

# Insuffisance rénale aiguë et prééclampsie

## Acute renal failure and preeclampsia

M. Jonard · M. Decambon · M. Jourdain

Reçu le 3 février 2013 ; accepté le 25 avril 2013  
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

**Résumé** L'insuffisance rénale aiguë liée à la grossesse est une complication responsable d'une importante morbidité mais dont la fréquence diminue. Cette défaillance résulte de multiples causes dont la prééclampsie (PE) et le HELLP (*Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) syndrome. La PE modifie l'adaptation physiologique rénale lors de la grossesse, en détournant le rôle de facteurs angiogéniques dont le *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), impliqué dans le remodelage vasculaire placentaire afin de permettre le bon développement fœtal. De récentes avancées ont permis de mettre en évidence un facteur circulant, le *Soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFIT-1), bloquant l'action du VEGF en inhibant sa fixation sur son récepteur à la surface des cellules endothéliales. Il en résulte une ischémie placentaire, la cellule endothéliale glomérulaire en étant la première cible physiopathologique. Le diagnostic précoce de PE a pour but de limiter les séquelles en initiant un traitement rapide. Celui-ci repose sur l'association d'un traitement antihypertenseur pour contrôler la pression artérielle diastolique et d'un remplissage vasculaire. À l'heure actuelle, le seul traitement efficace, notamment en cas d'insuffisance rénale aiguë, reste l'interruption immédiate de la grossesse pour permettre la réversion de l'endothéliopathie glomérulaire. Le suivi à long terme de femmes prééclamptiques a permis de définir cette pathologie comme un facteur de risque à la fois cardiovasculaire et rénal, avec le risque de développer une néphropathie secondaire. Ainsi, la mise en évidence d'une protéinurie au cours de la grossesse nécessite des explorations néphrologiques complémentaires et un suivi à distance de l'accouchement.

**Mots clés** Insuffisance rénale aiguë · Prééclampsie · HELLP syndrome · Facteur angiogénique · Protéinurie

---

M. Jonard (✉) · M. Jourdain  
Service de réanimation médicale, centre de réanimation,  
CHRU de Lille, 2 avenue Oscar Lambret, F-59000 Lille, France  
e-mail : marie.jonard@wanadoo.fr

M. Decambon  
Service de néphrologie, hôpital Claude Huriez,  
CHRU de Lille, 2 avenue Oscar Lambret, F-59000 Lille, France

**Abstract** During pregnancy, acute renal failure is mostly represented by preeclampsia (PE) and HELLP (*Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) syndrome. During PE, several angiogenic factors including the vascular endothelial growth factor (VEGF) present failing functions. Recent studies highlighted the role of the soluble fms-like tyrosine kinase-1, a circulating factor that inhibits VEGF binding to its endothelial receptor, leading to placenta ischemia and acute kidney injury. A strict control of diastolic blood pressure along with early fluid administration must be quickly started to avoid development of renal failure. To date, medical delivery is indicated in complicated PE and represents the only treatment allowing the reversal of the glomerular endothelopathy. Long-term follow-up of PE women highlights that PE is a cardiovascular risk factor as well as a risk of subsequent nephropathy. In that setting, proteinuria during pregnancy or in the peripartum period indicates additional kidney investigations.

**Keywords** Acute renal failure · Preeclampsia · HELLP syndrome · Angiogenic factors · Proteinuria

## Introduction

Aujourd'hui, dans l'ensemble des pathologies vasculaires et microangiopathiques de la grossesse, la prééclampsie (PE) est la plus fréquente. L'atteinte rénale chez les patientes prééclamptiques grève le pronostic et est associée à un risque de néphropathies aiguës et chroniques. Cependant, l'amélioration du suivi des grossesses dans nos pays développés en a permis un dépistage précoce. La morbidité est corrélée à ce diagnostic précoce. Cette mise au point s'attachera à identifier les mécanismes physiopathologiques observés au cours de la PE qui peuvent concourir à l'atteinte néphrologique et à détailler sa prise en charge thérapeutique et son suivi.

