'a pas été retrouvé de réduction des pré-éclampsies dans le groupe traité par HBPM en comparaison au groupe traité par aspirine seule (aHR = 0,71 (0,23–2,17), $p = 0,54$).

Ainsi, chez les femmes ayant un antécédent isolé de pré-éclampsie et une thrombophilie, il n'a pas été démontré l'intérêt d'une stratégie de prise en charge médicamenteuse préventive pour réduire les complications obstétricales ultérieures en cas de

nouvelle grossesse en dehors d'une stratégie classique de supplémentation par aspirine du seul fait de l'antécédent de pré-éclampsie. Toutefois, ces essais présentent des limites (faibles effectifs, traitements débutés à des termes différents, critères composites) qui rendent difficile l'interprétation de leurs résultats.

Les données de la littérature ne permettent pas d'isoler des études, les femmes avec thrombophilie et antécédent de pré-éclampsie sévère. Ces femmes devront donc bénéficier de la prise en charge recommandée pour les femmes ayant eu un antécédent de pré-éclampsie sévère.

Complications maternelles à long terme en cas de thrombophilie et d'antécédent de pré-éclampsie

Les complications à long terme n'ont pas été étudiées spécifiquement dans la population des femmes ayant eu une pré-éclampsie isolée et ayant une thrombophilie.

En conclusion, chez les femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie isolée, il est recommandé de ne pas réaliser de bilan à la recherche d'une thrombophilie héréditaire, car il n'y a pas d'association entre la présence d'une thrombophilie et la survenue d'une pré-éclampsie.

8.3. *Chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie, la réalisation d'un bilan à la recherche d'un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) permet-elle de réduire les complications maternelles ou obstétricales ultérieures ?*

Recommandation 5.3

Chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie après 34 semaines d'aménorrhée, il est recommandé de ne pas réaliser un bilan à la recherche d'un syndrome des anti-phospholipides (SAPL).

RECOMMANDATION FORTE QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie avant 34 semaines d'aménorrhée, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à l'intérêt de la réalisation systématique d'un bilan à la recherche d'un syndrome des anti-phospholipides (SAPL).

ABSENCE DE RECOMMANDATION QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

(Delphi : $n = 45$; médiane 8 ; 91 % en accord au 2nd tour)

Argumentaire :

Diagnostic de SAPL en cas d'antécédent de pré-éclampsie

Les critères de Sidney de 2006 pour définir un SAPL associent la présence d'anticorps biologiques (anticorps anti-cardiolipines, lupus anticoagulant, anticorps anti-bêta2GP1) et au moins une manifestation clinique parmi lesquelles on retrouve la pré-éclampsie survenant avant 34 SA [225]. Ce critère diagnostic de pré-éclampsie avant 34 SA est ancien et fondé sur des études cas-témoins de faibles effectifs et présentant de nombreuses limites. Une méta-analyse a repris 28 études et a étudié l'association entre la présence d'anticorps APL biologiques et de complications obstétricales [226]. Elle a mis en évidence une très grande hétérogénéité des études concernant leur méthodologie (études cas-témoins ou de cohortes), les seuils d'anticorps retenus pour définir la positivité, le délai entre deux bilans pour confirmer la positivité, les définitions des complications obstétricales retenues. Cette méta-analyse a mis en évidence des résultats très discordants concernant l'association entre les anticorps biologiques APL et la survenue de pré-éclampsie. Une étude plus récente cas-témoin a

mis en évidence dans le groupe cas défini par la survenue d'un cas de prématurité avant 36 SA pour pré-éclampsie ou insuffisance placentaire, une incidence d'APL biologique plus élevée que dans le groupe témoin [227].

Ainsi, chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie, les données sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à la réalisation systématique d'un bilan à la recherche d'un syndrome des anti-phospholipides.

Toutefois, la pré-éclampsie sévère avant 34 SA fait partie des critères de Sydney pour le diagnostic de SAPL. Ainsi en cas de pré-éclampsie sévère avant 34 SA, la patiente pourra bénéficier d'un bilan biologique à la recherche d'un SAPL.

Traitement préventif en cas d'antécédent de pré-éclampsie et de diagnostic de SAPL

De nombreuses études se sont intéressées au traitement préventif en cas de SAPL diagnostiqué avec comme critère clinique de complications obstétricales essentiellement des fausses couches spontanées précoces répétées. Nous disposons de très peu de données concernant les patientes ayant un SAPL diagnostiqué par des APL positifs et un antécédent de pré-éclampsie isolée.

L'aspirine préventive seule dans cette population n'a pas fait l'objet d'essais randomisés contre placebo, et dans les études publiées, l'aspirine est utilisée en association avec d'autres traitements.

L'essai FRUIT 2 multicentrique, international, ayant inclus des femmes avec des APL positifs et un antécédent de pré-éclampsie ou de RCIU a comparé deux bras de randomisation : aspirine ($n = 16$) versus aspirine et HBPM ($n = 16$) avant 12 SA [80]. Le critère de jugement principal était la récurrence de pathologies hypertensives, de pré-éclampsie, de HELLP ou d'éclampsie avant 34 SA. Neuf femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie ont été incluses dans le groupe intervention et sept dans le groupe contrôle. Cet essai a été arrêté précocement du fait d'une faible incidence du critère de jugement principal. Il n'a pas été mis en évidence de différences significatives concernant la survenue de RCIU, de pré-éclampsie, de MFIU, d'HRP, ou d'évènements thromboemboliques entre les deux groupes.

L'essai TIPPS, multicentrique, randomisé, international a inclus des femmes ayant une thrombophilie dont un SAPL et a comparé deux bras de randomisation : HBPM et absence de traitement, avec un critère de jugement principal composite (pré-éclampsie sévère/précoce, RCIU, MFIU, MTE) [224]. Douze femmes avec des APL positifs ont été incluses dans le groupe intervention et dix dans le groupe contrôle. L'antécédent de pré-éclampsie n'était pas renseigné dans cet essai et une analyse secondaire n'a donc pas été réalisée dans ce sous-groupe.

Ainsi, nous ne disposons pas de données démontrant que, dans le sous-groupe de femmes avec SAPL obstétrical diagnostiqué par une pré-éclampsie avant 34 SA, l'ajout d'HBPM en cas de future grossesse en plus de l'aspirine réduit les complications obstétricales.

En revanche, pour les femmes ayant un SAPL diagnostiqué avec un autre critère clinique que l'antécédent de pré-éclampsie, la prévention par aspirine et HBPM lors d'une grossesse ultérieure a montré son efficacité pour réduire le risque de FCS (fausse couche spontanée) et de complications thromboemboliques [228–231].

Les données concernant l'effet de l'hydroxychloroquine pour les patientes ayant un antécédent de pré-éclampsie seule et de positivité des APL sont très peu nombreuses et ne permettent pas d'émettre de recommandations.

Ainsi en cas d'antécédent de pré-éclampsie et de SAPL, un traitement préventif par aspirine est à instaurer et un traitement préventif par HBPM sera à discuter selon les autres antécédents.

