

## Eléments de la prise en charge hospitalière de la prééclampsie sévère

P. Diemunsch, A. Charton, J. Pottecher, E. Noll

<sup>1</sup> Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, CHU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex

Correspondance : Pierre DIEMUNSCH  
Tél : 03 88 12 70 78 Fax : 03 88 12 70 74  
Mail : Pierre.Diemunsch@chru-strasbourg.fr

Mots clés : hypertension, prééclampsie, obstétrique, agents antihypertenseurs, éclampsie

### Points essentiels

- La prise en charge de la prééclampsie nécessite classiquement une hospitalisation pour une évaluation de l'état maternel et fœtal, permettant de distinguer les formes légères des formes sévères.
- Dans les formes modérées, l'attitude expectative est la règle jusqu'à 37 semaines.
- Dans les formes sévères, elle n'est autorisée que sous condition d'une surveillance materno-fœtale rigoureuse.
- Avant 34 semaines, la corticothérapie et le transfert en maternité de niveau adapté sont recommandés.
- Les traitements antihypertenseurs ne présentent pas de vrai bénéfice dans les formes modérées de prééclampsie.
- Les antihypertenseurs retenus par les RFE de 2009 sont la nicardipine - son association au sulfate de magnésium est possible sous réserve d'une surveillance appropriée-, le labétalol qui pourrait devenir le médicament de première intention, et la clonidine, tandis que la dihydralazine n'est plus recommandée en France.
- L'urapidil ne possède pas l'AMM pour l'indication prééclampsie, mais une récente publication de l'ANSM à propos de la nicardipine, souligne l'intérêt de disposer d'une alternative à ce médicament.
- De très nombreuses formes cliniques de la prééclampsie ont été décrites ; le PRES syndrome semble mériter une attention particulière.
- La PE et son traitement ont des implications anesthésiques liées tant aux modifications du terrain obstétrical qu'aux interférences médicamenteuses. La rachianesthésie est la technique de choix pour la césarienne. En cas d'AG, la prévention des à-coups tensionnels et la gestion des voies aériennes représentent les difficultés principales.
- La surveillance et le traitement sont maintenus dans le postpartum au cours duquel la PE peut s'aggraver et décompenser.

## Introduction

La PE est une situation à haut risque, même en cas de forme dite modérée. En effet, l'évolution de la maladie se fait vers une détérioration progressive de l'état maternel et fœtal. Elle est imprévisible et peut parfois être très rapide. Certaines complications aiguës, au premier rang desquelles figure l'hématome rétroplacentaire (HRP), peuvent survenir brutalement au cours d'un tableau de PE apparemment peu sévère. La prise en charge ne consiste plus en l'interruption immédiate de la grossesse quel que soit l'âge gestationnel, dans le but de privilégier le pronostic maternel. En effet, une attitude d'expectative armée est proposée lorsque la PE, même sévère, survient avant 34 semaines afin d'améliorer le pronostic périnatal en prolongeant la grossesse. Ce travail a pour but d'exposer les alternatives thérapeutiques validées ou discutées actuellement. Il est construit à partir des recommandations formalisées d'experts communes Sfar/CNGOF/SFMP/SFNN consacrées à la prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie [1,2]. Plusieurs revues de qualité [3,4] et ouvrages récents [5] permettent un abord global actualisé de la question.

## Définitions

La prééclampsie (PE) ou toxémie gravidique, est caractérisée par l'installation de novo et après la vingtième semaine de gestation, d'une hypertension artérielle (HTA ; PAS  $\geq$  140 mmHg et/ou PAD  $\geq$  90 mmHg) et d'une protéinurie ( $>$  0,3 g/24 h), avec ou sans œdèmes. Cette HTA disparaît dans les 6 semaines postpartum.

La PE est définie comme sévère ou grave lorsque la pression systolique est  $\geq$  160 mmHg et/ou lorsque la pression artérielle diastolique est  $\geq$  110 mmHg, ou lorsque des niveaux tensionnels plus modérés sont associés à des signes cliniques ou biologiques d'atteinte viscérale : atteinte rénale avec une oligurie ( $<$  500 ml/24h) ou créatinine  $>$  135  $\mu$ mol/L, une protéinurie  $>$  5 g/j ; thrombopénie  $<$  100.000/ $\mu$ L ; œdème aigu du poumon (OAP) ; hématome rétroplacentaire (HRP) ; barre épigastrique persistante ; HELLP syndrome (*hémolyse* : schizocytes, bilirubine  $>$  1,2 mg/L, LDH  $>$  600 UI/L ; *augmentation des enzymes hépatiques*  $>$  2x la normale, SGOT  $>$  70 UI/L ; *plaquettes basses*  $<$  100 000/ $\mu$ L) ; éclampsie ou troubles neurologiques (troubles visuels, réflexes polycinétiques, céphalées) ; retentissement fœtal en particulier retard de croissance in utero (RCIU).

Ces critères de définition de la PE sévère ne sont pas universels. Ceux proposés en 1990, par l'American College of Obstetricians and Gynecologists n'ont pas fait l'objet d'une validation formelle [6] mais leur recherche fait partie de la surveillance de toute PE (**Tableau 2**).

## Épidémiologie, physiopathologie et approches prophylactiques

Les pathologies hypertensives de la grossesse représentent une cause majeure de mortalité et de morbidité maternelles à l'échelle mondiale. Dans les pays industrialisés, la fréquence de la prééclampsie, de l'hypertension gravidique et de l'hypertension chronique a augmenté, tandis que la fréquence de l'éclampsie a baissé. Les facteurs associés à la mortalité maternelle comprennent un diagnostic retardé, la survenue d'une éclampsie, d'un Hellp-Syndrome, d'une hémorragie hépatique ou cérébrale et les atteintes cardiopulmonaires et rénales. La baisse de la mortalité et des complications maternelles semble liée aux efforts accomplis pour maintenir la pression artérielle en dessous de 160/110 mmHg. Il demeure que les femmes afro-américaines présentent un risque plus élevé de pathologies hypertensives de la grossesse, d'éclampsie et de mortalité maternelle [7].

La PE complique 2 à 3% des grossesses en France et rend compte de 12 à 22% des décès maternels. Elle vient ainsi en seconde place parmi les causes de la mortalité maternelle.

L'étiologie de cette pathologie n'est pas encore bien comprise, mais la délivrance constitue la meilleure option thérapeutique. Cette attitude ne pose pas de problème majeur au-delà de la

37<sup>e</sup> semaine de gestation. Avant ce terme, une autre approche thérapeutique conservatrice doit être envisagée pour permettre la maturation du fœtus si toutefois l'état maternel le permet.

Le rôle fondamental de l'ischémie placentaire dans la physiopathologie de la prééclampsie avec relargage de facteurs solubles dans la circulation maternelle semble actuellement admis. En particulier, le rôle de facteurs anti-angiogéniques et pro-inflammatoires en réponse à l'ischémie placentaire semble impliqué dans la dysfonction endothéliale maternelle systémique. Le système de l'endothéline 1 pourrait représenter une voie finale commune conduisant aux manifestations symptomatiques de la prééclampsie [8]. Une récente méta-analyse portant sur un total de 8400 patientes révèle une association statistiquement significative entre la survenue d'une prééclampsie et l'existence de syndromes dépressifs durant la grossesse (OR = 1,63 ; CI 95 : 1,32 à 2,02) [9].

La supplémentation alimentaire en calcium (< 1 g/j) a montré un effet de réduction de l'incidence de la prééclampsie dans une revue systématique de 9 essais randomisés impliquant 2234 femmes, cela que le calcium soit administré seul ou avec d'autres suppléments alimentaires comme l'acide linoléique, la vitamine D ou des antioxydants [10]. Ces résultats sont en accord avec ceux d'une méta-analyse antérieure dans laquelle l'incidence de la prééclampsie est abaissée par la supplémentation calcique, notamment chez les patientes à haut risque et celles dont les apports calciques de base sont bas [11]. Cependant, nous manquons d'un essai randomisé de puissance suffisante pour affirmer définitivement le rôle du calcium dans la prévention de la PE.

En cas de risque avéré de PE, l'administration de 81 mg par jour d'aspirine après 12 semaines de gestation a été recommandée en 2014 par la Commission ad hoc des États-Unis. Les facteurs de risque pris en compte sont des antécédents de prééclampsie, la grossesse multiple, l'hypertension chronique, le diabète de type 1 ou 2, les pathologies rénales et les maladies auto-immunes. Ce traitement prophylactique réduit le risque d'occurrence de la prééclampsie, des naissances prématurées et des RCIU [12]. Il semble logique de l'interrompre la 34<sup>ème</sup> semaine, en vue de l'accouchement.

Dans une autre méta-analyse, l'aspirine apportée avant la 16<sup>e</sup> semaine de la grossesse est associée à une réduction significative de l'incidence de la PE sévère (risque relatif : 0,22 ; IC 95 % : 0,08-0,57) mais pas de la PE légère (risque relatif 0,81 ; IC 95 % : 0,33-1,96) [13]. L'indication de la prophylaxie par aspirine peut être affinée par l'emploi d'algorithmes complexes, mais de l'aveu même de leurs auteurs et eu égard au coût et à la sécurité du traitement, la mise en œuvre de ces algorithmes n'est pas indispensable [14].

D'autres travaux proposent le magnésium et l'acide folique dans la même indication prophylactique, mais ces données doivent être confirmées et les schémas d'administration de ces médicaments précisés.

La PE est un facteur de risque pour les cardiomyopathies ischémiques, l'HTA chronique, les maladies vasculaires périphériques et les accidents vasculaires cérébraux (AVC), vraisemblablement en rapport avec un dysfonctionnement endothélial et métabolique persistant après la grossesse. Il est également possible que le terrain de la prééclampsie et celui des maladies cardiovasculaires non gravidiques soient similaires sur le plan génétique, mais également sur celui des facteurs de risque comme les dyslipidémies, l'obésité, le diabète et les atteintes rénales [15].

### **PE et PRES ou Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome.**

Le PRES désigne un syndrome a) clinique, généralement réversible ; associant de façon variable céphalées, troubles de la conscience, convulsions, troubles visuels, et plus inconstamment poussée d'HTA, nausées et vomissements et b) radiologique, caractérisé par un œdème vasogénique de la substance blanche (leukoencéphalopathie) de répartition sous

corticale à dominance, mais non exclusivement, postérieure, pariéto-occipitale bilatérale. Dans ces régions cérébrales, le scanner révèle des hypodensités ne prenant pas le contraste tandis que l'IRM (T2 et FLAIR) montre des hypersignaux et, en diffusion, un coefficient apparent de diffusion augmenté tant que l'œdème vasogénique demeure réversible contrairement à ce qui est observé dans les œdèmes cytotoxiques. L'angio-IRM objective une vasoconstriction plus ou moins diffuse quelquefois associée à des ischémies et à des hémorragies cérébrales de pronostic variable [16,17].

Ce syndrome est également désigné parfois sous d'autres appellations comme : syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, angiopathie cérébrale aiguë réversible du post-partum, alors qu'il est susceptible de survenir avant comme après l'accouchement [18].

En dehors du contexte de la PE/éclampsie (7% des cas), les circonstances majeures de survenue du PRES sont, isolément ou en association : l'encéphalopathie hypertensive (50%), le traitement par immunosuppresseurs (39%) ou cytotoxiques (7%), la prise de marijuana (4%) et le sepsis sévère [19].

Chez la femme enceinte, le PRES est généralement associé à la PE et quasi constamment présent lors des crises d'éclampsie (46 fois sur les 47 éclampsies de la série de Brewer [20]) dont le mécanisme physiopathologique est similaire, représenté par l'œdème vasogénique par forçage capillaire. L'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique durant la PE, favorise la constitution de cet œdème cérébral vasogénique et la survenue de la crise éclamptique, même lorsque la pression artérielle reste normale [21].