## Épidémiologie

Ces dernières décennies ont permis d'observer une nette diminution de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) au cours

de la grossesse : depuis les années 1960, l'incidence a diminué d'une grossesse sur 3000 à une grossesse sur 20 000 aujourd'hui [1]. Le recours à l'hémodialyse survient pour un cas sur 10 000 à 20 000 grossesses en cas de nécrose tubulaire aiguë, et un cas sur 80 000 en cas de nécrose corticale [2-5]. Cependant, l'incidence de l'IRA varie de manière importante en fonction des études et ce pour deux raisons principales [6]. La première est l'absence de définition consensuelle de l'IRA. Pour certains, l'IRA se diagnostique à partir d'une créatininémie supérieure à 8 mg/L et pour d'autres, l'IRA se détermine à partir du recours à l'épuration extrarénale. La seconde raison est la variabilité de son incidence en fonction du niveau de développement du pays dans lequel l'étude a été réalisée. En effet, l'incidence est plus élevée dans les pays en voie de développement. Dans une étude récente menée en Inde, l'incidence de l'IRA liée à la grossesse a été retrouvée dans 1 à 50 grossesses et représente plus de 20 % des causes d'IRA [7]. En revanche, l'accès aux soins, la prise en charge précoce des toxémies gravidiques et la diminution des complications septiques dans les pays développés ont permis un net recul de l'IRA. Quel que soit le niveau de développement du pays, l'incidence des IRA se répartit de manière chronologique, plus particulièrement à la fin du troisième trimestre de grossesse et autour de l'accouchement. Les étiologies de la défaillance rénale sont aussi variables en fonction du stade de la grossesse. Dans cette revue, nous nous intéresserons plus particulièrement à l'IRA compliquant la PE. En effet, la PE sévère et le *HELLP* (*Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) syndrome représentent environ 40 % des causes d'IRA liée à la grossesse [8,9], alors que leur incidence dans la pathologie gravidique est de 7,5 % [10]. L'IRA survient dans environ 1 % des PE sévères et dans 3 à 15 % des *HELLP syndrome* [11,12]. L'incidence des pathologies du post-partum qui nécessitent une prise en charge en réanimation concerne moins d'un pourcent des motifs d'entrée en réanimation, soit 100 grossesses sur 100 000 en France [13]. On retrouve l'hémorragie du post-partum (25 à 50 %), les complications de la PE (29 à 35 %), les détresses respiratoires aiguës (10 à 35 %), les atteintes hépatiques sévères et les états septiques [13].

Tout ceci démontre qu'il est important de connaître le mécanisme de la PE et son implication dans la survenue d'une défaillance rénale. L'incidence des complications gravidiques tend à diminuer depuis plusieurs décennies, grâce à un meilleur suivi de la grossesse et à une prise en charge des complications dans des centres adaptés. Cependant, l'incidence de la PE augmente dans nos pays industrialisés [13]. Cette augmentation peut être rapportée à un âge plus avancé, lors de la première grossesse, à l'augmentation des facteurs de risque de la PE tels que l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle (HTA).