Complications maternelles à long terme

Concernant les complications maternelles à long terme, nous ne disposons pas de données spécifiques chez les femmes ayant une

positivité des APL et ayant eu une pré-éclampsie. Des études ont été menées pour évaluer les risques thromboemboliques à long terme après un SAPL obstétrical mais celui-ci était défini par l'antécédent de FCS répétées. Une seule étude rétrospective unicentrique menée entre 1992 et 2017 ayant inclus des femmes avec SAPL obstétrical a décrit le taux d'événements thromboemboliques après une grossesse avec un délai moyen de suivi de 10,9 années [232]. Parmi les 115 femmes incluses, 12 ont présenté un événement thromboembolique. Le taux de pré-éclampsie/éclampsie n'était pas différent dans le groupe des femmes ayant eu un événement thromboembolique (2/12 (16,6 %)) comparativement au groupe des femmes n'ayant pas présenté d'événement thromboembolique (19/103 (18 %)) ($p = 0,8$).

8.4. Chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie, une consultation avec un spécialiste d'organe permet-elle de réduire les complications maternelles ou obstétricales ultérieures ?

Recommandation 5.4

Chez les femmes ayant présenté une pré-éclampsie, l'absence de données évaluant les bénéfices d'une consultation avec un spécialiste d'organe ne permet pas d'émettre une recommandation quant à son intérêt en routine pour réduire les complications maternelles ou obstétricales ultérieures.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Néanmoins, en raison du risque élevé de développer une hypertension artérielle chronique à moyen terme et du risque accru de complications cardiovasculaires à long terme, il est recommandé d'informer les femmes ayant présenté une pré-éclampsie de la nécessité d'un suivi médical pour surveiller la pression artérielle et prendre en charge de possibles autres facteurs de risque cardiovasculaires.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE**

(Delphi : $n = 45$; médiane 8 ; 96 % en accord au 2nd tour)

Argumentaire :

À court terme

Toute femme doit être revue en postpartum par un médecin ou une sage-femme [233]. En cas de pré-éclampsie, une consultation dans le postpartum doit être réalisée par un médecin en accord avec les recommandations de l'HAS [234]. Cette consultation devra être centrée sur l'évaluation et la prévention du risque cardiovasculaire (avec au moins une mesure de la pression artérielle et un contrôle de la protéinurie). Le groupe d'expert préconise, en accord avec les recommandations de l'HAS que la persistance d'une hypertension artérielle ou d'une protéinurie anormalement élevée doit conduire à une consultation avec un médecin spécialisé dans la prise en charge du risque cardiovasculaire.

À moyen et long terme, l'antécédent de pré-éclampsie est un facteur de risque de récurrences lors des prochaines grossesses (Question 1.2). Les femmes ayant eu une pré-éclampsie sont plus à risque de complications cardiovasculaires : risque multiplié par 4 d'arrêt cardiaque, par 2,5 de pathologies coronariennes, par 1,8 d'AVC, par 2,2 de décès par pathologies cardiovasculaires, par 2,5 d'HTA [235], par 5 de pathologie rénale terminale [236–238] et par 3 de démence vasculaire [239]. La physiopathologie de ces complications à long terme reste encore mal comprise.

Aucune étude n'a évalué chez les femmes ayant eu une pré-éclampsie, l'impact d'une consultation médicale, que ce soit avec un spécialiste d'organe ou non, afin de réduire les complications

obstétricales ultérieures ou maternelles à long terme (Recherche d'articles publiés entre 2000 et 2022 ; en anglais ou en français ; terme MESH : *postpartum care, postpartum period, follow up, preeclampsia, hypertensive disorders of pregnancy, prevention, cardiologist, nephrologist, general practitioner, cardiovascular diseases, hypertension, renal dysfunction, kidney disease, vascular diseases, cardiovascular risk, risk assessment*). Cela est sans doute dû à la grande hétérogénéité des organisations de soins selon les pays avec des parcours de soins différents concernant l'accès et la prise en charge à distance de l'accouchement aux spécialistes d'organes, ou aux médecins spécialisés en prévention.

Les seules données disponibles concernant les consultations du postpartum sont des données descriptives en particulier en France. L'étude de Boucheron *et al.* menée à partir des données du SNIRFrance, ayant inclus 62 260 femmes ayant eu une pré-éclampsie entre 2010 et 2018, renseigne sur le type de consultations réalisées en postpartum et leur délai de réalisation [213]. Parmi les femmes ayant eu une pré-éclampsie, durant la 1^{re} année du postpartum : 57 066 (86,1 %) ont consulté un médecin généraliste, 4525 (6,8 %) un cardiologue, 11 756 (17,7 %) un autre spécialiste (neurologue, néphrologue, endocrinologue). Le délai médian de consultation en postpartum était de 28 jours (13–92) pour le médecin généraliste, de 165 jours (40–712) pour le cardiologue et de 117 jours (75–310) pour un autre spécialiste. Il n'y a pas eu de comparaison entre les femmes ayant eu une consultation avec un spécialiste d'organe et celles n'en ayant pas eu sur la survenue de complications. Par ailleurs, le motif de la consultation avec le médecin généraliste n'était pas précisé et donc pas nécessairement centré sur le risque cardiovasculaire. Dans cette étude, l'incidence cumulée d'hypertension artérielle chronique à huit ans après une pré-éclampsie était supérieure à 20 %.

Du fait de l'absence de données dans la littérature, les recommandations des différentes sociétés savantes de gynécologie-obstétrique ne précisent pas pour la plupart le professionnel à consulter [11–14,17], le NICE au Royaume-Uni laisse le choix entre le médecin généraliste et le spécialiste [58], et le RANZCOG oriente vers le médecin généraliste [19]. Quant aux sociétés européennes de cardiologie et de d'HTA, elles recommandent après une pré-éclampsie, une évaluation annuelle avec le médecin généraliste de la pression artérielle et des facteurs de risques métaboliques [240,241].

Ainsi, du fait du risque augmenté de complications cardiovasculaires à long terme après une pré-éclampsie, un suivi médical doit être mis en place pour informer les femmes de ce risque, prendre en charge les autres facteurs de risque cardiovasculaires, dépister et traiter précocement ces complications. Cependant, il n'est pas possible en se basant sur les données actuelles de la littérature d'en déterminer les modalités et en particulier de déterminer si ce suivi médical doit être réalisé par un médecin généraliste ou un médecin spécialiste d'organes. Une collaboration entre tous les professionnels de la santé centrée sur la femme doit se mettre en place selon l'organisation et l'accessibilité aux soins.

De plus, du fait du risque augmenté de récurrence de la pré-éclampsie lors d'une prochaine grossesse, les femmes doivent être informées de ce risque, des possibilités de prise en charge préventive par aspirine, et les autres facteurs de risque de pré-éclampsie doivent être évalués et prévenus.