Sur le plan séméiologique le PRES de la femme enceinte prééclamptique ou éclamptique est caractérisé, en comparaison avec les PRES observés en dehors du contexte obstétrical, par une incidence plus marquée des céphalées sévères (58,0% vs 18,0%), moins de troubles de la conscience (12,5% vs 45,0%) mais davantage de troubles visuels (vue trouble, hémianopsie, amaurose ; 50,0% vs 27,8%) [22]. La variabilité des associations cliniques du PRES souligne l'impérative nécessité d'éliminer ce diagnostic et de demander une imagerie cérébrale en présence de troubles neurologiques évocateurs chez une femme enceinte, ou dans le post-partum [23]. Les diagnostics différentiels sont notamment les céphalées du post-partum, avec ou sans effraction dureméro-arachnoïdienne, qui imposent une imagerie cérébrale lorsqu'elles ne sont pas clairement positionnelles (ou perdent ce caractère pathognomonique des effractions) et les thrombophlébites veineuses cérébrales. Toutes les associations sont possibles et doivent être discutées devant un tableau clinique atypique.

Il s'agit d'une urgence obstétricale, dont la prise en charge adéquate conditionne la guérison. Elle est représentée par le traitement de la PE/E associée (voir plus bas), fondé sur :

- Le traitement des convulsions si elles sont présentes,
- L'administration de sulfate de magnésium, pour son action vasodilatatrice, protectrice de la barrière hématoencéphalique et pour son rôle anticonvulsivant (dose de charge : 4 g en 20 minutes puis 1 g/h) [24],
- Le traitement de l'hypertension, important pour la prévention des récives, selon les recommandations Sfar/CNGOF/SFMP [2], en tenant compte de la lettre de l'ANSM de 2015 [25 ],
- La surveillance en unité de réanimation,
- La délivrance aussi rapide que possible et
- L'administration de corticostéroïdes à visées pulmonaire fœtale (dexaméthasone 12 mg, 2 jours de suite), antiœdème vasogénique cérébral, et plaquettaire en cas de HELLP (dexaméthasone 8 mg/j).

L'évolution du PRES en obstétrique est, comme son nom l'indique, généralement favorable en quelques jours à quelques semaines de traitement symptomatique. Des séquelles de gravité variable peuvent persister notamment lorsque l'œdème cérébral est d'emblée ou

secondairement cytotoxique. Diverses formes cliniques ont été rapportées comme celle accompagnée d'une paralysie transitoire du troisième nerf crânien avec diplopie et ptôsis. Cette paralysie du III fut totalement réversible après normalisation de la pression artérielle [26].

## 1. Prééclampsie et hospitalisation

Les particularités de la maladie prééclamptique rendent classiquement l'hospitalisation nécessaire jusqu'à l'accouchement. Une prise en charge en hospitalisation à domicile peut être proposée pour les formes les moins sévères [27].

Il semble généralement admis que le repos en hospitalisation améliore l'état maternel et permet de diminuer la progression de la maladie. Cependant, aucune étude contrôlée n'a permis de confirmer cette analyse et le repos au lit n'a pas prouvé son intérêt dans les rares essais randomisés consacrés à cette question [28]. À l'inverse, aucun essai ne permet d'affirmer avec une puissance suffisante que la prise en charge à domicile est appropriée en cas de PE modérée. Une étude non randomisée a comparé la prise en charge à domicile (n = 321) à l'hospitalisation classique [29] : près de la moitié des patientes (43 %) ont été réhospitalisées en urgence pour une aggravation de la PE. L'absence de différence entre les deux groupes pour les critères de jugement principaux, mais d'occurrence rare, tels que la mortalité périnatale ou la survenue d'un HRP, ne suffit pas pour recommander la prise en charge à domicile dans ces circonstances.

### 1.1. Évaluation maternelle

Pour justifier une attitude expectative avant 34 semaines, nous disposons d'essais randomisés [30,31] et d'études observationnelles [32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42]. Ces travaux ont permis de dégager les critères maternels cliniques et biologiques définissant le caractère sévère d'une PE (**Tableaux 1 et 2**). Par ailleurs, de nouveaux examens sont proposés régulièrement pour améliorer le diagnostic ou mieux apprécier la gravité de la PE. Ils ne font pas partie du bilan standard, car soit leurs performances n'ont pas été confirmées, soit ils ne sont réalisables que dans des laboratoires spécialisés et hors urgence. L'interprétation des données doit tenir compte des valeurs normales au cours de la grossesse [43]. Pour dépister l'hémolyse, le dosage de l'haptoglobine semble présenter des valeurs prédictives plus intéressantes que le dosage des LDH, dont il accroît la sensibilité [44] dans les formes débutantes.

Durant la PE sévère, l'échographie a plusieurs applications particulièrement intéressantes. L'échocardiographie transthoracique permet une évaluation non invasive de la fonction cardiaque qui révèle généralement une fonction systolique et un débit cardiaque préservés avec cependant des anomalies diastoliques significatives ; cette évaluation peut s'avérer extrêmement précieuse pour guider la prise en charge de ces patientes fragiles [45]. Par ailleurs, la mesure par ultrasons des diamètres de la gaine du nerf optique pourrait, chez la femme prééclamptique comme chez le traumatisé crânien, le sujet présentant une hémorragie intracrânienne ou un hydrocéphale, représenter une méthode de monitoring indirect de la pression intracrânienne [46].

### 1.2. Évaluation foetale

La PE s'accompagne de complications périnatales majeures [47] notamment le RCIU (22 à 62 %), d'autant plus fréquent que la pathologie est sévère et survient tôt au cours de la grossesse, l'hématome rétroplacentaire (5 à 23 %), tandis que la mortalité périnatale varie de 0 à 17 %.

Le monitoring fœtal est fondé sur l'analyse du rythme cardiaque fœtal (RCF) et l'évaluation échographique de la biométrie fœtale. Le score biophysique de Manning, la mesure du volume de liquide amniotique, les examens Doppler et l'analyse informatisée du RCF (Oxford) ne sont pas systématiquement réalisés. Cette dernière analyse serait, avec les dopplers veineux, le premier paramètre altéré dans les RCIU sévères d'origine vasculaire [48].

### 1.3. Extraction immédiate ou attitude expectative ?

Avant 34 semaines, les complications de la prématurité induite par une extraction immédiate, sont à mettre en balance avec les éventuelles complications maternelles et périnatales du maintien de la grossesse [30,31] : Pour réduire le degré de prématurité [32-42] il semble justifié d'accepter le risque potentiel de survenue de complications périnatales ou de complications maternelles dont la fréquence est de l'ordre de 4 à 27 % pour le HELLP syndrome, 0 à 8 % pour l'oedème pulmonaire, 0 à 17 % pour l'insuffisance rénale et 0 à 6 % pour l'éclampsie.

### 1.4. Moyens et compétences requis

Une surveillance continue, en pré- per- et post-partum, par un personnel soignant familier de cette pathologie est incontournable. Ce personnel doit connaître les signes d'aggravation de la maladie, le monitoring maternel, le maniement des dispositifs tels pousse-seringues, pompes de perfusion, les médicaments antihypertenseurs et anticonvulsivants, leurs effets secondaires et les associations à risque. Une compétence particulière est requise pour le monitoring hémodynamique, de préférence non invasif, pour la surveillance du fœtus s'il est in utero et de la rétraction utérine après, des pertes sanguines en post-partum.

Il doit être possible de pratiquer à tout instant, une césarienne ou un accouchement soit au bloc opératoire soit en salle d'accouchement, soit éventuellement si le transport est impossible, dans l'unité de soins où est accueillie la mère. C'est dire l'intérêt de la proximité de cette unité de celle d'obstétrique. Cette proximité est garante de l'expertise permanente d'un gynécologue-obstétricien et d'un anesthésiste-réanimateur senior rompu à la prise en charge des PE. Un ou des laboratoires, fonctionnant 24 heures sur 24, réalisant des examens immuno-hématologiques, hématologiques, biochimiques et d'hémostase sont indispensables.

Un plateau radiologique permettant le diagnostic différentiel de l'éclampsie ou de ses complications ainsi que celles du HELLP syndrome doit être disponible. Outre un appareil de radiologie conventionnelle mobile, l'échographie et la tomodensitométrie, le recours à une IRM rapidement accessible peut être nécessaire. La radiologie interventionnelle peut s'avérer indispensable au traitement de l'hématome hépatique ou des hémorragies obstétricales graves. La collaboration d'un service de chirurgie viscérale expérimenté dans la chirurgie hépatique peut être la clé de la survie maternelle.

La ventilation artificielle maternelle peut être indiquée de façon transitoire ou prolongée. Elle doit être possible dans toute structure accueillant ces patientes. L'épuration extra-rénale est exceptionnelle (0,6 à 0,8 % des cas). -. Les échanges plasmatiques dans le cadre de formes frontières avec le HELLP syndrome (microangiopathies thrombotiques) restent d'indications ponctuelles.

L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) et son interprétation, notamment après administration médicamenteuse, sont essentiels. Après la naissance, des moyens de réanimation lourds sont souvent nécessaires pour cet enfant, s'il naît grand prématuré (< 33 SA). Par ailleurs, la PE est à l'origine de 23% des enfants de très faible poids de naissance. On connaît l'effet délétère des transports ex utero sur la mortalité et la morbidité néonatales : pour

les prématurés et les RCIU majeurs, la naissance est organisée chaque fois que possible dans une maternité de type III.

## 2. Prise en charge thérapeutique

Le régime diététique est standard sans restriction sodée ni limitation des mouvements. Aucun traitement sédatif, diurétique ou antihypertenseur ne sera prescrit de façon systématique.

### 2.1. Traitements antihypertenseurs

Leur choix et leur posologie restent fondés sur la conférence d'experts commune de 2009 [2]. Une revue de la Cochrane Collaboration de 2014, portant sur 49 essais impliquant 4723 femmes, conclut à l'absence de preuve suffisante pour montrer le bénéfice de médicaments antihypertenseurs dans l'HTA modérée ou légère au cours de la grossesse [49]. Cette stratégie thérapeutique confirme les revues récentes consacrées à la PE [50].

Le seul bénéfice démontré du traitement antihypertenseur en cas de PE sévère est de diminuer le risque de complications aiguës maternelles (hémorragie cérébrale, éclampsie et œdème pulmonaire par insuffisance ventriculaire gauche). Un syndrome hypertensif de la grossesse est en cause dans environ 20 % des 3406 morts maternelles observées de 2002 à 2004 en Afrique du Sud, et cela par complication cérébrale dans près de la moitié de ces cas [51]. Il a été montré une relation linéaire entre le niveau de la pression artérielle (PA) maternelle et le risque de survenue d'une crise d'éclampsie [52].

La réduction du niveau de pression artérielle semble ainsi cruciale quoique relevant d'un faible niveau de preuve [53]. Ce pan du traitement est également justifié par le fait que le sulfate de magnésium, bien que supérieur au placebo [54], n'apparaît pas isolément suffisant pour prévenir à coup sûr la survenue des crises d'éclampsie [55].

L'agent antihypertenseur choisi devrait être dépourvu d'effet foetal, d'effet sur la volémie maternelle, sur la perfusion placentaire ou d'effets secondaires maternels graves.

Pour ce qui concerne le fœtus, l'objectif thérapeutique n'est pas la stricte normotension mais d'éviter les à-coups tensionnels et les HTA graves définies par une PA diastolique supérieure ou égale à 110 mmHg, sans pour autant provoquer d'hypotensions iatrogènes. Ce dernier point est fondamental et ce sont ces hypotensions et leurs conséquences fœtales qui ont été à l'origine du rejet de la dihydralazine des RFE françaises. Il a été montré qu'il existait une relation entre la chute de la PAM induite par le traitement et la survenue de RCIU. Des cas de mort fœtale ont été rapportés après diminution rapide de la PA [56]. Cela confirme l'importance de ne pas viser une stricte normalisation tensionnelle et de se limiter à éviter les hypertensions dangereuses.

Aucune étude ne permet à l'heure actuelle de définir précisément les valeurs idéales de PA à atteindre. Dans la PE modérée, l'obtention d'une PAS entre 140 et 150 mmHg et d'une PAD entre 85 et 95 mmHg semble un objectif raisonnable. Ainsi, toutes les PE modérées ne justifient pas de l'instauration d'un traitement par antihypertenseur. Dans la PE sévère, il est admis de manière consensuelle que le traitement doit permettre d'amener la PAD entre 90 et 105 mmHg ou la PAM entre 105 et 125 mmHg.