## Définition de la PE

La définition consensuelle de la PE est l'association d'une HTA >140/90 mmHg à une protéinurie > 300 mg/24h à partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA) [14]. Sa sévérité est caractérisée par une pression artérielle systolique >160 mmHg ou/et diastolique >110 mmHg, une atteinte rénale avec une oligurie <500 ml/24h ou une créatinémie >15 mg/dL ou une protéinurie >5g/24h, un œdème aigu du poumon ou la survenue d'une barre épigastrique persistante, un *HELLP syndrome*, une éclampsie ou des signes neurosensoriels, une thrombopénie <100 000/mm<sup>3</sup>, un hématome rétroplacentaire ou un retard de croissance intra-utérin. On peut distinguer plusieurs types de PE : la PE précoce, la PE tardive et la PE associée au *HELLP syndrome* [15]. Qu'elle soit précoce ou tardive, elle est la résultante d'une hypoxie placentaire dont le mécanisme étiologique et les conséquences pronostiques diffèrent. La PE précoce ou placentaire survient avant la 34<sup>e</sup> SA. L'anomalie primitive est placentaire avec un défaut d'invasion cytotrophoblastique. Son évolution est beaucoup plus compliquée en termes de morbidité maternelle et fœtale, du fait du terme précoce et ses complications systémiques. La PE tardive survient à partir de la 34<sup>e</sup> SA. Elle est la conséquence d'une altération du réseau vasculaire maternel malgré une implantation et une vasculogénèse placentaire normales. Cette pathologie vasculaire maternelle est favorisée par les facteurs de risques vasculaires que sont l'âge, l'obésité, le diabète, l'HTA et la dyslipidémie. La PE peut se compliquer de *HELLP syndrome*. Celui-ci est une microangiopathie gravidique localisée dans les sinusoides hépatiques responsables de nécrose périportale secondaire à l'obstruction de vaisseaux hépatiques par les microthrombi, ce qui explique la cytolyse hépatique et la survenue possible d'un hématome sous-capsulaire du foie. À la vue de ces différentes formes de PE, des recommandations d'experts récentes (*Guidelines of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand*, 2008) associent d'emblée des signes de sévérité à la définition de la PE [16]. L'association d'une HTA à partir de la 20<sup>e</sup> SA avec l'une des complications suivantes : rénale, œdème aigu pulmonaire, *HELLP syndrome*, coagulopathie, symptômes neurologiques, retard de croissance intra-utérin ou hématome rétroplacentaire [16]. Il existe bien souvent des PE atypiques, telles que l'association d'une HTA avec une atteinte systémique sans protéinurie [17], d'une protéinurie sans HTA avec atteinte systémique, des PE précoces <20<sup>e</sup> SA, des PE apparaissant dans le post-partum, et des PE sur HTA chronique [18,19].

## Physiopathologie de la PE

L'ischémie placentaire est la base de la physiopathologie de la PE. Elle suit deux étapes. La première rend compte de

l'ischémie placentaire par défaut du processus d'invasion trophoblastique. La seconde est celle des conséquences maternelles systémiques dont les complications rénales. Le lien entre ces deux étapes est l'expression de substances anti-angiogéniques. Leur découverte aujourd'hui a permis une meilleure compréhension de la PE, tant dans sa genèse que dans son impact systémique et rénal. Ceci pourrait nous amener à utiliser des biomarqueurs comme outil de dépistage de la PE.

### L'invasion trophoblastique

L'étape de l'invasion trophoblastique se fait elle-même en deux phases [20]. La première phase concerne l'implantation de la circulation utéroplacentaire, par mécanisme immunologique et par le système rénine angiotensine. L'excès de réponse immune de type Th1 d'une part et l'excès d'expression d'auto-anticorps agonistes de l'angiotensine II d'autre part sont responsables du défaut de placentation à l'origine de la PE [21]. La seconde phase est celle de l'invasion du trophoblaste dans la paroi des artères spiralées où des anomalies du remodelage vasculaire utérin entraîne une ischémie placentaire et une libération de molécules anti-angiogéniques à l'origine de la dysfonction endothéliale systémique.

### Les facteurs anti-angiogéniques et la dysfonction endothéliale

Le premier facteur placentaire à l'origine de la dysfonction endothéliale a été identifié en 2003 par Maynard et al., en utilisant la technique de *micro-arrays* sur des placentas de femmes avec et sans PE. Cette étude retrouvait une augmentation de la production placentaire de sFlt-1, forme soluble du récepteur VEGF, le *vascular endothelial growth factor* (VEGFR-1) appelé *fms-like tyrosine kinase-1*, dont les deux formes se lient au *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) avec deux actions opposées. Alors que la liaison VEGFR-1 au VEGF entraîne une action vasodilatatrice et pro-angiogénique, le sFlt-1 bloque cette action, et celle du *placental growth factor* (PlGF) [22].