Déclaration de liens d'intérêts

Loïc Sentilhes a participé à des réunions de conseil pour Ferring, GSK et Bayer, et a participé à des symposiums pour Ferring, GSK, Bayer et Norgine dans les trois dernières années. Thomas Schmitz a participé à des réunions de conseil pour Dilafor dans les trois dernières années. Chloé Arthuis a participé à des réunions de

conseil pour Roche Diagnostics dans les trois dernières années. Tiphaine Barjat a participé à des réunions de conseil pour Norgine et Roche Diagnostics, et a reçu une subvention pour un projet de recherche de Roche Diagnostics dans les trois dernières années. Charles Garabedian a participé à des réunions de conseil pour Bioserenity et a participé à des symposiums pour Ferring et General Electrics dans les trois dernières années. Vassilis Tsatsaris a participé à des réunions de conseils pour Roche Diagnostics, Novonordisk et Sanofi, a participé à des symposiums pour Roche Diagnostics, a reçu de la part de Roche Diagnostics une subvention pour de la recherche, a des partenariats de recherche avec Perkin Elmer et Thermo Fischer, a une participation dans Pregnomics, et a organisé des webinaires pour General Electric et Obseva. Paul Guerby a participé à des réunions de conseil pour Norgine et Roche Diagnostics et a participé à un symposium pour Thermofisher. Paul Berveiller a participé à des réunions de conseil pour Bioserenity, Ferring et a participé à des symposiums pour Norgine et General Electrics dans les trois dernières années.

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

Annexes S1–S3. Champs 6 : Documents grand-public

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2023.10.002>.

Références

- Bonnet MP, Garnier M, Keita H, Compere V, Arthuis C, et al. Reproduction de : recommandations formalisées d'experts. Prise en charge de la patiente avec une pré-éclampsie sévère-RFE communes Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR) – Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CGNOF). *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2022;50(1):2–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2021.11.003>.
- Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet* 2021;398(10297):341–54. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32335-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32335-7).
- Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G, et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère–Enfant study (Part 1). *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2003;110(5):475–84. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.02096.x>.
- Goffinet F, Aboulker D, Paris-Llado J, Bucourt M, Uzan M, Papiernik E, et al. Screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2001;108(5):510–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00116.x>.
- Enquête Nationale Périnatale. Rapport 2021 [Internet]. Disponible sur : https://enp.inserm.fr/wp-content/uploads/2023/09/ENP2021_Rapport_MAJ_Juin2023.pdf (consulté le 20/09/2023).
- Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):IX–XIV. <http://dx.doi.org/10.1081/PRG-100104165>.
- Recommandations de la SFHTA [Internet]. Disponible sur : https://www.sfhta.eu/?page_id=3404 [cited 2021 Dec 6].
- Magee LA, von Dadelszen P, Bohun CM, Rey E, El-Zibdeh M, Stalker S, et al. Serious perinatal complications of non-proteinuric hypertension: an international, multicentre, retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol* 2003;25(5):372–82. [http://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30579-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30579-5).
- Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, Sharp S, Zamora J, Khan KS, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Med* 2009;7:10. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-7-10>.
- Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;97(2):261–7. [http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)01125-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(00)01125-x).
- Magee LA, Smith GN, Bloch C, Côté AM, Jain V, Nerenberg K, et al. Guideline No. 426: hypertensive disorders of pregnancy: diagnosis, prediction, prevention, and management. *J Obstet Gynaecol Can* 2022;44(5):547–5710. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2022.03.002>.
- Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupta S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2022;27:148–69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008>.
- Poon LC, Magee LA, Verloren S, Shennan A, von Dadelszen P, Sheiner E, et al. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: compiled by the Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee of FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics). *Int J Gynaecol Obstet* 2021;154(Suppl. 1):3–31. <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13763>.
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145(Suppl. 1):1–33. <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
- Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2019;366:15119. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.15119>.
- NICE. PLGF-based testing to help diagnose suspected preterm pre-eclampsia. *Diagnosics guidance [DG49]* [Internet] 27/07/2022. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/dg49> (consulté le 20/09/2023).
- ACOG Practice Bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019;133(1):1. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>.
- Low-dose aspirin use for the prevention of preeclampsia and related morbidity and mortality. American College of Obstetricians and Gynecologists. [internet]. ACOG; 2021. Disponible sur : <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/12/low-dose-aspirin-use-for-the-prevention-of-preeclampsia-and-related-morbidity-and-mortality> (Accessed July 22, 2022).
- Diagnosis and Treatment of Hypertension and Pre-eclampsia in Pregnancy in Aotearoa New Zealand: a clinical practice guideline [Internet]. Ministry of Health NZ; 2022. Disponible sur : <https://www.health.govt.nz/publication/diagnosis-and-treatment-hypertension-and-pre-eclampsia-pregnancy-new-zealand-clinical-practice> (consulté le 20/09/2023).
- Reddy M, Fenn S, Rolnik DL, Mol BW, da Silva Costa F, Wallace EM, et al. The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224(2):217e1–217e11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.019>.
- Khan N, Andrade W, De Castro H, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Impact of new definitions of pre-eclampsia on incidence and performance of first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55(1):50–7. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.21867>.
- Lai J, Syngelaki A, Nicolaides KH, von Dadelszen P, Magee LA. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224(5):518e1–518e11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.004>.
- Berthet A, Bartolo S, Subtil D, Clouqueur E, Garabedian C, Azaïs H. Spot urine protein-to-creatinine ratio as a diagnostic test in pre-eclampsia: a gold standard? *Int J Gynecol Obstet* 2020;149(1):76–81. <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13094>.
- Geneen LJ, Webster KE, Reeves T, Eadon H, Maresh M, Fishburn S, et al. Protein-creatinine ratio and albumin-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria in pregnant women with hypertension: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Pregnancy Hypertens* 2021;25:196–203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2021.06.013>.
- Blondel B, Gonzalez L, Raynaud P. Enquête nationale périnatale 2016. Les naissances et les établissements Situation et évolution depuis 2010. Rapport. [internet]. DREES, 11/10/2017. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/rapports/enquete-nationale-perinatale-2016-les-naissances-et-les-etablissements> (Consulté le 20/09/2023).
- 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* 2016;353:i1753. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1753>.
- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330(7491):565. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38380.674340.E0>.
- Li T, Wang Y, Wu L, Ling Z, Li C, Long W, et al. The association between ABO Blood Group and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:665069. <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.665069>.
- You SH, Cheng PJ, Chung TT, Kuo CF, Wu HM, Chu PH. Population-based trends and risk factors of early- and late-onset preeclampsia in Taiwan 2001–2014. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):199. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-018-1845-7>.
- Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med* 2022;386(19):1817–32. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra2109523>.
- Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53(5):812–8. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIO-NAHA.108.127977>.
- Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33(1):8–15. <http://dx.doi.org/10.1159/000341264>.
- Oliveira N, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG, Baschat AA. External validity of first-trimester algorithms in the prediction of pre-eclampsia