Au cours d'HTA de la grossesse n'entrant pas dans le cadre de la prééclampsie, une étude multicentrique internationale récente comparant un contrôle strict de l'hypertension (PAD cible : 85 mmHg ; n = 511) à un contrôle plus libéral de l'hypertension (PAD cible : 100 mmHg ; n = 519) ne retrouve pas de bénéfice foetal ou néonatal du contrôle strict. En revanche, dans ce groupe, les jeunes femmes développent moins souvent des épisodes d'hypertension sévère (PA  $\geq$  160/110 mmHg ; 27,5 % vs 40,6 % dans le groupe moins strict) [57].

Il semble que la pression de perfusion cérébrale demeure plus élevée chez la femme prééclamptique malgré l'administration d'un traitement antihypertenseur [58].

### 2.1.1. Bêtabloquants

Ils ont été un des traitements de première intention de l'HTAG jusqu'à ce que certains effets secondaires soient démontrés, notamment le risque de RCIU en cas de surdosage. Une étude comparative du pindolol (Visken®) bêtabloquant non sélectif avec l'aténolol (Ténormine®) a mis en évidence une altération significative des Dopplers ombilicaux et du rapport poids de naissance/placenta sous aténolol [59]. Le labétalol (Trandate®), en revanche, est un bêtabloquant non cardio-sélectif, doté d'une activité intrinsèque bêta-2 sympathomimétique et d'un pouvoir alpha-1 bloquant, très utilisé en cours de grossesse. Par rapport à la dihydralazine, la seule différence est une glycémie moyenne significativement plus basse à six heures de vie dans le groupe labétalol, sans augmentation significative du nombre des hypoglycémies graves [60]. Les études comparatives, réalisées entre le labétalol et les autres antihypertenseurs utilisés dans la PE en France, restent insuffisantes pour tirer des conclusions fiables pour la pratique clinique [61]. Le labétalol pourrait cependant redevenir le médicament de première intention compte tenu des réserves de 2015 (ANSM) sur la nicardipine [25].

### 2.1.2. Inhibiteurs calciques

Les effets indésirables maternels des inhibiteurs calciques sont dose-dépendants et représentés par des bouffées de chaleur, des céphalées, des vertiges, des nausées et des tachycardies réflexes. Des défaillances cardiaques gauches ont été rapportées en obstétrique, mais dans des contextes différents de celui du traitement de la PE [62].

La nifédipine (Adalate®) sublinguale est contre indiquée dans le traitement de la PE. Son administration peut provoquer des hypotensions artérielles maternelles sévères parfois accompagnées de troubles graves du rythme cardiaque fœtal voire de mort fœtale [63].

La nicardipine (Loxen®) est un antihypertenseur inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines. Dans un essai randomisé, où elle était comparée au métoprolol, la nicardipine s'est montrée plus puissante et mieux tolérée [64]. La nicardipine a l'avantage d'être utilisable par voie intraveineuse en cas de forme sévère. Son utilisation n'empêche pas le déclenchement ou la progression du travail, malgré une action tocolytique démontrée dans la menace d'accouchement prématuré. Ce potentiel tocolytique induit le risque particulier d'atonie utérine du post-partum qu'il s'agisse d'une naissance par voie basse ou par césarienne.

Le recours à la nicardipine (2 à 6 mg IV par heure) dans l'HTA de la PE sévère est devenu la conduite de première intention en France sans que de nombreux arguments ne soient disponibles dans la littérature médicale [65]. Des effets secondaires maternels à type de tachycardie marquée, de flush, de nausées et d'étourdissements, dose/débit dépendants, ont été rapportés, ainsi que des anomalies de la fréquence cardiaque fœtale [66]. Par ailleurs, la tolérance veineuse médiocre de ce médicament impose un changement fréquent de la voie d'abord périphérique.

L'association inhibiteurs calciques et sulfate de magnésium est possible, sous réserve de la connaissance de leurs interactions et d'une surveillance appropriée (cf. plus loin : Magnésium).

Il faut souligner que la PE est susceptible de rendre les femmes enceintes plus vulnérables aux complications cardio-circulatoires iatrogènes, notamment en raison d'une sensibilité accrue aux catécholamines et de l'association fréquente de médicaments dans ce contexte. En particulier, corticostéroïdes, antihypertenseurs, sulfate de magnésium sont régulièrement



combinés alors que leurs effets peuvent se potentialiser pour précipiter une défaillance cardiaque aiguë.

L'ensemble de ces éléments souligne l'intérêt d'envisager une alternative à la nicardipine pour le traitement de l'HTA de la PE sévère.

En avril 2015, une lettre aux professionnels de santé émanant de l'Agence européenne du médicament (EMA) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) a informé les médecins de modifications des indications, des modalités d'utilisation et des conditions de prescription et de délivrance de la nicardipine par voie intraveineuse [25]. Les indications comprennent notamment : « *Traitement de l'hypertension aiguë menaçant le pronostic vital, en particulier en cas de : Hypertension artérielle maligne / encéphalopathie hypertensive... Prééclampsie sévère, **quand d'autres agents antihypertenseurs administrés par voie intraveineuse ne sont pas recommandés ou sont contre-indiqués*** » tandis que « *Compte tenu de données disponibles insuffisantes, l'utilisation de la nicardipine n'est plus indiquée : - En anesthésie, pour traiter l'hypotension contrôlée et traiter l'hypertension en période périopératoire. - Pour traiter l'hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive), notamment lors de décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire.* ». Il semble donc que l'indication thérapeutique de la nicardipine dans la prééclampsie sévère ne place plus ce médicament comme traitement de première intention, mais bien en seconde ligne après d'autres antihypertenseurs intraveineux. Cependant le PRES rentre dans le cadre des encéphalopathies hypertensives et semble demeurer une indication de la nicardipine.

Les modalités d'administration stipulent que le traitement doit commencer par une administration continue de nicardipine à la vitesse de 3 à 5 mg/h pendant 15 minutes, éventuellement augmentée par paliers de 0,5 à 1 mg toutes les 15 minutes sans dépasser une vitesse de 15 mg/h. Il est en outre précisé que la nicardipine doit être utilisée avec précaution et à des doses plus faibles chez la femme enceinte. Plus précisément, il est recommandé d'utiliser une perfusion continue débutant à la dose de 1 à 5 mg/h puis d'ajuster par palier de 0,5 mg/h sans dépasser pour le traitement de la PE des doses de 4 mg/h.

Finalement, le 29 avril 2015, la Sfar publiait, à propos de ces modifications, une note précisant que l'utilisation de bolus intraveineux de nicardipine en périopératoire ne fait plus partie de l'AMM, mais que « *pour les autres indications, tant que l'administration est assurée au pousse-seringue électrique... En conclusion peu de changement pour l'anesthésie-réanimation* » [67].

Les autres inhibiteurs calciques ont été peu évalués dans la PE. En particulier, l'étude de Belfort indique que la nimodipine ne semble pas appropriée dans ce contexte [68]. L'analyse systématique de la Cochrane Collaboration de 2006 ne permet pas d'autre conclusion pertinente relative à l'emploi de cette classe dans la PE [61].

### 2.1.3. Méthylodopa (Aldomet®)

La méthylodopa n'est pas appropriée dans le contexte du traitement hospitalier de la PE.

### 2.1.4. Dihydralazine (Nepressol®)

Largement abandonnée en France, la dihydralazine reste aux Etats-Unis le traitement de référence de la PE auquel les nouveaux agents antihypertenseurs sont comparés. Pareillement, la prise en charge de l'HTA de la PE sévère reste fondée sur le labétalol, la nifédipine et la dihydralazine au Royaume-Uni [69]. Les revues anglo-saxonnes consacrées à ce médicament insistent sur la sécurité et l'efficacité de la dihydralazine par voie intraveineuse sous la condition expresse de prendre en compte l'hypovolémie relative de la femme prééclamptique et l'éviction de tout épisode d'hypotension maternelle par une titration appropriée et des

objectifs thérapeutiques adaptés. L'association aux bêtabloqueurs semble logique dans cette circonstance. La dihydralazine est réservée aux formes graves de PE. Des effets secondaires maternels parfois sévères ont été rapportés : céphalées, nausées, flush, tachycardie, palpitations, troubles du rythme, angine de poitrine [70]. Une étude randomisée comparant la dihydralazine IV à la nifédipine orale, a montré une efficacité supérieure, une meilleure prédictibilité de l'effet thérapeutique et une plus grande facilité d'utilisation de la nifédipine [71].

#### 2.1.5. Clonidine (Catapressan®)

L'efficacité de la clonidine dans la PE est comparable à celle de la méthildopa et il n'existe pas de différence de l'état néonatal dans l'un des rares essais randomisés, déjà ancien [72]. La clonidine passe la barrière placentaire et une hypertension artérielle transitoire du nouveau-né de mères traitées par la clonidine a été observée [73]. La clonidine ne doit pas être administrée sous forme de bolus intraveineux. Elle représente un médicament de seconde intention de la PE, dans le cadre d'une association d'antihypertenseurs (Cf. schéma thérapeutique tableau 3).

#### 2.1.6. Autres médicaments

De nombreux autres agents ont été proposés, comme la kétansérine et la trinitrine. N'ayant pas fait l'objet d'une AMM dans l'indication PE, leurs modalités d'emploi ne seront pas envisagées.

Les données cliniques disponibles et ses propriétés pharmacologiques semblent placer l'urapidil comme alternative potentielle dans le traitement de l'HTA de la PE [74]. En absence actuelle d'AMM pour cette indication, son usage est limité au postpartum. Dans la mesure où l'HTA de la PE est associée à une activité sympathique accrue, l'urapidil, antagoniste des récepteurs alpha-1 post-synaptiques, semble adapté à cette situation.

L'urapidil présente plusieurs avantages notamment une action rapide et une demi-vie d'élimination courte, facilitant un contrôle souple des chiffres de pression artérielle maternelle. Par ailleurs, l'urapidil n'entraîne pas certains effets secondaires relevés avec la nicardipine injectable (céphalées sévères, tachycardie réflexe, mauvaise tolérance veineuse).

L'urapidil est un agent antihypertenseur dérivé diméthyluracile phénylpiperazinique. Il exerce son action antihypertensive par réduction des résistances vasculaires périphériques.

La baisse des résistances périphériques est la conséquence du blocage des récepteurs alpha 1 post synaptiques périphériques et d'une baisse du tonus sympathique par une action centrale qui pourrait impliquer à la fois le blocage alpha 1 et une activité agoniste sérotoninergique sur les récepteurs 5HT1A. L'effet antihypertenseur maximal est observé en 2 à 5 minutes et la durée d'action est de l'ordre de 2,7 heures. L'urapidil est métabolisé à 80% par le foie en un métabolite principal M1 dépourvu d'effet anti-hypertenseur. Seuls 20% du médicament sont éliminés inchangés par voie urinaire.

L'urapidil fait partie des alternatives thérapeutiques de première intention recommandées des crises hypertensives et notamment celles de la PE [75]. Contrairement à ce qui a été observé pour la nicardipine, il n'a pas été rapporté d'interaction médicamenteuse dangereuse entre l'urapidil et le sulfate de magnésium.

Plusieurs travaux préliminaires ont montré l'efficacité et la bonne tolérance de l'urapidil dans la PE. En particulier, il est apparu que l'urapidil à la dose de 25 à 50 mg par voie IV lente; ou en administrations itératives de 25 mg IV toutes les 90 minutes, pour maintenir la PA diastolique à 90 mmHg sur une période de 6 h, permettait de contrôler précisément la pression artérielle maternelle sans entraîner ni hypotension, ni tachycardie, ni céphalée maternelle, ni rebond d'hypertension à la fin du traitement [76,77].

Pour ce qui concerne l'efficacité thérapeutique, l'urapidil (25 mg iv) a pu corriger des hypertensions de PE, restées rebelles à la dihydralazine [78].