Le second facteur placentaire est l'endogline soluble. Celle-ci se lie au *Transforming growth factor-beta* (TGF- $\beta$ ) et empêche sa liaison aux récepteurs membranaires impliqués dans la régulation de la synthèse de monoxyde d'azote (NO) des cellules endothéliales humaines, et la régulation du tonus vasculaire [23]. L'origine de la perturbation de la voie angiogénique (VEGF et PlGF) par l'augmentation du sFlt-1 serait due à une dysrégulation d'*Hypoxia-inducible factors* (HIFs), eux-mêmes surexprimés dans le placenta de femmes pré-éclampsiques [20]. En effet, les HIFs ont un rôle pivot dans l'hypoxie placentaire et dans la surexpression du sFlt-1.

### Les conséquences endothéliales systémiques

Alors que la grossesse normale s'accompagne d'une diminution des résistances vasculaires sous l'effet de profondes modifications hormonales telles que la production de relaxine et la production placentaire de VEGF, la PE s'accompagne d'un dysfonctionnement endothélial avec vasoconstriction. L'utilisation de thérapeutiques anti-VEGF chez les animaux provoque des dommages endothéliaux glomérulaires avec protéinurie et apparition d'un tableau clinique similaire à celui de la PE. Des résultats similaires ont été observés chez des souris avec inhibition spécifique de l'expression podocytaire de VEGF. Il en résultait une atteinte rénale caractérisée par une protéinurie et une endothéliose glomérulaire, atteinte anatomopathologique retrouvée sur les biopsies rénales de patientes PE [24]. En oncologie humaine, l'utilisation de thérapeutiques anti-angiogéniques type anticorps anti-VEGF provoque une protéinurie associée à une HTA, avec diminution des fenêtres endothéliales glomérulaires. Ces résultats suggèrent donc que l'inhibition du VEGF, liée à l'existence d'un facteur anti-angiogénique, induit les manifestations rénales caractéristiques de la PE. Il existe également une perturbation du tonus vasculaire par activation endothéliale. Les différentes hypothèses sont une réponse accentuée à l'angiotensine II, aux catécholamines, et à un excès de molécules vasoconstrictives par rapport à ce qui est observé au cours d'une grossesse normale [25-27]. Cette activation endothéliale augmente également la perméabilité vasculaire. L'autre conséquence de l'activation endothéliale est l'activation plaquettaire et la majoration de l'état procoagulant [16].

En fait, de nombreux mécanismes biologiques sont incriminés dans la genèse de la PE, allant du polymorphisme génétique aux perturbations physiologiques dans différentes voies de signalisation [20]. Il existe donc un vaste champ d'études et d'explications de la physiopathologie de la PE ne permettant pas encore d'isoler un mécanisme primitif, mais un substratum de voies physiopathologiques qui font l'objet de recherches à l'heure actuelle afin d'en comprendre sa physiopathologie et les implications thérapeutiques possibles.

### Vers des biomarqueurs prédictifs de PE ?

L'approche des biomarqueurs pour le diagnostic d'une pathologie est essentielle aujourd'hui, afin d'en limiter ses comorbidités en débutant une prise en charge thérapeutique adaptée avant l'apparition de signes de gravité. Prédire l'apparition, le développement et la sévérité de la PE pourrait être essentiel [28]. Tous ces biomarqueurs sont issus de la compréhension de la physiopathologie récente de la PE

intégrant des voies moléculaires ou hormonales appartenant à la régulation de la vasculogénèse.

La mise en évidence plasmatique au premier trimestre de grossesse de taux élevés du sFlt-1, du s-Eng (*soluble endoglin*), de l'homocystéine (facteur de risque cardiovasculaire et retrouvé à concentrations élevées en cas de placentation anormale), de la leptine et de l'*asymmetric dimethylarginine* (ADMA) est prédictive de survenue d'une PE. À l'inverse des concentrations plasmatiques basses de la *pregnancy associated plasma protein-A* (PAPP-A) ou du *placental protein 13* (PP13), retrouvés au cours du premier trimestre de grossesse, prédisent également la survenue d'une PE. Pour le moment, sFlt-1 et sEng et leurs ligands sont les seuls biomarqueurs prometteurs d'une bonne valeur prédictive [28,29]. Cependant, pour le moment nous n'avons pas à disposition de marqueur fiable, reproductible et de faible coût dont l'utilisation soit justifiée pour une stratégie de dépistage à grande échelle avec une utilisation possible dans les pays en voie de développement, là où la morbidité liée à la PE est la plus élevée [28].