- disease severity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44(3):286–92. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.13433>.
- [34] Mendoza M, García-Manau P, Arévalo S, Avilés M, Serrano B, Sánchez-Durán MA, et al. Diagnostic accuracy of first-trimester combined screening for early-onset and preterm pre-eclampsia at 8–10 compared with 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57(1):84–90. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.22071>.
- [35] Boutin A, Guerby P, Gasse C, Tapp S, Bujold E. Pregnancy outcomes in nulliparous women with positive first-trimester preterm preeclampsia screening test: the Great Obstetrical Syndromes cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224(2):204e1–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.008>.
- [36] 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 pre-eclampsia. *N Engl J Med* 2017;377(7):613–22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1704559>.
- [37] Guy GP, Leslie K, Diaz Gomez D, Forenc K, Buck E, Khalil A, et al. Implementation of routine first trimester combined screening for pre-eclampsia: a clinical effectiveness study. *BJOG* 2021;128(2):149–56. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16361>.
- [38] Rotchell YE, Cruickshank JK, Gay MP, Griffiths J, Stewart A, Farrell B, et al. Barados low dose aspirin study in pregnancy (BLASP): a randomised trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(3):286–92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10088.x>.
- [39] Hastie R, Tong S, Wikström AK, Sandström A, Hesselman S, Bergman L. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224(1):95e1–95e12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.023>.
- [40] Man R, Hodgetts Morton V, Devani P, Morris RK. Aspirin for preventing adverse outcomes in low risk nulliparous women with singleton pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;262:105–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.017>.
- [41] Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395(10220):285–93. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32973-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32973-3).
- [42] Golding J. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy. The Jamaica Low dose aspirin study group. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(3):293–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10089.x>.
- [43] Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329(17):1213–8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199310213291701>.
- [44] Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369(9575):1791–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60712-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60712-0).
- [45] Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(3):287–2930. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.561>.
- [46] Lin L, Huai J, Li B, Zhu Y, Juan J, Zhang M, et al. A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2):251e1–251e12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.004>.
- [47] van Vliet EOG, Askie LA, Mol BWJ, Oudijk MA. Antiplatelet agents and the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017;129(2):327–36. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001848>.
- [48] CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343(8898):619–29.
- [49] Uzan S, Beauflis M, Breart G, Bazin B, Capitant C, Paris J. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet* 1991;337(8755):1427–31. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93124-r](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)93124-r).
- [50] Zen M, Haider R, Simmons D, Peek M, Nolan CJ, Padmanabhan S, et al. Aspirin for the prevention of pre-eclampsia in women with pre-existing diabetes: systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2022;62(1):12–21. <http://dx.doi.org/10.1111/ajo.13460>.
- [51] Moore GS, Allshouse AA, Post AL, Galan HL, Heyborne KD. Early initiation of low-dose aspirin for reduction in preeclampsia risk in high-risk women: a secondary analysis of the MFMU High-Risk Aspirin Study. *J Perinatol* 2015;35(5):328–31. <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.214>.
- [52] Bergeron TS, Roberge S, Carpentier C, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Prevention of preeclampsia with aspirin in multiple gestations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2016;33(6):605–10. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1570381>.
- [53] ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevenção da Pré-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. *J Obstet Gynaecol* 1996;103(1):39–47. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1996.tb09513.x>.
- [54] Sibai BM, Mirro R, Chesney CM, Leffler C. Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;74(4):551–7.
- [55] Roberts MS, Joyce RM, McLeod LJ, Vial JH, Seville PR. Slow-release aspirin and prostaglandin inhibition. *Lancet* 1986;1(8490):1153–4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91865-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91865-9).
- [56] Leonhardt A, Bernert S, Watzet B, Schmitz-Ziegler G, Seyberth HW. Low-dose aspirin in pregnancy: maternal and neonatal aspirin concentrations and neonatal prostanoid formation. *Pediatrics* 2003;111(1):e77–81. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.111.1.e77>.
- [57] Hertz-Picciotto I, Hopenhayn-Rich C, Colub M, Hooper K. The risks and benefits of taking aspirin during pregnancy. *Epidemiol Rev* 1990;12:108–48. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036049>.
- [58] NICE. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline [NG133]. [internet] NICE; 2019. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133> (Consulté le 20/09/2023).
- [59] Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019(10):CD004659. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004659.pub3>.
- [60] Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021;326(12):1192–206. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.8551>.
- [61] van Doorn R, Mukhtarova N, Flyke IP, Lasarev M, Kim K, Hennekens CH, et al. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16(3):e0247782. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0247782>.
- [62] Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(2):110–120.e6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.076>.
- [63] Turner JM, Robertson NT, Hartel G, Kumar S. Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55(2):157–69. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.20859>.
- [64] Roberge S, Nicolaidis KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(5):491–9. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.12421>.
- [65] Groeneveld E, Lambers MJ, Lambalk CB, Broeze KA, Haapsamo M, de Sutter P, et al. Preconception low-dose aspirin for the prevention of hypertensive pregnancy complications and preterm delivery after IVF: a meta-analysis with individual patient data. *Hum Reprod* 2013;28(6):1480–8. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det022>.
- [66] Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *Lancet* 2014;384(9937):29–36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60157-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60157-4).
- [67] Godier A, Fontana P, Motte S, Steib A, Bonhomme F, Schlumberger S, et al. Gestion des agents antiplaquetaires pour une procédure invasive programmée. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT), en collaboration avec la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR). *Anesth Reanim* 2018;4(6):548–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2018.01.002>.
- [68] Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llaui JV, Samama CM, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(12):999–1015. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0b013e32833f6f6f>.
- [69] Vela Vázquez RS, Peláez Romero R. Aspirin and spinal haematoma after neuraxial anaesthesia: myth or reality? *Br J Anaesth* 2015;115(5):688–98. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeV348>.
- [70] Ayala DE, Uciada R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013;30(1–2):260–79. <http://dx.doi.org/10.3109/07420528.2012.717455>.
- [71] Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women. *Hypertension* 2003;41(3 Pt 2):651–6. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000047876.63997.EE>.
- [72] Bonten TN, Saris A, van Oostrom MJ, Snoep JD, Rosendaal FR, Zwaginga J, et al. Effect of aspirin intake at bedtime versus on awakening on circadian rhythm of platelet reactivity. A randomised cross-over trial. *Thromb Haemost* 2014;112:1209–18. <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-05-0453>.
- [73] Gris JC, Chaleuleur C, Molinari N, Marès P, Fabbro-Peray P, Quéré I, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost* 2011;106(6):1053–61. <http://dx.doi.org/10.1160/TH11-05-0340>.
- [74] Steegers EAP, van Dadelzen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376(9741):631–44. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60279-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60279-6).
- [75] Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debarge V, Chaleuleur C, Bages K, et al. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016;128(5):1053–63. <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000001673>.
- [76] Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, Kane SC, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth

- restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(3):296e1–296e14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.014>.
- [77] Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llorca E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2021;226(2S):S1126–44e. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.006>.
- [78] de Vries JJP, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH, FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost* 2012;10(1):64–72. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x>.
- [79] Karadağ C, Akar B, Göneç C, Aslancan R, Yılmaz N, Çalıskan E. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(11):1934–9. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2019.1671348>.
- [80] van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JJP, FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;197:168–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.12.011>.
- [81] Rodger MA, Gris JC, de Vries JJP, Martinelli I, Rey E, Schleussner E, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet* 2016;388(10060):2629–41. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31139-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31139-4).
- [82] Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10(10):CD001059. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001059.pub5>.
- [83] Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(3):639–49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2006.01.068>.
- [84] Levine RJ, Haut JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337(2):69–76. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199707103370201>.
- [85] Belizán JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991;325:1399–405. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199111143252002>.
- [86] Castebon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, et al. Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006–2007). *Br J Nutr* 2009;102(5):733–43. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114509274745>.
- [87] López-Jaramillo P, Delgado F, Jácome P, Terán E, Ruano C, Rivera J. Calcium supplementation and the risk of preeclampsia in Ecuadorian pregnant teenagers. *Obstet Gynecol* 1997;90(2):162–7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00254-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00254-8).
- [88] Villar J, Repke JT. Calcium supplementation during pregnancy may reduce preterm delivery in high-risk populations. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(4 Pt1):1124–31. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90669-x](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(90)90669-x).
- [89] Sanchez-Ramos L, Briones DK, Kaunitz AM, Delvalle GO, Gaudier FL, Walker CD. Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients. *Obstet Gynecol* 1994;84(3):349–53.
- [90] Lopez-Jaramillo P, Narvaez M, Felix C, Lopez A. Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension. *Lancet* 1990;335(8684):293. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90112-i](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(90)90112-i).
- [91] Niromanesh S, Laghaei S, Mosavi-Jarrahi A. Supplemental calcium in prevention of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74(1):17–21. [http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292\(01\)00374-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292(01)00374-5).
- [92] Kinshella MLW, Sarr C, Sandhu A, Bone JN, Vidler M, Moore SE, et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG* 2022;129(11):1833–43. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.17222>.
- [93] Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R. Could vitamin D be effective in prevention of preeclampsia? *Nutrients* 2021;13(11):3854. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13113854>.
- [94] Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3517–22. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0718>.
- [95] Nema J, Sundrani D, Joshi S. Role of vitamin D in influencing angiogenesis in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2019;38(4):201–7. <http://dx.doi.org/10.1080/10641955.2019.1647231>.
- [96] Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144(PtA):138–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003>.
- [97] Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7(7):CD008873. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub4>.
- [98] Aguilar-Cordero MJ, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, León-Ríos XA, Rivero-Blanco T, Pérez-Castillo IM. Vitamin D, preeclampsia and prematurity: a systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Midwifery* 2020;87:102707. <http://dx.doi.org/10.1016/j.midw.2020.102707>.
- [99] Gallo S, McDermid JM, Al-Nimr RI, Hakeem R, Moreschi JM, Pari-Keener M, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: an evidence analysis center systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet* 2020;120(5):898–924.e4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2019.07.002>.
- [100] Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ* 2017;j5237. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j5237>.
- [101] Khaing W, Vallibhakara SAO, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, et al. Calcium and vitamin D supplementation for prevention of preeclampsia: a systematic review and network meta-analysis. *Nutrients* 2017;9(10):1141. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9101141>.
- [102] Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:148–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.008>.
- [103] Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr* 2020;39(6):1742–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.015>.
- [104] Fu Z mei, Ma Z zhi, Liu G jie, Wang L ling, Guo Y. Vitamins supplementation affects the onset of preeclampsia. *J Formos Med Assoc* 2018;117(1):6–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2017.08.005>.
- [105] Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015;103(5):1278–1288.e4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.019>.
- [106] Jamilian M, Amirani E, Asemi Z. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on glucose homeostasis, inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2019;38(5):2098–105. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.10.028>.
- [107] Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Favorable effects of vitamin D supplementation on pregnancy outcomes in gestational diabetes: a double blind randomized controlled clinical trial. *Horm Metab Res* 2014;47(8):565–70. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1394414>.
- [108] Karamali M, Asemi Z, Ahmadi-Dastjerdi M, Esmailzadeh A. Calcium plus vitamin D supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Public Health Nutr* 2016;19(1):156–63. <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980015000609>.
- [109] Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR, et al. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with foeto-maternal outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(4):536–41. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.12751>.
- [110] Naghshineh E, Sheikhalayan S. Effect of vitamin D supplementation in the reduce risk of preeclampsia in nulliparous women. *Adv Biomed Res* 2016;5:7. <http://dx.doi.org/10.4103/2277-9175.175239>.
- [111] Jamilian M, Mirhosseini N, Esfahi M, Bahmani F, Shokrpour M, Chamani M, et al. The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19(1):107. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-019-2258-y>.
- [112] Xiaomang J, Yanling W. Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on high risk factors – a randomized controlled trial. *J Perinat Med* 2021;49(4):480–4. <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2020-0318>.
- [113] Rostami M, Tehrani FR, Simbar M, Bidhendi Yarandi R, Minooee S, Hollis BW, et al. Effectiveness of prenatal vitamin D deficiency screening and treatment program: a stratified randomized field trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(8):2936–48. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-00109>.
- [114] Behjat Sasan S, Zandvakili F, Soufizadeh N, Baybordi E. The effects of Vitamin D supplement on prevention of recurrence of preeclampsia in pregnant women with a history of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2017;2017:8249264. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8249264>.
- [115] Samimi M, Kashi M, Foroozanfar F, Karamali M, Bahmani F, Asemi Z, et al. The effects of vitamin D plus calcium supplementation on metabolic profiles, biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *J Hum Nutr Diet* 2016;29(4):505–15. <http://dx.doi.org/10.1111/jhn.12339>.
- [116] Karamali M, Beihaghi E, Mohammadi A, Asemi Z. Effects of high-dose vitamin D supplementation on metabolic status and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *Horm Metab Res* 2015;47(12):867–72. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1548835>.
- [117] Hurrell A, Webster L, Chappell LC, Shennan AH. The assessment of blood pressure in pregnant women: pitfalls and novel approaches. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2S):S804–18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.026>.
- [118] NICE. Hypertension in adults: diagnosis and management. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG136] [Internet] NICE; 2019. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136> (consulté le 11 Dec 2019).
- [119] Tucker KL, Taylor KS, Crawford C, Hodgkinson JA, Bankhead C, Carver T, et al. Blood pressure self-monitoring in pregnancy: examining feasibility in a

- prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17(1):442. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-017-1605-0>.
- [120] Pealing LM, Tucker KL, Mackillop LH, Crawford C, Wilson H, Nickless A, et al. A randomised controlled trial of blood pressure self-monitoring in the management of hypertensive pregnancy. OPTIMUM-BP: a feasibility trial. *Pregnancy Hypertens* 2019;18:141–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2019.09.018>.
- [121] Bowen L, Pealing L, Tucker K, McManus RJ, Chappell LC. Adherence with blood pressure self-monitoring in women with pregnancy hypertension, and comparisons to clinic readings: a secondary analysis of OPTIMUM-BP. *Pregnancy Hypertens* 2021;25:68–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2021.05.016>.
- [122] Tucker KL, Hodgkinson J, Wilson HM, Crawford C, Stevens R, Lay-Flurrie S, et al. Current prevalence of self-monitoring of blood pressure during pregnancy: the BUMP Survey. *J Hypertens* 2021;39(5):994–1001. <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000002734>.
- [123] Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26(8):1505–26. <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328308da66>.
- [124] Denolle T, Daniel J, Calvez C, Ottavio J, Esnault V, Herpin D. Home blood pressure during normal pregnancy. *Am J Hypertens* 2005;18(9 Pt 1):1178–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.03.736>.
- [125] Tran K, Padwal R, Khan N, Wright MD, Chan WS. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open* 2021;9(2):E642–50. <http://dx.doi.org/10.9778/cmajo.20200099>.
- [126] Kalafat E, Mir I, Perry H, Thilaganathan B, Khalil A. Is home blood-pressure monitoring in hypertensive disorders of pregnancy consistent with clinic recordings? Home vs clinic blood-pressure monitoring. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52(4):515–21. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.19094>.
- [127] Chappell LC, Tucker KL, Galal U, Yu LM, Campbell H, Rivero-Arias O, et al. Effect of self-monitoring of blood pressure on blood pressure control in pregnant individuals with chronic or gestational hypertension: the BUMP 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327(17):1666. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.4726>.
- [128] Ashworth DC, Maule SP, Stewart F, Nathan HL, Shennan AH, Chappell LC. Setting and techniques for monitoring blood pressure during pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev* 2020;8(8):CD012739. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012739.pub2>.
- [129] Dougall G, Franssen M, Tucker KL, Yu LM, Hinton L, Rivero-Arias O, et al. Blood pressure monitoring in high-risk pregnancy to improve the detection and monitoring of hypertension (the BUMP 1 and 2 trials): protocol for two linked randomised controlled trials. *BMJ Open* 2020;10(1):e034593. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034593>.
- [130] Tucker KL, Mort S, Yu LM, Campbell H, Rivero-Arias O, Wilson HM, et al. Effect of self-monitoring of blood pressure on diagnosis of hypertension during higher-risk pregnancy: the BUMP 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327(17):1656–65. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.4712>.
- [131] van den Heuvel JFM, Lely AT, Huisman JJ, Trappenburg JCA, Franx A, Bekker MN. SAFE@HOME: digital health platform facilitating a new care path for women at increased risk of preeclampsia – a case-control study. *Pregnancy Hypertens* 2020;22:30–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2020.07.006>.
- [132] Kalafat E, Leslie K, Bhida A, Thilaganathan B, Khalil A. Pregnancy outcomes following home blood pressure monitoring in gestational hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2019;18:14–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2019.07.006>.
- [133] Perry H, Sheehan E, Thilaganathan B, Khalil A. Home blood-pressure monitoring in a hypertensive pregnant population: home BP monitoring in pregnancy hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51(4):524–30. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.19023>.
- [134] Physical Activity and Exercise During pregnancy and the postpartum period: ACOG Committee Opinion, Number 804. *Obstet Gynecol* 2020;135(4):e178–88. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003772>.
- [135] Mottola MF, Davenport MH, Ruchat SM, Davies GA, Poitras V, Gray C, et al. No. 367–2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40(11):1528–37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2018.07.001>.
- [136] Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;210:217–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.12.035>.
- [137] Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, Jaramillo Garcia A, Gray CE, Barrowman N, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018;52(21):1367–75. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2018-099355>.
- [138] Du M, Ouyang Y, Nie X, Huang Y, Redding SR. Effects of physical exercise during pregnancy on maternal and infant outcomes in overweight and obese pregnant women: a meta-analysis. *Birth* 2019;46(2):211–21. <http://dx.doi.org/10.1111/birt.12396>.
- [139] Syngelaki A, Sequeira Campos M, Roberge S, Andrade W, Nicolaides KH. Diet and exercise for preeclampsia prevention in overweight and obese pregnant women: systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32(20):3495–501. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1481037>.
- [140] da Silva SG, Ricardo LI, Evenson KR, Hallal PC. Leisure-time physical activity in pregnancy and maternal-child health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Sports Med* 2017;47(2):295–317. <http://dx.doi.org/10.1007/s40279-016-0565-2>.
- [141] Zheng J, Wang H, Ren M. Influence of exercise intervention on gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2017;40(10):1027–33. <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-017-0673-3>.
- [142] Chatzakis C, Goulis DG, Mareti E, Eleftheriades M, Zavlanos A, Dinas K, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus in overweight or obese pregnant women: a network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;158:107924. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107924>.
- [143] Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Tommaso M, Roman A, Berghella V. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(8):921–31. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13151>.
- [144] Hayes L, McParlin C, Azevedo LB, Jones D, Newham J, Olajide J, et al. The effectiveness of smoking cessation, alcohol reduction, diet and physical activity interventions in improving maternal and infant health outcomes: a systematic review of meta-analyses. *Nutrients* 2021;13(3):1036. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13031036>.
- [145] Ding B, Gou B, Guan H, Wang J, Bi Y, Hong Z. WeChat-assisted dietary and exercise intervention for prevention of gestational diabetes mellitus in overweight/obese pregnant women: a two-arm randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2021;304(3):609–18. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-021-05984-1>.
- [146] Wang C, Wei Y, Zhang X, Zhang Y, Xu Q, Sun Y, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(4):340–51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.037>.
- [147] da Silva SG, Hallal PC, Domingues MR, Bertoldi AD, Silveira MF da, Bassani D, et al. A randomized controlled trial of exercise during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: results from the PAMELA study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;14(1):175. <http://dx.doi.org/10.1186/s12966-017-0632-6>.
- [148] Seneviratne S, Jiang Y, Derraik J, McCowan L, Parry G, Biggs J, et al. Effects of antenatal exercise in overweight and obese pregnant women on maternal and perinatal outcomes: a randomised controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2016;123(4):588–97. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13738>.
- [149] Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Altered dietary salt for preventing preeclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD005548. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005548>.
- [150] Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111(5):649–58. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI17189>.
- [151] Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350(7):672–83. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa031884>.
- [152] Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125(7):911–9. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361>.
- [153] Zeisler H, Lurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374(1):13–22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>.
- [154] Bian X, Biswas A, Huang X, Lee KJ, Li TKT, Masuyama H, et al. Short-term prediction of adverse outcomes using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) ratio in Asian women with suspected preeclampsia. *Hypertens* 2019;74(1):164–72. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12760>.
- [155] Binder J, Palmrich P, Pateisky P, Kalafat E, Kuessel L, Zeisler H, et al. The prognostic value of angiogenic markers in twin pregnancies to predict delivery due to maternal complications of preeclampsia. *Hypertens* 2020;76(1):176–83. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14957>.
- [156] Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013;128(19):2121–31. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003215>.
- [157] Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *The Lancet* 2019;393(10183):1807–18. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33212-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33212-4).
- [158] Hayes-Ryan D, Khashan AS, Hemming K, Easter C, Devane D, Murphy DJ, et al. Placental growth factor in assessment of women with suspected pre-eclampsia to reduce maternal morbidity: a stepped wedge cluster randomised control trial (PARROT Ireland). *BMJ* 2021;374:n1857. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1857>.