Dans une étude prospective randomisée contrôlée contre dihydralazine au cours de la PE, une titration d'urapidil (6,25 mg IV répétés après 5 minutes si la PA demeure supérieure à 160/110 puis perfusion continue de 2 à 4 mg/heure) s'est avérée aussi efficace pour le contrôle de la pression artérielle (but thérapeutique : PA stable et inférieure à 150/100), de maniement plus prévisible et mieux tolérée que la dihydralazine. Un épisode de malaise accompagné de sensation syncopale a été relevé sous dihydralazine. Cette patiente a secondairement été traitée par urapidil, sans effets secondaires. La dihydralazine a également été associée à la survenue de tachycardies non observées dans le groupe urapidil [79]. Aucun trouble du rythme cardiaque fœtal n'est observé, dans aucun des deux groupes. Les auteurs concluent leur comparaison dans le sens d'une efficacité analogue, d'une bonne tolérance fœtale et d'une meilleure tolérance maternelle, pour l'urapidil.

Un autre argument en faveur de l'urapidil, est que ce médicament entraîne une réduction de la pression intracrânienne [80]. Cette propriété pourrait s'avérer particulièrement intéressante si l'hypothèse physiopathologique de l'encéphalopathie postérieure réversible (EPR ou PRES) hypertensive par forçage vasculaire, est retenue pour expliquer la survenue de la crise éclamptique (cf. supra).

Aux doses thérapeutiques (de 2 à 20 mg/h), le passage placentaire de l'urapidil est faible et le rapport fœto-maternel des concentrations sanguines est de l'ordre de 0,2 à 0,4. Dans la série comparative de Schulz [81], pour des posologies maternelles de 2 à 24 mg/heure, les nouveau-nés de mères traitées par urapidil (n = 16) ont des gazométries et des fréquences cardiaques non différentes de celles des enfants de mères traitées par dihydralazine (n = 15). En revanche, les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne des nouveau-nés sont plus basses dans le groupe dihydralazine que dans le groupe urapidil. La différence est statistiquement significative mais les valeurs corrigées pour le poids de naissance, restent dans tous les cas dans les limites de la normale. Les auteurs concluent à l'absence d'effets secondaires négatifs de l'urapidil sur les nouveau-nés et à une influence moindre de ce médicament sur les paramètres hémodynamiques, en comparaison avec ce qui est observé après traitement maternel par la dihydralazine.

L'urapidil ne semble pas obérer la circulation utéroplacentaire. Expérimentalement, le traitement par urapidil permet de restaurer le débit utéroplacentaire et de corriger l'hypotrophie fœtale chez le rat diabétique [82]. In vitro, l'urapidil exerce une action relaxante, dose dépendante, sur des anneaux d'artères et de veines placentaires normales, prélevées à terme [83].

Lorsque des patientes en PE sont traitées par urapidil, l'évaluation doppler de la circulation fœtale ne montre aucune variation des indices de résistance vasculaire; en revanche, ces indices de résistance sont abaissés dans les vaisseaux maternels et notamment dans l'artère utérine [84].

Finalement, des données expérimentales indiquent que l'urapidil possède une action tocolytique à l'instar de ce qui avait été décrit pour d'autres antagonistes alpha adrénergiques, mais que cet effet reste moins puissant que celui des agonistes bêta [85]. De par ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, l'urapidil pourrait abaisser le tonus utérin avant l'extraction du fœtus sans exposer à un risque subséquent d'atonie iatrogène, aussi important que celui lié à l'administration de nicardipine.

L'urapidil apparaît comme une alternative raisonnable pour la prise en charge de l'HTA de la PE. Son mode d'action semble répondre aux mécanismes physiopathologiques de cet état, en particulier l'hypertonie sympathique et son évolution possible vers une EPR hypertensive.

Il n'existe pas d'élément scientifique définitif permettant, à l'heure actuelle, de justifier du choix de telle ou telle molécule pour la prise en charge de l'hypertension maternelle de la PE.

Tant la dihydralazine que la nicardipine ont été largement employées et l'expérience acquise avec ces médicaments est réelle. Il faut souligner que des éléments théoriques de mieux en mieux étayés et des observations de complications de plus en plus nombreuses concordent pour justifier la recherche d'options thérapeutiques plus efficaces et plus sûres.

Les données cliniques disponibles et les propriétés pharmacologiques mises en évidence expérimentalement, semblent situer l'urapidil comme une alternative aussi efficace et plus sécuritaire que d'autres traitements de la PE, à la fois en termes de prévention des accidents aigus maternels de l'HTA, de maniabilité, de tolérance maternelle générale et locale, d'interactions médicamenteuses, et de tolérance foétale et néonatale [86].

Les indications de l'urapidil telles que figurant aux mentions légales du médicament sont : *« hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme (urgence hypertensive) notamment lors de HTA maligne avec rétinopathie hypertensive de grade III, encéphalopathie hypertensive, dissection aortique, décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire, hypotension contrôlée, hypertension en période périopératoire »*.

Les contre-indications de l'urapidil sont : *« l'allergie connue au produit et le rétrécissement aortique »*.

Les précautions d'emploi concernent notamment le caractère progressif et contrôlé de la réduction des chiffres tensionnels chez la femme enceinte.

Les associations thérapeutiques nécessitant des précautions particulières d'emploi sont celles avec les antagonistes du calcium (risque d'hypotension), le baclofène (risque d'hypotension), les corticoïdes (effet antihypertenseur amoindri par la rétention hydrosodée), les neuroleptiques (risque d'hypotension).

Le chlorhydrate d'urapidil est présenté sous la forme d'ampoules contenant 5, 10 ou 20 mL d'une solution injectable à 5 mg par mL. Le régime thérapeutique est adapté de celui proposé par Wacker [87] et consiste en l'administration unique ou itérative de bolus de 6,25 mg par voie iv lente (20 secondes), répétables en respectant un intervalle de 5 minutes tant que la pression diastolique demeure supérieure à 105 mmHg. Le traitement est ensuite poursuivi par perfusion (pousse seringue électrique) en commençant par des posologies de 4 mg/h, à la recherche de la posologie d'entretien nécessaire pour maintenir la PAM entre 105 et 125 mmHg, par ajustements d'une amplitude de 2 mg/h et de période de 5 minutes, sans dépasser la posologie maximale 20 mg/h.

Le médicament ne nécessite pas de dilution. Selon les mentions légales, *« compte tenu de la durée des études toxicologiques disponibles, la durée d'utilisation d'urapidil IV est au maximum de 7 jours »*.

Une comparaison de l'urapidil et de la nicardipine a permis de montrer sur une petite série de PE sévères (n=32) une incidence significativement supérieure d'effets secondaires dans le groupe nicardipine tandis que l'efficacité antihypertensive était excellente dans les 2 groupes [88]. Une étude multicentrique de plus grande échelle est en cours pour confirmer ces éléments.

En pratique :

Quatre médicaments ont actuellement l'AMM en France pour le traitement de l'HTA de la PE sévère. Il s'agit de la dihydralazine, de la nicardipine, du labétalol et de la clonidine.

Le schéma thérapeutique de la PE est résumé dans la figure 1 issue des RFE de 2009 [2]. Lorsque les traitements ne permettent pas d'atteindre l'objectif thérapeutique en monothérapie, il est préférable d'avoir recours à une association plutôt que d'augmenter les doses d'un anti-hypertenseur unique au-delà de la posologie indiquée. Toutes les associations sont possibles à l'intérieur des classes thérapeutiques utilisables au cours de la PE. Il est

cependant préférable d'associer des traitements ayant des effets chronotropes opposés (par exemple le labétalol et la nifédipine)

Une récente revue, dans le cadre de la collaboration Cochrane, présente les comparaisons frontales des principaux antihypertenseurs dans le cadre des hypertensions gravidiques. Ces comparaisons concernent le labétalol et la dihydropyridine, les inhibiteurs de canaux calciques, l'urapidil, la méthildopa et le sulfate de magnésium. L'analyse concerne 35 essais contrôlés impliquant 3573 femmes. Aucune conclusion définitive n'est proposée par les auteurs qui soulignent le rôle majeur de l'expérience du clinicien pour le choix du médicament. Il est cependant mentionné que pour le traitement des hypertensions sévères au cours de la grossesse, la nimodipine, le sulfate de magnésium (sauf pour ses indications anticonvulsivantes), le diazoxide et la kétansérine devraient être évités [89]. Une autre revue systématique de l'équipe de Magee en 2014, montre que dans des régions à ressources limitées, la nifédipine, le labétalol, la méthildopa par voie orale sont des alternatives acceptables pour la prise en charge des HTA sévères de la grossesse et du post-partum, quelle qu'en soit la nature [90]. Pour ce qui concerne la prise en charge de l'HTA dans le post-partum, la revue de Magee dans le cadre d'une Cochrane Collaboration de 2013 ne permet pas de dégager de conclusion spécifique au cadre de la PE. L'expérience du clinicien avec telle ou telle molécule semble, ici également, l'élément fondamental du choix thérapeutique. Il est cependant signalé que le furosémide a sa place dans la discussion des alternatives thérapeutiques du post-partum [91].

## 2.2. Corticoïdes

Les corticoïdes ont longtemps été considérés comme dangereux dans des situations d'HTA du fait du risque théorique de rétention hydrosodée et de majoration de l'hypertension. Ces considérations ont été largement battues en brèche par les essais cliniques qui montrent un très important bénéfice néonatal mais aussi la quasi-absence d'effets secondaires maternels graves. Un essai randomisé contre placebo a montré que les corticoïdes diminuaient le risque de maladie des membranes hyalines, d'hémorragie intraventriculaire et la mortalité néonatale. Le risque de diabète maternel était augmenté, mais aucune autre complication maternelle n'était notée et la PA était similaire dans les deux groupes [92].

Dans cette situation à haut risque d'anomalies du rythme cardiaque fœtal, la dexaméthasone (Soludécadron®) a été préférée à la bétaméthasone (Célestene®), sur l'argument d'une absence de diminution de la variabilité du RCF. Cependant, une étude ayant rapporté un risque accru de leucomalacies périventriculaires chez les enfants exposés in utero à la dexaméthasone, la bétaméthasone reste la référence [93]. La bétaméthasone (4 doses de 6 mg à 12 h d'intervalle) ou sa forme retard (2 doses de 12 mg à 24 h d'intervalle) sont aujourd'hui les corticoïdes de référence [94].

## 2.3. Sulfate de magnésium

Le magnésium  $Mg^{++}$  est un cation bivalent de masse moléculaire 24,3. Surtout intracellulaire, ses effets pharmacologiques sont essentiellement en rapport avec un antagonisme fonctionnel du calcium et une action antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

L'association de sulfate de magnésium à un traitement antihypertenseur est la meilleure alternative actuelle pour remplir le double impératif thérapeutique de la PE sévère: 1) prévenir les accidents maternels graves en rapport avec des niveaux dangereux de PA et 2) prévenir la survenue ou la récurrence des crises convulsives dont la présence définit l'éclampsie.

Dans des hôpitaux secondaires, l'introduction du  $MgSO_4$  dans la prise en charge des PE sévères et de l'éclampsie a pu permettre une réduction de la mortalité maternelle de 20,9 % (IC 95 : 18,7-23,2) à 2,3 % (IC : 1,5-3,5). La mortalité périnatale est passée à 12,3 % alors qu'elle était de 35,3 % lorsque le diazépam était utilisé dans les mêmes indications [95].

Les propriétés physiologiques et pharmacodynamiques du  $MgSO_4$  expliquent ses autres avantages et inconvénients potentiels, en particulier dans le contexte de l'obstétrique et de l'anesthésie. La question primordiale est celle de la compatibilité entre le magnésium et l'antihypertenseur choisi. À cet égard, les craintes suscitées par certains accidents rapportés lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs des canaux calciques et de magnésium semblent actuellement réactivées. Il apparaît cependant, qu'à l'instar de l'association sulfate de magnésium et pachycurare, l'association sulfate de magnésium et inhibiteur des canaux calciques puisse être envisagée en sécurité au cours de la PE, sous couvert la compréhension des interférences entre ces classes, d'une surveillance et de posologies adaptées notamment en cas d'atteinte rénale, et de l'évitement de tout facteur externe susceptible de décompenser un terrain maternel fragilisé [96].

### 2.3.1. Modes d'action du Magnésium

La magnésémie totale est normalement comprise entre 0,7 et 1,1 mmol/L (1,4 à 2,2 mEq/L ou 16,8 à 26,4 mg/L) dont 60 % sous forme libre. Le taux de magnésium érythrocytaire est trois fois supérieur au taux plasmatique, de l'ordre de 2 à 3 mmol/L tandis que le stock corporel représente une mole environ, c'est-à-dire 24 g répartis entre l'os (60 %), le muscle (20 %) et les autres tissus.