## Comment la PE se complique d'IRA et comment définir l'IRA chez la femme enceinte?

### Aspects physiopathologiques

Le VEGF est exprimé à la surface des podocytes glomérulaires et sur les cellules endothéliales vasculaires. Le VEGF est d'autant plus important au niveau rénal qu'il permet le maintien et le fonctionnement d'une barrière de filtration glomérulaire intacte avec la formation des fenêtres de filtration [30]. Les podocytes sont la principale source de production du VEGF dans le glomérule. Ce dernier a une fonction paracrine sur les cellules endothéliales, mais aussi une fonction autocrine sur les podocytes directement [14]. Ainsi, il existe une réduction de l'expression glomérulaire de néphrine et de synaptopodine sur des biopsies rénales de femmes pré-éclampsiques. Celles-ci sont des protéines podocytaires indispensables au fonctionnement cellulaire et à l'intégrité du diaphragme à fente. Les anticorps anti-VEGF, au même titre que sFlt-1, entraînent une altération des cellules endothéliales glomérulaires, ainsi qu'une diminution de la néphrine podocytaire responsable de la glomérulopathie [14]. De manière concomitante à la protéinurie, une podocytopathie a été mise en évidence avec excrétion podocytaire conjointe. Ce paramètre est un marqueur extrêmement sensible et spécifique de la PE et contribue au développement de la protéinurie. Une étude récente a analysé ce paramètre comme marqueur diagnostique de PE [31]. La sensibilité et la spécificité du marqueur ont été évaluées à 38 % et 70 %,

ce qui ne permet pas son utilisation à visée diagnostique à l'heure actuelle [31].

### Aspects histologiques rénales de la PE

Au cours de la PE, il est retrouvé de manière quasi constante une lésion caractéristique appelée endothéliose capillaire glomérulaire [32]. En microscopie optique, les glomérules sont élargis avec un comblement de la lumière des capillaires glomérulaires à cause du gonflement et de l'hypertrophie des cellules mésangiales et endothéliales. Il existe de manière conjointe une augmentation de la cellularité. Les podocytes sont augmentés de taille sur biopsie rénale colorée au PAS. La microscopie électronique permet de confirmer l'endothéliose glomérulaire en objectivant la diminution des fenestrations endothéliales. Dans 50 % des cas, l'étude anatomopathologique rénale de femmes prééclampsiques retrouve de la hyalinose segmentaire et focale accompagnant l'endothéliose glomérulaire [31].

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont souvent intriqués. La PE fait donc le lit de l'IRA avec plusieurs triggers, tels que l'hypovolémie qui peut être la conséquence d'une hémorragie de la délivrance, d'un état septique, d'une hypoperfusion rénale sur bas débit, ou de l'utilisation de traitements néphrotoxiques tels que les solutés de remplissage. Ceci peut concourir à une nécrose tubulaire aiguë voire corticale [33].

### Aspects cliniques et outils diagnostiques : définition de l'insuffisance rénale aiguë chez la femme enceinte

L'augmentation physiologique de débit de filtration glomérulaire (DFG) chez la femme enceinte abaisse la créatinémie de 0,4 à 0,5 mg/dL, ce qui peut masquer une altération précoce de la fonction rénale. Les recommandations d'expert de 2008 définissent un seuil pathologique chez la femme enceinte pour une valeur de créatinémie plasmatique supérieure à 10 mg/L [34]. Plusieurs outils diagnostiques existent afin de déterminer et de quantifier le degré d'une insuffisance rénale aiguë, mais aucun n'a été établi spécifiquement pour la femme enceinte ni adapté en fonction des modifications physiologiques liées à la grossesse. Les scores de RIFLE (*Risk of renal failure, Injury to kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function, et End-stage renal failure*) et AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) étaient initialement utilisés et approuvés en dehors de la grossesse [35]. Silva et al. ont évalué leur pertinence au cours de l'IRA pendant la grossesse et ont conclu à leur fiabilité. Cependant, l'estimation du débit de filtration glomérulaire chez la femme enceinte est loin d'être standardisé. La *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) utilisée comme score pour évaluer la fonction rénale chez les patients atteints de pathologie rénale chronique n'a pas été étudiée pour les femmes