- [159] Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, et al. Randomized interventional study on prediction of preeclampsia/eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE. *Hypertens* 2019;74(4):983–90. <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.12739>.
- [160] Stepan H, Hund M, Dilba P, Sillman J, Schlembach D, Elecsys[®] and Kryptor immunoassays for the measurement of sFlt-1 and PlGF to aid preeclampsia diagnosis: are they comparable? *Clin Chem Lab Med* 2019;57(9):1339–48. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2018-1228>.
- [161] McCarthy FP, Gill C, Seed PT, Bramham K, Chappell LC, Shennan AH. Comparison of three commercially available placental growth factor-based tests in women with suspected preterm pre-eclampsia: the COMPARE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53(1):62–7. <http://dx.doi.org/10.1002/ug.19051>.
- [162] NICE. PlGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PlGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio, DELFIA Xpress PlGF 1–2–3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PlGF plus Kryptor PE ratio). Diagnostics guidance [DG23]. [Internet]. NICE; 2016. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/dg23/chapter/1-Recommendations> (consulté le 21/09/2023).
- [163] Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Prediction of preeclampsia using the soluble fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio: a prospective cohort study of unselected nulliparous women. *Hypertension* 2017;69(4):731–8. <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08620>.
- [164] Duhig KE, Myers JE, Gale C, Girling JC, Harding K, Sharp A, et al. Placental growth factor measurements in the assessment of women with suspected preeclampsia: a stratified analysis of the PARROT trial. *Pregnancy Hypertens* 2021;23:41–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2020.10.005>.
- [165] Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(1):58e1–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.037>.
- [166] Lou W zhen, Jiang F, Hu J, Chen X xu, Song X, Zhou X, et al. Maternal serum angiogenic factor sFlt-1 to PlGF ratio in preeclampsia: a useful marker for differential diagnosis and prognosis evaluation in chinese women. *Dis Markers* 2019;2019:6270187. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/6270187>.
- [167] Meler E, Scaccocchio E, Peguero A, Triunfo S, Gratacos E, Figueras F. Role of maternal plasma levels of placental growth factor for the prediction of maternal complications in preeclampsia according to the gestational age at onset: placental-growth factor, preeclampsia, predicting maternal complications. *Prenat Diagn* 2014;34(7):706–10. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.4390>.
- [168] Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszcak E, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm preeclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394(10204):1181–90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31963-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31963-4).
- [169] Duhig K, Seed PT, Placzek A, Sparkes J, Gill C, Brockbank A, et al. A prognostic model to guide decision-making on timing of delivery in late preterm preeclampsia: the PEACOCK prospective cohort study. *Health Technol Assess* 2021;25(30):1–32. <http://dx.doi.org/10.3310/hta25300>.
- [170] Peguero A, Herraiz I, Perales A, Melchor JC, Melchor I, Marcos B, et al. Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia without severe features: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(3):308e1–308e14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.044>.
- [171] Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1122–31. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88>.
- [172] Verma A, Weir A, Drummond J, Mitchell BF. Performance profile of an outcome measure: morbidity assessment index for newborns. *J Epidemiol Community Health* 2005;59(5):420–6. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2003.019109>.
- [173] Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, Ganzevoort W, Sikkema JM, Woiski MD, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9986):2492–501. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61998-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61998-X).
- [174] Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(10):1159–64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb10940.x>.
- [175] Cade TJ, Gilbert SA, Polyakov A, Hotchin A. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52(2):179–82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01409.x>.
- [176] Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4342. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e4342>.
- [177] Côté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008;336(7651):1003–6. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39532.543947.BE>.
- [178] Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, MacPherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(1):66–71. <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2002.120080>.
- [179] Payne B, Magee LA, Côté AM, Hutcheon JA, Li J, Kyle PM, et al. PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(6):588–97. [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34907-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34907-6).
- [180] Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T, et al. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):264–8. <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2003.84>.
- [181] Schiff E, Friedman SA, Kao L, Sibai BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(5):1313–6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70047-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70047-9).
- [182] Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Grové D. Urinary protein excretion and expectant management of early onset, severe pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2002;77(1):1–6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292\(02\)00008-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292(02)00008-5).
- [183] Bramham K, Poli-de-Figueiredo CE, Seed PT, Briley AL, Poston L, Shennan AH, et al. Association of proteinuria threshold in pre-eclampsia with maternal and perinatal outcomes: a nested case control cohort of high risk women. *PLoS One* 2013;8(10):e76083. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076083>.
- [184] Chan P, Brown M, Simpson JM, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? *BJOG* 2005;112(3):280–5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00395.x>.
- [185] Guida JP, Parpinelli MA, Surita FG, Costa ML. The impact of proteinuria on maternal and perinatal outcomes among women with pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143(1):101–7. <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12487>.
- [186] Mateus J, Newman R, Sibai B, Li Q, Barton J, Combs C, et al. Massive urinary protein excretion associated with greater neonatal risk in preeclampsia. *Am J Perinatol Rep* 2017;7(01):e49–58. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1601866>.
- [187] Kim MJ, Kim YN, Jung EJ, Jang HR, Byun JM, Jeong DH, et al. Is massive proteinuria associated with maternal and fetal morbidities in preeclampsia? *Obstet Gynecol Sci* 2017;60(3):260–5. <http://dx.doi.org/10.5468/ogs.2017.60.3.260>.
- [188] Li B, Lin L, Yang H, Zhu Y, Wei Y, Li X, et al. The value of the 24-h proteinuria in evaluating the severity of preeclampsia and predicting its adverse maternal outcomes. *Hypertens Pregnancy* 2018;37(3):118–25. <http://dx.doi.org/10.1080/10641955.2018.1487564>.
- [189] Hofmeyr GJ, Belfort M. Proteinuria as a predictor of complications of preeclampsia. *BMC Med* 2009;7(1):11. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-7-11>.
- [190] Fishel Bartal M, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(2S):S819–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.108>.
- [191] Côté AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.009>. 625.e1–6.
- [192] van den Heuvel JFM, Ayubi S, Franx A, Bekker MN. Home-based monitoring and telemonitoring of complicated pregnancies: nationwide cross-sectional survey of current practice in the Netherlands. *JMIR Uhealth* 2020;8(10):e18966. <http://dx.doi.org/10.2196/18966>.
- [193] Schoen CN, Moreno SC, Saccone G, Graham NM, Hand LC, Maruotti GM, et al. Outpatient versus inpatient management for superimposed preeclampsia without severe features: a retrospective, multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31(15):1993–9. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1333101>.
- [194] Zizzo AR, Hvidman L, Salvig JD, Holst L, Kyng M, Petersen OB. Home management by remote self-monitoring in intermediate- and high-risk pregnancies: a retrospective study of 400 consecutive women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;101(1):135–44. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.14294>.
- [195] Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10(10):CD002252. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002252.pub4>.
- [196] Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372(5):407–17. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1404595>.
- [197] Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med* 2022;386(19):1781–92. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2201295>.
- [198] Bonnet MP, Garnier M, Keita H, Compère V, Arthuis C, Raia-Barjat T, et al. Guidelines for the management of women with severe pre-eclampsia. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021;40(5):100901. <http://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100901>.