Le  $Mg^{++}$  est un cofacteur de très nombreuses réactions enzymatiques et est lié à l'adénosine triphosphate (ATP) sous la forme d'un complexe  $Mg^{++}$ -ATP. Il joue un rôle essentiel dans la fonction des ATPases membranaires et participe ainsi à la régulation des flux de calcium, de sodium et de potassium, en agissant comme un stabilisant de membranes [97].

Aux doses pharmacologiques, il se comporte comme un antagoniste fonctionnel du calcium [98,99]. Sur préparation de cœur isolé, il exerce un effet inotrope négatif dose-dépendant et chez le volontaire sain, abaisse la pression artérielle systémique et pulmonaire par réduction des résistances vasculaires. Un effet bathmotrope et dromotrope négatif a été décrit chez le chien anesthésié. Le déficit en  $Mg^{++}$  potentialise les agents vasoconstricteurs et pourrait être impliqué dans le spasme coronaire. A contrario, le  $Mg^{++}$  potentialise l'hypotension induite par la dihydralazine en atténuant la tachycardie réflexe et abaisse la libération de noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses périphériques. Ces effets sympatholytiques s'ajoutent à l'effet vasodilatateur direct du  $Mg^{++}$  [100].

Au cours de la PE, d'autres mécanismes impliquant notamment la cellule endothéliale et les globules rouges pourraient participer à une réduction du tonus vasculaire et à une amélioration de la microcirculation par le  $Mg^{++}$ . En particulier, Satake et coll. ont montré une augmentation dose dépendante de la production de prostacycline par la cellule endothéliale de la veine ombilicale humaine sous perfusion de Mg [101] et Schauf et coll. ont mis en évidence une amélioration de la déformabilité des globules rouges de la femme enceinte, que le  $Mg^{++}$  soit administré dans le cadre d'une PE ou pour tocolyse [102].

Le rôle du magnésium en tant qu'antagoniste du récepteur NMDA, son action antagoniste du calcium et la stimulation de la production de prostacycline, ont conduit à évaluer cet agent en tant qu'anticonvulsivant, antalgique et neuroprotecteur.

La prévention des convulsions par le  $MgSO_4$  apparaît bien établie dans les formes sévères de la PE de même que la prévention des récurrences des crises éclamptiques avérées ; mais le sulfate de magnésium n'est plus recommandé comme agent tocolytique, en raison de son efficacité limitée et d'une mortalité néonatale plus élevée dans cette indication [103,104].

### 2.3.2. Mode d'administration et posologie dans la PE sévère

Les indications du sulfate de magnésium se répartissent en prévention primaire ou secondaire des convulsions [105]. Un protocole simple consiste à administrer une dose de charge iv de 4 g de  $MgSO_4$  en 30 min à une heure, relayée par une perfusion 1 à 2 g/h. En prévention

primaire la nécessité d'un bolus initial n'a pas été évaluée. Il est souhaitable de rappeler, dans le protocole écrit placé dans le dossier de la patiente, qu'un gramme de sulfate de magnésium contient 100 mg de  $Mg^{++}$  ou 4 mmol de  $Mg^{++}$  ou 8 mEq de  $Mg^{++}$  et d'insister sur la disponibilité immédiate du gluconate de calcium. Le traitement est conduit selon l'organisation du service, au bloc d'accouchement, en SSPI, en unité de surveillance continue ou en unité de soins intensifs car il impose la surveillance clinique du niveau de conscience, le contrôle **pluriquotidien** des réflexes ostéo-tendineux, de la fréquence ventilatoire, de la diurèse et idéalement, un monitoring multiparamétrique de base comprenant électrocardioscopie, pression artérielle et  $SpO_2$ . La magnésémie plasmatique doit être immédiatement contrôlée en cas de suspicion clinique de surdosage. Cette surveillance clinique est indispensable eu égard au faible index thérapeutique du  $Mg^{++}$ , les signes de toxicité pouvant apparaître dès une magnésémie de 2 mmol/L et devenir graves dès 4 mmol/L. Par ailleurs la concentration plasmatique de  $Mg^{++}$  est mal corrélée à la gravité des signes cliniques de toxicité. Le  $MgSO_4$  n'est pas le traitement étiologique de la toxémie gravidique dont les formes sévères imposent la fin de la grossesse, souvent par césarienne. Le  $Mg^{++}$  ne permet qu'une temporisation dans ce contexte et sa prescription dépasse rarement un à quelques jours avant et/ou après la naissance.

### 2.3.3. Principales interactions médicamenteuses

L'interaction la mieux connue est certainement la potentialisation des curarisants par le magnésium. Elle procède d'un effet pré et postsynaptique et impose – comme pour toute administration de pachycurare - le monitoring du bloc neuromusculaire par stimulation électrique. Pour ce qui concerne les antihypertenseurs, l'association  $MgSO_4$  et bloqueurs des canaux calciques est susceptible d'exercer une dépression synergique de la fonction cardiaque [106]. L'effet inotrope négatif de l'association inhibiteurs calciques plus agent halogéné est accentué par le magnésium, tandis que le calcium le réduit [107]. L'administration de  $MgSO_4$  (perfusion de 4 g en 15 min) à une patiente prééclamptique de 18 ans qui avait reçu 10 mg de dihydralazine et 30 mg de labétalol par voie iv s'est accompagnée d'un malaise avec sensation de perte de conscience imminente, bradycardie à 40 bpm et pauses électriques [108]. Un autre cas clinique concerne une jeune femme sévèrement hypertendue (250/140 mmHg) ayant reçu de la dihydralazine, du labétalol et de la nifédipine puis du sulfate de magnésium. Après la césarienne, l'évolution fut marquée par un tableau d'hypotension profonde et une issue fatale. Ce décès est difficile à imputer exclusivement à une interaction médicamenteuse impliquant le magnésium et une compensation suboptimale de l'hémorragie pourrait être contributive [109]. D'autres travaux semblent plus rassurants à l'égard de l'association inhibiteur des canaux calciques et magnésium au cours de la PE : dans une petite série de 10 patientes sous perfusion de  $MgSO_4$  pour PE sévère, le traitement d'épisodes hypertensifs graves par de la nifédipine per os (10 mg puis 20 mg toutes les 20 minutes jusqu'à obtention d'une pression systolique de 160 mmHg et d'une pression diastolique inférieure à 100 mmHg sans dépasser un total de 5 doses) s'est accompagné d'une augmentation de l'index cardiaque et d'une réduction des résistances vasculaires périphériques, sans modification de la fréquence cardiaque ni maternelle ni fœtale [110].

Une étude « cas-témoins » rétrospective, dédiée spécifiquement à l'évaluation des effets adverses de l'association  $MgSO_4$  et dihydropyridines (faiblesse musculaire et hypotension) chez la femme prééclamptique (n = 377), ne révèle aucune augmentation par rapport à ce qui est observé dans les groupes témoins traités par du  $Mg^{++}$  seul ou une association  $Mg^{++}$  et autre antihypertenseur [111]. La dose d'entretien du  $MgSO_4$  était de 1 g/h (non de 2 g/h) ; Il s'agit d'une étude rétrospective déclarative volontaire, sans possibilité de vérification de la justesse ni du caractère exhaustif des signalements. La plupart des dossiers comprennent cependant au moins un effet secondaire attribuable au  $MgSO_4$ . La moitié des patientes ont présenté des

nausées ou des vomissements, une sensation ébrieuse ou une confusion. Une patiente sur cinq a ressenti des vertiges et/ou des bouffées de chaleur. La soif et des saignements dits mineurs ont été rapportés plus souvent pour les « cas ». Finalement cette étude montre que la majorité des sujets traités par  $MgSO_4$  éprouvent un ou plusieurs effets secondaires. Dans l'étude MAGPIE [54] ces effets secondaires ne surviennent que dans 24 % des cas, mais pour des posologies d'entretien deux fois moins fortes. Par ailleurs, l'étude Magpie révèle l'absence de surmortalité à 2 ans dans le groupe traité par magnésium (58 décès ou complications graves chez les 1650 femmes du groupe  $MgSO_4$  versus 72 sur 1752 dans le groupe placebo ; 3,5% vs 4,2% ; RR 0,84 ; IC 95 : 0,60 – 1,18), ce qui semble confirmer le bon rapport bénéfices/risques de ce traitement dans la PE [112]. Une revue des effets secondaires du  $MgSO_4$  administré dans le cadre de l'éclampsie et de la PE, portant sur 24 études et un collectif de 9556 patients met en évidence une incidence de 1,6 % de réduction des réflexes rotuliens, de 1,3 % de dépression respiratoire tandis qu'une adaptation thérapeutique a été nécessaire dans 3,6 % et l'administration de gluconate de calcium dans 0,18 % des cas. Une mort maternelle a été attribuée au traitement par sulfate de magnésium (incidence de 0,01 %). Ces données, issues de pays à ressources faibles, ne sont pas totalement transposables. Elles ont le mérite de souligner l'importance de la surveillance avant tout clinique des jeunes femmes placées sous traitement par  $MgSO_4$  [113].

En cas d'insuffisance rénale, l'administration de  $MgSO_4$  peut entraîner une hypermagnésémie. Cet état est évoqué dès qu'apparaît une diminution des réflexes ostéo-tendineux. Les deux autres signes d'alerte principaux sont une asthénie avec altération de la conscience d'interprétation parfois difficile dans le contexte de la PE, et des troubles de la fréquence et de la conduction cardiaques. En l'absence de prise en charge et pour des concentrations plasmatiques de magnésium  $>$  à 4 mmol/L ou 100 mg/L, l'évolution se fait vers l'abolition des ROT, la paralysie des muscles ventilatoires, le coma et l'arrêt cardiaque.

Chaque fois que du  $MgSO_4$  est administré, le  $Ca^{++}$ , antagoniste fonctionnel du  $Mg^{++}$  doit être immédiatement disponible sous forme de gluconate de calcium à 10%. Les signes d'hypermagnésémie imposent l'arrêt sans délai de la perfusion de  $MgSO_4$  et l'injection lente de 10 mL iv de gluconate de  $Ca^{++}$  (1 g ou 4,25 mEq de  $Ca^{++}$ ), une surveillance **continue obstétricale et anesthésique**, le contrôle de la concentration plasmatique et l'accélération de l'élimination du  $Mg^{++}$  par les diurétiques de l'anse ou la dialyse selon le degré de l'insuffisance rénale.

Il ne semble pas que le traitement par sulfate de magnésium perturbe l'hémostase [114] ou la thrombolyse [115] de manière cliniquement significative. L'équipe de S. Datta a montré à partir d'une étude thromboélastographique, que le traitement par sulfate de magnésium ne représente pas un argument contre le recours à une anesthésie rachidienne en cas de PE, en absence de coagulopathie avérée [116]. Pour ce qui concerne l'hémorragie du post-partum, le doublement de son incidence, rapporté par Belfort [68] lorsque le magnésium est administré plutôt que la nimodipine (2,4 % v 1,1 %), ne peut être interprété comme lié exclusivement à un effet sur l'hémostase; un certain degré d'inhibition de la rétraction utérine pourrait en représenter le mécanisme dominant.

Les myopathies sont des contre-indications au traitement par  $MgSO_4$ .

#### 2.4. Remplissage

Il est difficile d'isoler un profil hémodynamique simple représentatif de la PE sévère. Indépendamment d'évidentes difficultés méthodologiques l'établissement de ce profil se heurte à la variabilité du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques au cours de la PE et de son traitement [117]. La question du remplissage vasculaire ne saurait donc faire l'objet de recommandations générales et il est indispensable d'individualiser cet aspect de la prise en charge. En particulier, un remplissage vasculaire systématique n'a pas fait la



preuve de son efficacité, mais la littérature à ce sujet reste peu abondante [118]. L'opportunité de disposer d'une réserve de précharge doit cependant être discutée avant la mise en route d'un traitement antihypertenseur vasodilatateur [119], ou encore dans les situations d'oligurie. A l'inverse, en cas de performance cardiaque gauche obérée, le remplissage vasculaire peut s'avérer dangereux, susceptible de décompenser une situation hémodynamique précaire.