enceintes [36]. Les recommandations d'experts de 2008 excluent son extrapolation à l'évaluation de l'atteinte rénale chez les femmes enceintes. En effet, la baisse physiologique de la créatinémie lors de la grossesse n'est pas seulement due à l'augmentation du DFG mais aussi à l'hémodilution ; c'est pourquoi le MDRD sous-estime le DFG chez la parturiente [37]. En 2007, deux études prospectives ont étudié la précision du MDRD pour l'évaluation du DFG chez les femmes enceintes. L'étude de Smith et al. a comparé la valeur du MDRD par rapport à la clairance de l'inuline et de la créatinine sur le recueil des urines des 24h dans trois groupes de femmes enceintes : volontaires saines, prééclampsiques et insuffisantes rénales chroniques avant la grossesse [38]. Alper et al. ont comparé la clairance de la créatinine des urines des 24h, le score de Cockcroft-Gault et le MDRD chez des femmes prééclampsiques [39]. Ces deux études ont conclu que le MDRD et le Cockcroft-Gault ne permettent pas une évaluation précise du DFG chez la femme enceinte car le MDRD sous-estime le DFG et le Cockcroft-Gault le surestime. Le score de Cockcroft-Gault a donc été exclu des recommandations d'experts de 2008. Au regard de ces études, la meilleure manière d'évaluer le DFG chez la femme enceinte reste donc la clairance de la créatinine sur les urines des 24h.

L'estimation de la protéinurie est importante au cours de la grossesse puisqu'elle permet de dépister une PE. De manière simple et facilement reproductible, l'évaluation de la protéinurie par l'utilisation de la bandelette urinaire reste l'outil diagnostique le plus utilisé. Cependant, cette méthode est associée à un taux élevé de faux-positifs et de faux-négatifs, rendant son interprétation hasardeuse si on compare à la mesure de la protéinurie sur des urines de 24h. Le problème du recueil des urines des 24h est sa difficulté de réalisation et ses limites : modalités de recueil difficiles pour les patientes, avec erreurs d'interprétation si les recueils sont insuffisants, ce qui peut amener à des conclusions discordantes. Des études se sont penchées sur l'utilisation du ratio protéine/créatinine urinaire comme outil diagnostique facilement reproductible et le plus précis possible pour dépister une PE [40,41]. Cependant, le ratio protéine/créatinine urinaire fait l'objet de controverses et de conclusions discordantes à cause de l'hétérogénéité des populations étudiées et de l'absence de seuil commun pour le ratio protéine/créatinine.

Une méta-analyse récente a déterminé un ratio protéine/créatinine urinaire d'une valeur de 0,3 à 0,35, avec une sensibilité et une spécificité proche de 75 %, comme valeur se rapprochant de manière la plus précise possible d'une protéinurie significative (supérieure à 300 mg/24h) [42]. Cependant, l'utilisation de ce ratio ne peut supplanter la méthode de référence mais il peut être utilisé en plus de l'analyse des urines des 24h lorsque celle-ci est imprécise [42].

## Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de la PE compliquée ou non d'IRA nécessite une étroite collaboration entre obstétriciens, pédiatres, néphrologues et réanimateurs dans les formes les plus graves.