- [199] Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020;135(6):e237–60. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>.
- [200] Chappell LC, Green M, Marlow N, Sandall J, Hunter R, Robson S, et al. Planned delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia: study protocol for a randomised controlled trial (PHOENIX trial). *Trials* 2019;20(85). <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-018-3150-1>.
- [201] Owens MY, Thigpen B, Parrish MR, Keiser SD, Sawardecker S, Wallace K, et al. Management of preeclampsia when diagnosed between 34–37 weeks gestation: deliver now or deliberate until 37 weeks? *J Miss State Med Assoc* 2014;55(7):208–11.
- [202] Beardmore-Gray A, Greenland M, Linsell L, Juszczak E, Hardy P, Placzek A, et al. Two-year follow-up of infant and maternal outcomes after planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *BJOG* 2022;129(10):1654–63. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.17167>.
- [203] Zwertbroek EF, Franssen MTM, Broekhuijsen K, Langenveld J, Bremer H, Ganzevoort W, et al. Neonatal developmental and behavioral outcomes of immediate delivery versus expectant monitoring in mild hypertensive disorders of pregnancy: 2-year outcomes of the HYPITAT-II trial. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(2):154e1–154e11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.024>.
- [204] Zwertbroek EF, Zwertbroek J, Broekhuijsen K, Franssen MTM, Ganzevoort W, Langenveld J, et al. Neonatal developmental and behavioral outcomes of immediate delivery versus expectant monitoring in mild hypertensive disorders of pregnancy: 5-year outcomes of the HYPITAT II trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;244:172–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.11.001>.
- [205] Celik IH, Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U. A common problem for neonatal intensive care units: late preterm infants, a prospective study with term controls in a large perinatal center. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(5):459–62. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.735994>.
- [206] Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics* 2011;127(3):e622–9. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-3598>.
- [207] Shah P, Kaciroti N, Richards B, Oh W, Lumeng JC. Developmental outcomes of late preterm infants from infancy to kindergarten. *Pediatrics* 2016;138(2):e20153496. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-3496>.
- [208] Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25(4):391–403. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006>.
- [209] Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(6):544e1–544e12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.019>.
- [210] Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multi-centre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9694):979–88. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60736-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60736-4).
- [211] Vijgen S, Koopmans C, Opmeer B, Groen H, Bijlenga D, Aarnoudse J, et al. An economic analysis of induction of labour and expectant monitoring in women with gestational hypertension or pre-eclampsia at term (HYPITAT trial): costs of labour induction and expectant monitoring. *BJOG* 2010;117(13):1577–85. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02710.x>.
- [212] Lisonkova S, Bone JN, Muraca GM, Razaz N, Wang LQ, Sabr Y, et al. Incidence and risk factors for severe preeclampsia, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome, and eclampsia at preterm and term gestation: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(5):538e1–538e19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.261>.
- [213] Boucheron P, Lailler G, Moutengou E, Regnault N, Gabet A, Deneux-Tharaux C, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and onset of chronic hypertension in France: the nationwide CONCEPTION study. *Eur Heart J* 2022;43(35):3352–61. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab686>.
- [214] Kawakita T, Bowers K. Maternal and neonatal outcomes of induction of labor compared with planned cesarean delivery in women with preeclampsia at 34 weeks' gestation or longer. *Am J Perinatol* 2018;35(1):95–102. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1606185>.
- [215] Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Myers JE, editor. PLOS Med* 2018;15(1):e1002494. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002494>.
- [216] Zhang Y, Zhou J, Ma Y, Liu L, Xia Q, Fan D, et al. Mode of delivery and preterm birth in subsequent births: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(3):e0213784. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0213784>.
- [217] Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, Gonzalez-Izquierdo A, Prieto-Merino D, Casas JP, et al. Preeclampsia and Cardiovascular Disease in a Large UK Pregnancy cohort of linked electronic health records: a CALIBER Study. *Circulation* 2019;140(13):1050–60. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATION-NAHA.118.038080>.
- [218] Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335(7627):974. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39335.385301.BE>.
- [219] Cairns AE, Tucker KL, Leeson P, Mackillop LH, Santos M, Velardo C, et al. Self-management of postnatal hypertension: the SNAP-HT Trial. *Hypertension* 2018;72(2):425–32. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10911>.
- [220] Kitt JA, Fox RL, Cairns AE, Mollison J, Burchert HH, Kenworthy Y, et al. Short-term postpartum blood pressure self-management and long-term blood pressure control: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2021;78(2):469–79. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSION-NAHA.120.17101>.
- [221] Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of Factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010;7(6):e1000292. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000292>.
- [222] Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, Grandone E, Venturini P, Tiscia GL, et al. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(1):46e1–5e. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.07.032>.
- [223] Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturad F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. *Environ courte. Rev Mal Respir* 2019;36(2):249–83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2019.01.003>.
- [224] Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet* 2014;384(9955):1673–83. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60793-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60793-5).
- [225] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295–306. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
- [226] Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2011;128(1):77–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.02.006>.
- [227] Gibbins KJ, Tebo AE, Nielsen SK, Branch DW. Antiphospholipid antibodies in women with severe preeclampsia and placental insufficiency: a case-control study. *Lupus* 2018;27(12):1903–10. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318787035>.
- [228] Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(5):1584–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70610-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70610-5).
- [229] Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA trial. *J Rheumatol* 2009;36(2):279–87. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.080763>.
- [230] Farquharson R. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):408–13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)02165-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02165-8).
- [231] Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314(7076):253–7. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.314.7076.253>.
- [232] Drozdinsky G, Hadar E, Shmueli A, Gabbay-Benziv R, Shiber S. Obstetric antiphospholipid syndrome and long term arterial thrombosis risk. *J Thromb Thrombolysis* 2017;44(3):371–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-017-1526-9>.
- [233] Sénat MV, Sentilhes L, Battut A, Benhamou D, Bydlowski S, Chantray A, et al. Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;202:1–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.032>.
- [234] HAS. Sortie de maternité après accouchement : conditions et organisation du retour à domicile des mères et de leurs nouveau-nés [Internet]; 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-03/recommandations_-_sortie_de_maternite_apres_accouchement.pdf (consulté le 18/09/2023).
- [235] Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10(2):e003497. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497>.
- [236] Kristensen JH, Basit S, Wohlfahrt J, Damholt MB, Boyd HA. Pre-eclampsia and risk of later kidney disease: nationwide cohort study. *BMJ* 2019;365:l1516. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1516>.
- [237] Khashan AS, Evans M, Kublickas M, McCarthy FP, Kenny LC, Stenvinkel P, et al. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: a Swedish nationwide cohort study. *PLoS Med* 2019;16(7):e1002875. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002875>.
- [238] Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008;359(8):800–9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706790>.
- [239] Basit S, Wohlfahrt J, Boyd HA. Pre-eclampsia and risk of dementia later in life: nationwide cohort study. *BMJ* 2018;363:k4109. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4109>.
- [240] Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021–104. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- [241] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39(34):3165–241. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>.