Du fait des altérations des pressions oncotique et hydrostatique et des modifications de la perméabilité capillaire, la volémie efficace est difficile à évaluer avec précision. Dans la majorité des cas l'examen physique et les moyens peu invasifs (PA non invasive, fréquence cardiaque, SpO<sub>2</sub>, et surtout échographie cardiaque) sont des indicateurs suffisants et le recours éventuel au cathétérisme de Swan-Ganz est limité aux situations les plus complexes. La variabilité de l'aire sous la courbe de SpO<sub>2</sub> reste actuellement insuffisamment étudiée pour faire l'objet d'une recommandation dans ce contexte.

Le choix du soluté de remplissage vasculaire dépend du contexte clinique et biologique. Les cristalloïdes peuvent être utilisés dans les hypovolémies modérées [120]. Les colloïdes naturels (albumine 4%) paraissent appropriés dans les hypovolémies avec hypoalbuminémie. Parmi les colloïdes de synthèse seuls les Hydroxyethylamidons 130 kDa à taux de substitution molaire de l'ordre de 0,4 et rapport C2/C6 de 9 ou 6 peuvent être utilisés chez la femme enceinte dans le respect des posologies maximales autorisées.

### **3. Spécificités de l'anesthésie des césariennes pour PE**

La rachianesthésie, lorsqu'elle est possible, représente la technique de choix pour la réalisation de la césarienne chez la parturiente prééclamptique. Parmi les avantages de cette technique, le non-recours à l'intubation orotrachéale et le fait de ne pas retarder le diagnostic d'une éventuelle complication vasculaire cérébrale semblent bien supérieurs au risque potentiel d'hypotension ou d'hématome intrarachidien. La prévention de l'hypotension induite par la rachianesthésie repose sur des protocoles contrôlés comme celui proposé dans l'étude Caesar [121] mais en cas de PE, l'hypotension de la rachianesthésie est moins fréquente et moins profonde [122]. Aussi le remplissage ne saurait être systématique ni surtout précéder le bloc sympathique. Seul un coremplissage adapté au cas par cas permet d'éviter les surcharges [123, 124]. L'incidence des hématomes intrarachidiens est inconnue chez la femme prééclamptique. La rareté de ces événements ne permet pas de tirer de conclusion formelle mais les hématomes intrarachidiens sont moins fréquents après rachianesthésie qu'après anesthésie péridurale. La Société Américaine d'Anesthésie Régionale (ASRA) recommande un chiffre de 75 000 à 80 000 plaquettes/mL pour réaliser une rachianesthésie en cas de PE sévère. La Sfar [125] et l'ASA confirment que se fonder sur la numération plaquettaire pourrait réduire le risque de complications liées à l'anesthésie chez la femme prééclamptique. D'autres auteurs recommandent l'étude de l'évolution de la numération plaquettaire notamment en cas de HELLP-syndrome, lorsque la numération plaquettaire chute en dessous de 100 000/mL. Les autres éléments du bilan d'hémostase sont indispensables dans ce contexte [126]. Sultan et al. [127] insistent sur l'importance de l'intervalle de temps séparant la prise de sang pour bilan d'hémostase et la réalisation de l'anesthésie rachidienne. Cet élément est extrêmement variable d'une étude à l'autre et rend l'interprétation des données chiffrées très difficile.

L'œdème qui accompagne souvent, mais pas obligatoirement, la PE peut, s'il est localisé à la région lombaire, augmenter la distance peau-espace sous-arachnoïdien et déplacer la relation liant cette distance à l'index de masse corporelle. Cette distance est augmentée en moyenne de 9 mm et il faut en tenir compte lors du choix du matériel pour rachianesthésie [128]. La mise en œuvre d'une rachianesthésie ne protège pas de l'aggravation d'une PE et des crises d'éclampsie en cours de césarienne sous rachianesthésie ont été rapportées [129].

Une alternative à la rachianesthésie est la rachianesthésie-péridurale combinée qui associe l'avantage de l'éviction de l'anesthésie générale à celui d'une induction progressive de la sympathoplégie permettant un recours moindre ou plus progressif au remplissage et aux agents sympathicomimétiques [130].

La PE demeure cependant une des circonstances de la mise en œuvre d'une anesthésie générale (AG) plutôt que d'une anesthésie locorégionale en raison des complications et du degré d'urgence qui entourent l'opération césarienne sur ce terrain particulier [131]. L'AG peut être imposée par des situations intriquées comme celle rapportée par Jacques et coll. en 2012 où une dissection de l'aorte descendante vint compliquer une PE à 30 semaines d'aménorrhée [132].

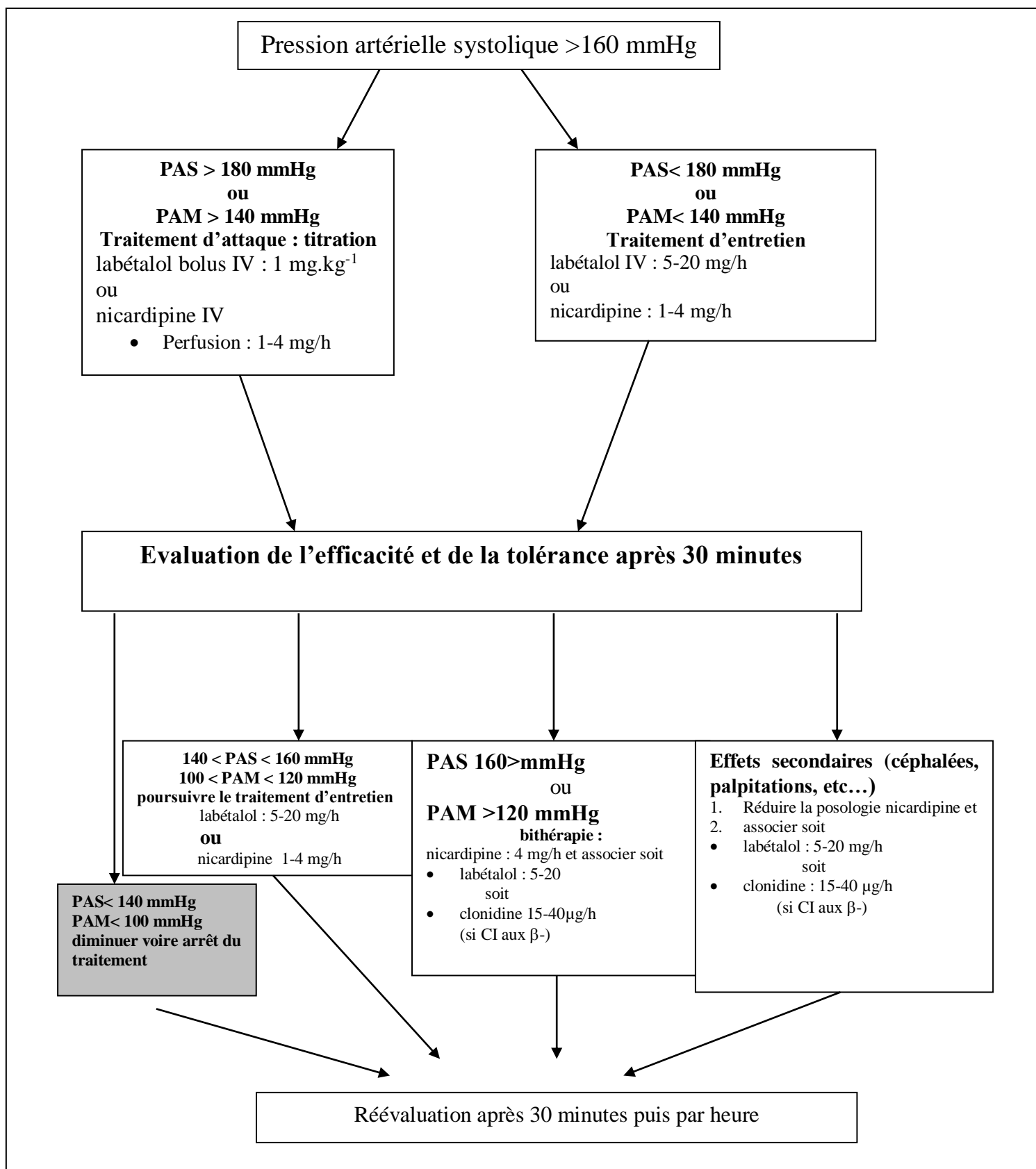
Les difficultés de l'AG en obstétrique sont accrues par le terrain de la PE, en particulier pour ce qui concerne la gestion des voies aériennes souvent rétrécies ou déformées par l'œdème, les interactions médicamenteuses et le risque d'AVC. L'augmentation durable du risque d'accident vasculaire cérébral, lorsqu'une AG est mise en œuvre plutôt qu'une anesthésie rachidienne pour une césarienne, a été confirmée en 2010 par Huang et coll. qui ont retrouvé, après ajustement pour d'éventuels facteurs confondants, un risque multiplié par 2,4 sur une période de 6 années après la césarienne [133].

La prévention des à-coups hypertensifs lors de l'induction d'une anesthésie générale fait appel à l'administration de labétalol, à un accroissement de la vitesse d'administration de la nicardipine, tandis que le recours au rémifentanil, théoriquement idéal, peut s'accompagner d'une brève dépression néonatale imposant une assistance ventilatoire transitoire. L'ED95 du rémifentanil permettant de réduire la réponse hypertensive à l'intubation lors de l'induction de l'anesthésie générale chez la patiente atteinte de PE sévère est de 1,34 µg/kg [134]. L'équipe de néonatalogie doit toujours être prévenue lorsque l'état de la mère a imposé le recours à des morphiniques avant le clampage du cordon. Le rémifentanil expose également au risque de rigidité thoracique et d'hypotension maternelle. La place de la lidocaïne (1,5 mg/kg) semble logique dans ce contexte, mais est mal établie. Plus que l'important passage fœtal par piégeage ionique, l'abaissement du seuil convulsivant chez la mère représente un problème non résolu dans cette circonstance. L'administration d'un bolus de 40 mg/kg de magnésium a également été proposée, que la mère reçoive ou non une perfusion de sulfate de magnésium avant la césarienne. Les concentrations maternelles de magnésium varient de 4,1 à 6,6 mmol/L tandis que la dépression néonatale imposant les gestes de réanimation est plus fréquente lorsque les taux maternels sont plus élevés. Ainsi, ce schéma thérapeutique ne saurait être proposé qu'en absence de traitement par MgSO<sub>4</sub> en cours, sous peine de précipiter un surdosage majeur. Le choix de l'agent d'induction d'anesthésie générale évitera la kétamine et autant que possible l'étomidate en raison de leurs propriétés pharmacologiques et l'induction en séquence rapide se fait usuellement par thiopental ou propofol en gardant en mémoire le potentiel hypotenseur de ce type d'induction notamment en cas d'hypovolémie [135].

## **Conclusion**

Plus que les antihypertenseurs, une surveillance materno-fœtale rigoureuse et une extraction fœtale au moment optimal sont les vrais traitements de la PE. La prévention des complications maternelles de l'HTA impose cependant une prise en charge selon les RFE, en tenant compte des modifications récentes des indications des médicaments choisis. La PE et son traitement ont des implications anesthésiques propres liées tant aux modifications du terrain obstétrical qu'aux interférences médicamenteuses.

Figure 1: Algorithme de prescription du traitement antihypertenseur modifié  
(PAM : pression artérielle moyenne = [PA Systolique + 2\*PA Diastolique] / 3)  
NB : 1) La dihydralazine est largement abandonnée actuellement en France. 2) La clonidine et la nicardipine sont interdites en bolus.



**Tableau 1. Evaluation biologique de la prééclampsie**

Le suivi biologique est à faire de manière d'autant plus rapprochée que l'état maternel est préoccupant. En première intention un suivi par 6 heures dans les formes sévères est conseillé.

- Groupe sanguin, phénotype rhésus Kell – RAI
- Numération formule sanguine,
- Numération plaquettaire
- Foie : ASAT, ALAT, bilirubine, LDH, glycémie
- Hémolyse : LDH, haptoglobine, recherche de schizocytes
- Rein : urée, créatinine, acide urique, protides, ionogramme  
protéinurie des 24 heures, dosage créatinine
- Hémostase : TQ – TCA, fibrinogène, PDF ou D. dimères

**Tableau 2. Critères de sévérité d'une PE**

---

## Critères Cliniques :

- \* TA systolique  $\geq 160$  mmHg ou TA diastolique  $\geq 110$  mmHg
- \* Céphalées, mouches volantes, bourdonnements d'oreille
- \* Douleur épigastrique
- \* Hémorragie rétinienne, exsudat ou œdème papillaire
- \* Œdème pulmonaire

## Critères Biologiques:

- \* Protéinurie  $\geq 5$  g/ 24H apparue en cours de grossesse (ou +++)
- \* Plaquettes  $< 100\ 000/\text{mm}^3$
- \* LDH élevées
- \* Transaminases élevées
- \* Créatininémie  $> 135\ \mu\text{mol.L}^{-1}$

## En vue d'un éventuel déclenchement/césarienne, analyse de la situation obstétricale:

- \* âge exact de la grossesse
  - \* antécédents obstétricaux
  - \* status cervical : présentation, consistance et ouverture du col, ampliation du segment inférieur.
-

**Tableau 3. Posologies des anti-hypertenseurs injectables IV (patiente de 50 Kg avant grossesse)**

	<b>Bolus</b>	<b>Entretien</b>
dihydralazine	6.25mg	2-4 mg.h <sup>-1</sup>
labétalol	1 mg.kg <sup>-1</sup> ivl	0.1 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>
nicardipine	bolus interdit	1-4 mg.h <sup>-1</sup>
clonidine	bolus interdit	0,06-0,3 mg.h <sup>-1</sup>

**Tableau 4. Principes de la thérapeutique de la PE**

	Stade de la maladie	
	PE non sévère	PE sévère, menaçante
Signes	PA syst <160 mmHg PA diast < 110 mmHg Absence de signes de gravité rénaux, neurologiques ou digestifs	➤ HTA sévère <b>et/ou</b> ROT polycinétiques, Céphalées rebelles, Troubles visuels ou autres signes associés
Recommandations	Pas de traitement préventif	Traitement préventif
Traitement de première intention		Association possibles: 1. Un antihypertenseur et MgSO <sub>4</sub> si signes neurologiques et absence de contre indications 2. Deux antihypertenseurs en cas d'HTA rebelle (cf. algorithme) ± MgSO <sub>4</sub>

## Références

### Recherche bibliographique.

Base de données Medline

Moteur de recherche PubMed

Période d'interrogation : 1990-2015

Mots-clefs : preeclampsia, bed rest, hospitalization, criteria of severity, management, prise en charge, critères d'extraction, traitement antihypertenseur

- 
- 1 Pottecher T, Luton D. Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie. Paris : Elsevier, 2009, 322 pages
  - 2 Diemunsch P, Langer B, Noll E. Principes généraux de la prise en charge hospitalière de la prééclampsie. In : Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie. Pottecher T, Luton D, eds. Paris : Elsevier, 2009. p. 95-111
  - 3 Aya AGM, Vialles N, Ripart J. Anesthésie et prééclampsie. Ann Fr Anesth Réanim 2010 ; e141-7
  - 4 Lambert G, Brichant JF, Harstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia : an update. Acta Anaesth Belg 2014 ; 65 : 137-49
  - 5 Ramanathan J, Gill RS, Sibai B. Anesthetic management of the parturient with coexisting disorders. In : Shnider and Levinson's Anesthesia for obstetrics. Suresh MS, Segal BS, Preston RL, Fernando R, Mason CL, eds. 5th ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 2013. p. 437-61
  - 6 National high blood pressure education program working group Report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;163:1689-712.
  - 7 Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. Curr Opin Ogbstet Gynecol 2013 ; 25 : 124-32
  - 8 George EM, Palei AC, Granger JP. Endothelin as a final common pathway in the pathophysiology of preeclampsia-: therapeutic implications. Curr Opin Nephrol Hypertens 2012 ; 21 : 157-62
  - 9 Hu R, Li Y, Zhang Z, Yan W. Antenatal depressive symptoms and the risk of preeclampsia or operative deliveries : a meta-analysis. PLoS One 2015 ; 10 : e0119018
  - 10 Hofmeyr GJ, Belizan JM, von Dadelszen P. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia : a systematic review and commentary. BJOG 2014 ; 121 : 951-7
  - 11 Patrelli TS, Dall'Asta A, Gizzo S, Pedrazzi G, Piantelli G, Jasonni AM et al. Calcium supplementation and prevention of preeclampsia : a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2012 ; 25 : 2570-4



- 
- 12 LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia : U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014 ; 161 : 819-26
  - 13 Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia : a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2012 ; 29 : 551-6
  - 14 Bartsch E, Park AL, Kingdom JC, Ray JG. Risk threshold for starting low dose aspirin in pregnancy to prevent preeclampsia-: an opportunity at a low cost. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0116296
  - 15 Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 63 : 1815-22
  - 16 Staykov D, Schwab S. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Intensive Care Med*. 2012 ; 27 : 11-24.
  - 17 Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc* 2010 ; 85 : 427-32.
  - 18 Wernet A, Benayoun L, Yver C, Bruno O, Mantz J. Troubles neurologiques graves isolés dans le post-partum : le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible. *Ann Fr Anesth Réanim* 2007 ; 26 : 670-3.
  - 19 Li R, Mitchell P, Dowling R, Yan B. Is hypertension predictive of clinical recurrence in posterior reversible encephalopathy syndrome? *J Clin Neurosci* 2013 ; 20 : 248-52.
  - 20 Brewer J, Owens MY, Wallace K, Reeves AA, Morris R, Khan M, LaMarca B, Martin JN Jr. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013 ; 208 : 468.
  - 21 Mignon A, Schraub O, Pottecher T. Syndrome d'encéphalopathie postérieure ou angiopathie aiguë réversibles du post-partum : toutes les céphalées du post-partum ne sont pas des brèches. *Ann Fr Anesth Réanim* 2011 ; 30 : 3-5.
  - 22 Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Scheel M, Endres M, Siebert E. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases. *Eur J Neurol* 2012 ; 19 : 935-43.
  - 23 Ekawa Y, Shiota M, Tobiume T, Shimaoka M, Tsuritani M, Kotani Y et al. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases. *Tohoku J Exp Med* 2012 ; 226 : 55-8.

- 
- 24 Demir BC, Ozerkan K, Ozbek SE, Yildirim Eryilmaz N, Ocakoglu G. Comparison of magnesium sulfate and mannitol in treatment of eclamptic women with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2012 ; 286 : 287-93.
- 25 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nicardipine-par-voie-intraveineuse-modifications-des-indications-modalites-d-utilisation-et-conditions-de-prescription-et-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- 26 Chutatape A, Teoh WHL. Third nerve palsy associated with preeclampsia and HELLP syndrome. *J Anesth* 2013 ; 27 : 757-60
- 27 Winer N, Branger B. Prise en charge de la prééclampsie dans un réseau de périnatalité. In : *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie*. Pottecher T, Luton D, eds. Paris : Elsevier, 2009. p. 88-94
- 28 Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, Cutter GR, Andrews WW, Menemeyer ST. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:131-6.
- 29 Helewa M, Heaman M, Robinson MA, Thompson L. Community-based home-care program for the management of pre-eclampsia: an alternative. *CMAJ* 1993;149:829-34.
- 30 Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990;76: 1070-5.
- 31 Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818-22.
- 32 Chua S, Redman CW. Prognosis for preeclampsia complicated by 5 g or more of proteinuria in 24 hours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;43:9-12.
- 33 Olah KS, Redman WG, Gee H. Management of severe, early pre-eclampsia: is conservative management justified? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;51:175-80.
- 34 Visser W, Wallenburg HCS. Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 consecutive patients with severe preeclampsia remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;63:147-54.
- 35 Chammas MF, Nguyen TM, Li MA, Nuwayhid BS, Castro LC. Expectant management of severe preterm preeclampsia: Is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery? *J Obstet Gynecol* 2000;183: 853-8.
- 36 Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Grove D. Expectant management of early onset, severe preeclampsia; maternal outcome. *BJOG* 2000;107:1252-7.
- 37 Hall DR, Odendaal HJ, Kristen GF, Smith J, Grove D. Expectant management of early onset, severe preeclampsia: perinatal outcome. *BJOG* 2000;107:1258-64.

- 
- 38 Vigil-DeGarcia P, Montufar-Rueda C, Ruiz J. Expectant management of severe preeclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:24-7.
- 39 Haddad B, Deis S, Goffinet F, Daniel BJ, Cabrol D, Sibai BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1590-5.
- 40 Shear RM, Rinfret D, Leduc L. Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1119-25.
- 41 Oettle C, Hall D, Roux A, Grove D. Early onset severe preeclampsia: expectant management at a secondary hospital in close association with a tertiary institution. *BJOG* 2005;112:84-8.
- 42 Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, Fetter WP, van Sonderen L, De Vries JJ, et al. A randomized controlled trial comparing two temporizing management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset preeclampsia. *BJOG* 2005;112:1358-68.
- 43 Girling JC, Dow E, Smith JH. Liver function tests in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:246-50.
- 44 Poldre PA. Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1267.
- 45 Dennis AT, Castro JM. Transthoracic echocardiography in women with treated severe pre-eclampsia. *Anaesthesia* 2014 ; 69 : 436-44
- 46 Dubost C, Le Gouez A, Jouffroy V, Roger-Christoph S, Benhamou D, Mercier F et al. Optic nerve sheath diameter used as ultrasonographic assessment of the incidence or raised intracranial pressure in preeclampsia. A pilot study. *Anesthesiology* 2012 ; 116 : 1066-71
- 47 Sibai B, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term : patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:514.e1-514.e9.
- 48 Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:119-25.
- 49 Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 2 : CD002252

- 
- 50 Arulkumaran N, Lightstone L. Severe pre-eclampsia and hypertensive crises. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013 ; 27 : 877-84
- 51 Moodley J. Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy: Saving Mothers report 2002-2004. *Cardiovasc J Afr* 2007;18:358-61.
- 52 Khatun S, Kanayama N, Hossain B, el Maradny E, Kobayashi T, Jahan S, et al. Increased concentrations of plasma epinephrine and norepinephrine in patients with eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74:103-9.
- 53 Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
- 54 Katz VL, Farmer R, Kuller JA. Preeclampsia into eclampsia: toward a new paradigm. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1389-96.
- 55 Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, De Girolami U, Iaia A, Beckmer KM et al. Preeclampsia-eclampsia : clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000;217:371-6.
- 56 Olsen KS, Beier-Holgersen R. Fetal death following labetalol administration in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;7:145-7.
- 57 Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *New Engl J Med* 2015 ; 372 : 407-17
- 58 Sonneveld MJ, Brussé IA, Duvekot JJ, Steegers EAP, Grune F, Visser GH. Cerebral perfusion pressure in women with preeclampsia is elevated even after treatment of elevated blood pressure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014 ; 93 : 508-11
- 59 Montan S, Ingermarsson I, Marsal K, Sjöberg NO. Randomised controlled trial of atenolol and pindolol in human pregnancy : Effects on fetal haemodynamics. *Br Med J* 1992;304:946-49.
- 60 Hjertberg R, Faxelius G, Lagercrantz H. Neonatal adaptation in hypertensive pregnancy-a study of labetalol vs hydralazine treatment. *J Perinat Med* 1993;21:69-75.
- 61 Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006,3:1-82.
- 62 Vaast P, Dubreucq-Fossaert S, Houfflin-Debargé V, Provost-Helou N, Ducloy-Bouthors AS, Puech F, et al. Acute pulmonary oedema during nifedipine therapy for preterm labour; report of five cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113: 98-9.
- 63 Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:959-61.

- 
- <sup>64</sup> Jannet D, Carbonne B, Sebban E, Milliez J. Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: a randomized comparative trial. *Obstet Gynecol* 1994;84:354-9.
- <sup>65</sup> Carbonne B, Jannet D, Touboul C, Khelifati Y, Milliez J. Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:908-14.
- <sup>66</sup> Aya AG, Mangin R, Hoffet M, Eledjam JJ. Intravenous nicardipine for severe hypertension in pre-eclampsia--effects of an acute treatment on mother and foetus. *Intensive Care Med* 1999;25:1277-81.
- <sup>67</sup> [www.sfar.org/accueil/article/1249/nicardipine-quelques-modifications-du-rcp-hellip-a-la-marge](http://www.sfar.org/accueil/article/1249/nicardipine-quelques-modifications-du-rcp-hellip-a-la-marge)
- <sup>68</sup> Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC Jr, Nimodipine Study Group. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 2003;348:304-11.
- <sup>69</sup> Dennis AT. Management of pre-eclampsia : issues for anaesthetists. *Anaesthesia* 2012 ; 67 : 1009-20
- <sup>70</sup> Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1332-6.
- <sup>71</sup> Kwawukume EY, Ghosh TS. Oral nifedipine therapy in the management of severe preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;49:265-9.
- <sup>72</sup> Horvath JS, Phippard A, Korda A, Henderson-Smart DJ, Child A, Tiller DJ. Clonidine-hydrochloride - a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:634-8.
- <sup>73</sup> Boutroy MJ, Gissona CR, Legagneur M. Clonidine: placental transfer and neonatal adaptation. *Early Hum Dev* 1988;17:275-86.
- <sup>74</sup> Dooley M, Goa KL. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998;56:929-55.
- <sup>75</sup> Hirschl MM. Guidelines for the drug treatment of hypertensive crises. *Drugs*. 1995 ; 50 : 991-1000.
- <sup>76</sup> Wacker J, Lewicka S, Haack D, Bastert G. Hypertension in pregnancy. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1993 ; 45 : 65-8.
- <sup>77</sup> Wacker J, Muller J, Grischke EM, Unkels R, Bastert G. Anti-hypertensive therapy in pregnancy-induced hypertension with urapidil. *Zentralbl Gynakol* 1994 ; 116 : 271-3.

- 
- 78 Pastor Tomas EM, Vaquerizo Garetta A, Hernandez Elia R, Sanz Lopez A, Cuartero Lobera J. Pre-eclampsia and treatment with urapidil. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1999 ; 46 : 466-7.
- 79 Wacker J, Werner P, Walter-Sack I, Bastert G. Treatment of hypertension in patients with pre-eclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 318-25.
- 80 Knichwitz G, Prien T. Intensive medicine aspects of pre-eclampsia-eclampsia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1991 ; 26 : 342-7.
- 81 Schulz M, Wacker J, Bastert G. Effect of Urapidil in antihypertensive therapy of preeclampsia on newborns. *Zentralbl Gynakol* 2001 ; 123 : 529-33.
- 82 Takenaka Y, Toyoda N. The effect of alpha 1 blocking vasodilator on foetal growth and uteroplacental blood flow in streptozotocin induced diabetic rats. *Life Sciences* 1995 ; 56 : 1127-34.
- 83 Resch BE, Ducza E, Gaspar R, Falkay G. Role of adrenergic receptor subtypes in the control of human placental blood vessels. *Mol Reprod Dev* 2003 ; 66 : 166-71.
- 84 Schiesser M, Zafiriou N, Schulz M, Bastert G, Wacker J. Doppler ultrasound findings in therapy with urapidil. *Zentralbl Gynakol* 1999 ; 121 : 611-6.
- 85 Zupko I, Gaspar R, Kovacs L, Falkay G. Are alpha-adrenergic antagonists potent tocolytics ? In vivo experiments on postpartum rats. *Life Sci* 1997 ; 61 : PL 159-63.
- 86 Dooley M, Goa KL. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998 ; 56 : 929-55.
- 87 Wacker J, Werner P, Schulz M, Henschel B, Bastert G. Current aspects of antihypertensive therapy in pregnant patients with pre-eclampsia. *Zentralbl Gynakol* 1999 ; 121:631-6.
- 88 Diemunsch P, Garcia V, Lyons G, Pottecher J, Samain E. Urapidil versus nicardipine in preeclamptic toxemia: A randomised feasibility study. *Eur J Anaesthesiol* 2015 ; 32 : 1-2.
- 89 Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 7 : CD001449
- 90 Firoz T, Magee LA, MacDonell K, Payne BA, Gordon R, Vidler M et al. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum : a systematic review. *BJOG* 2014 ; 121 : 1210-8
- 91 Magee L, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 4 : CD004351

- 
- 92 Amorim MMR, Santos LC, Faundes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1283-8.
- 93 Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;341:1190-6.
- 94 Zupan-Simunek V. Pronostic des nouveau-nés de mère prééclampsique. In : *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie*. Pottecher T, Luton D, eds. Paris : Elsevier, 2009. p. 237-46
- 95 Tukur J, Ahonsi B, Ishaku SM, Araoyinbo I, Okereke E, Babatunde AO. Maternal and fetal outcomes after introduction of magnesium sulphate for treatment of preeclampsia and eclampsia in selected secondary facilities-: a low-cost intervention. *Matern Child Health J* 2013 , 17 : 1191-8
- 96 Ogunyemi D. Risk factors for acute pulmonary edema in preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133 : 143-7
- 97 Dubé L, Granry J. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anesth* 2003;50:732–46.
- 98 Fawcett W, Haxby E, Male D. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999;83:302-20.
- 99 James M. Clinical Use of Magnesium Infusions in Anesthesia. *Anesth Analg* 1992;74:129-36.
- 100 Shimosawa T, Takano K, Ando K, Fujita T. Magnesium inhibits norepinephrine release by blocking N-type calcium channels at peripheral sympathetic nerve endings. *Hypertension* 2004;44:897-902.
- 101 Satake K, Lee JD, Shimizu H, Uzui H, Mitsuke Y, Yue H, et al. Effects of magnesium on prostacyclin synthesis and intracellular free calcium concentration in vascular cells. *Magnes Res* 2004;17:20-7.
- 102 Schauf B, Becker S, Abele H, Klever T, Wallwiener D, Aydeniz B. Effect of magnesium on red blood cell deformability in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2005;24:17-27.
- 103 Macones G, Hauth JC, Lockwood CJ. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol* 2007;109:450-1.
- 104 Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol* 2006;108:986-9.

- 
- <sup>105</sup> Trabold F, Tazarourte K. Prise en charge pré- et interhospitalière des formes graves de prééclampsie. In : *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie*. Pottecher T, Luton D, eds. Paris : Elsevier, 2009. p. 133-40
- <sup>106</sup> Davis WB, Wells SR, Kuller JA, Thorp JM Jr. Analysis of the risks associated with calcium channel blockade: implications for the obstetrician-gynecologist. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:198-201.
- <sup>107</sup> Durand P, Lehot JJ, Foëx P. Calcium-channel blockers and anaesthesia. *Can J Anesth* 1991;38:75-89.
- <sup>108</sup> Pittman J. Magnesium sulphate for pre-eclampsia and a sudden bradycardia. *Br J Anaesth* 2000;85:327-8.
- <sup>109</sup> Thomas T, Cooper G. Maternal deaths from anaesthesia. An extract from *Why Mothers Die 1997-1999, the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom*. *Br J Anaesth* 2002;89:499-508.
- <sup>110</sup> Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:336-8.
- <sup>111</sup> Magee LA, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MH, Carleton B et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:153-63.
- <sup>112</sup> Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. *BJOG* 2007;114:300-9.
- <sup>113</sup> Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, Currie SM, Harris L, Felker-Kantor E. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for pre-eclampsia and eclampsia management. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013 ; 13 : 34
- <sup>114</sup> Ravn HB, Lassen JF, Bergenheim N, Kristensen AT. Intravenous magnesium does not influence the activity of the coagulation cascade. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:223-8.
- <sup>115</sup> Stewart D, Marder VJ, Starkman S, Saver JL. Magnesium sulfate neither potentiates nor inhibits tissue plasminogen activator-induced thrombolysis. *J Thromb Haemost* 2006;4:1575-9.
- <sup>116</sup> Harnett MJ, Datta S, Bhavani-Shankar K. The effect of magnesium on coagulation in parturients with preeclampsia. *Anesth Analg*. 2001;92:1257-60.
- <sup>117</sup> Prise en charge des manifestations circulatoires et respiratoires de la prééclampsie grave conférence d'experts de la SFAR 2000 Réanimation des formes graves de prééclampsie



- 
- <sup>118</sup> Duley L, Williams J, Henderson-Smart DJ. Plasma volume expansion for treatment of pre eclampsia(Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
- <sup>119</sup> Cotton DB, Gonik B, Dorman KF. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension seen with an intravenously given hydralazine bolus. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;161:240-4.
- <sup>120</sup> Recommandations pour la pratique clinique SFAR-SRLF *Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues* Janv 1997
- <sup>121</sup> Mercier F, Diemunsch P, Ducloy-Bouthors AS, Mignon A, Fischler M, Malinovsky JM et al. 6% Hydroxyethyl starch (130/0.4) vs Ringer's lactate preloading before spinal anaesthesia for Caesarean delivery: the randomized, double-blind, multicentre CAESAR trial. *Br J Anaesth* 2014 ; 113 : 459-67
- <sup>122</sup> Aya AG, Vialles N, Tanoubi I, Mangin R, Ferrer JM, Robert C, Ripart J, de La Coussaye JE. Spinal anesthesia-induced hypotension: a risk comparison between patients with severe preeclampsia and healthy women undergoing preterm cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2005 Sep;101(3):869-75
- <sup>123</sup> Mercier FJ. Cesarean delivery fluid management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012, 25:286–291
- <sup>124</sup> Mercier FJ, Augè M, Hoffmann C, Fischer C, Le Gouez A. Maternal hypotension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Minerva Anesthesiol* 2013;79:62-73
- <sup>125</sup> Les blocs périmédullaires chez l'adulte, Recommandations pour la pratique clinique SFAR 2006
- <sup>126</sup> Henke VG, Bateman BT, Leffert LR. Spinal anesthesia in severe preeclampsia. *Anesth Analg* 2013 ; 117 : 686-93.
- <sup>127</sup> Sultan P, Butwick A. Platelet counts and coagulation tests prior to neuraxial anesthesia in patients with preeclampsia : a retrospective analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013 ; 19 : 529-34
- <sup>128</sup> Basaran B, Basaran A, Kozanhan B, Ozmen S, Basaran M. The effect of preeclampsia on the skin to subarachnoid distance in spinal anesthesia. *J Anesth* 2015 ; 29 : 360-6
- <sup>129</sup> Ebirim LN, Lagiri B, Buowari Y. Progression of pre-eclampsia to eclampsia under spinal anaesthesia. *Adv Biomed Res* 2012 ; 1 : 74
- <sup>130</sup> Bhakta P, Mishra P, Bakshi A, Langer V. Case report and mini literature review : anesthetic management for severe peripartum cardiomyopathy complicated with preeclampsia using sufentanil in combined spinal epidural anesthesia. *Yonsei Med J* 2011 ; 52 : 1-12

- 
- <sup>131</sup> Lai HY, Tsai PS, Fan YC, Huang CJ. Anesthetic practice for caesarean section and factors influencing anesthesiologists' choice of anesthesia : a population-based study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014 ; 58 : 843-50
- <sup>132</sup> Jacques V, Guerci P, Vial F, Abel F, Bouaziz H. Dissection de l'aorte descendante et prééclampsie à 30 semaines d'aménorrhée : prise en charge médicale et césarienne. *Ann Fr Anesth Réanim* 2012 ; 31 : 67-71
- <sup>133</sup> Huang CJ, Fan YC, Tsai PS. Differential impacts of modes of anaesthesia on the risk of stroke among preeclamptic women who undergo caesarean delivery : a population-base study. *Br J Anaesth* 2010 ; 105 : 818-26
- <sup>134</sup> Yoo KY, Kang DH, Jeong H, Jeong CW, Choi YY, Lee J. A dose-response study of remifentanyl for attenuation of the hypertensive response to laryngoscopy and tracheal intubation in severely preeclamptic women undergoing caesarean delivery under general anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2013 ; 22 : 10-8
- <sup>135</sup> Pant M, Fong R, Scavone B. Prevention of peri-induction hypertension in preeclamptic patients : a focused review. *Anesth Analg* 2014 ; 119 : 1350-6