### Prise en charge de l'HTA

Le contrôle tensionnel est primordial et urgent afin de prévenir les complications maternelles et fœtales. Les complications maternelles sont l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire sur des à-coups hypertensifs, l'hématome sous-capsulaire du foie lorsqu'un *HELLP syndrome* est présent. Les complications fœtales sont le retard de croissance intra-utérin, la souffrance fœtale aiguë hypoxique secondaire à une hypoperfusion placentaire chronique et aggravée par l'élévation des résistances vasculaires placentaires sur un système fonctionnant normalement à basse résistance. C'est pourquoi il est important de contrôler et de maintenir une pression artérielle diastolique stable. Les objectifs de pression artérielle diastolique sont compris entre 80 et 105 mmHg, afin de maintenir une bonne perfusion placentaire. La prise en charge de l'HTA non sévère à la différence de l'HTA sévère, définie par une pression artérielle systolique >160 mmHg et ou diastolique >110 mmHg [43], n'a pas fait l'objet de recommandations par les sociétés savantes [44]. Le débat persiste toujours sur le choix de la molécule anti-hypertensive, parmi les inhibiteurs calciques (nicardipine et nifédipine), les bêtabloquants, la clonidine, et l'hydralazine, car l'enjeu est d'utiliser une molécule avec le moins d'effets secondaires néfastes pour la mère et le fœtus [44]. En 2002, une méta-analyse a comparé l'utilisation des inhibiteurs calciques avec l'hydralazine, le labétalol et la kétansérine. Elle a conclu à l'absence de recommandations pour le recours à l'hydralazine à cause d'effets hypotenseurs chez la mère et de souffrance fœtale [45]. Le choix se porte donc sur une molécule ayant le moins d'effet vasodilatateur cérébral afin de limiter la vasodilatation cérébrale secondaire à l'HTA sévère et l'œdème vasogénique. La nicardipine apparaît comme la molécule ayant le moins d'effet sur l'hémodynamique cérébrale, ce qui explique le fait qu'elle soit la molécule de première intention lorsque la pression artérielle systolique dépasse 180 mmHg ou que la pression artérielle moyenne est supérieure à 140 mmHg [34].

### Volémie : remplissage versus diurétiques

La PE est un état d'hypovolémie permanente secondaire à l'hypoalbuminémie et à l'activation endothéliale responsable d'une fuite de l'eau intravasculaire vers le secteur interstitiel. Il n'y a pas d'étude à l'heure actuelle sur une prise en charge volémique spécifique. L'objectif est de préserver une perfusion rénale optimale sans risquer une

surcharge hydrosodée pulmonaire. Celle-ci peut survenir préférentiellement en post-partum immédiat du fait du retour physiologique de l'eau du secteur interstitiel vers le secteur vasculaire. Dans ce contexte, un remplissage excessif peut précipiter la survenue d'un œdème pulmonaire. Un remplissage vasculaire est à entreprendre lorsqu'un risque d'hypovolémie est prévisible [34] : vasodilatation secondaire à des agents vasodilatateurs tels qu'utilisés lors de la péridurale, une anesthésie générale et toute situation hémorragique (hémorragie du post-partum, hématome rétroplacentaire). Il n'y a pas d'étude permettant d'orienter le type de soluté de remplissage à utiliser. L'albumine semble être une bonne indication pour son pouvoir oncotique. Cependant, le remplissage vasculaire, en dehors des indications d'hypovolémie induite par des traitements vasodilatateurs, n'a pas montré d'amélioration significative de la morbidité materno-fœtale [46,47]. Les diurétiques ont une utilisation limitée aux complications à type d'œdème aigu pulmonaire secondaire à une expansion volémique excessive, que ce soit en pré-partum ou post-partum. Une seule étude a montré que l'utilisation du furosémide en post-partum immédiat chez des femmes prééclampsiques permettait une tendance à la diminution des doses d'antihypertenseurs, sans bénéfice sur la durée d'hospitalisation [48].

### Décision de la délivrance

L'indication de délivrance est posée devant toutes complications maternelles et/ou fœtales. Elle reste le seul traitement de la PE [49]. Les recommandations formalisées d'experts de 2008 ont défini un algorithme décisionnel d'interruption de grossesse en fonction du terme et de la sévérité de la PE, afin de limiter les comorbidités maternelles [34,49]. Toutes PE non sévères après la 36<sup>e</sup> SA et toutes PE sévères au-delà de 34 SA doivent être interrompues. La discussion d'une interruption médicale de grossesse se pose également pour des PE sévères et précoces survenant avant 24 SA. Pour les PE sévères entre 24 et 34 SA, les indications d'arrêt de grossesse peuvent être le sauvetage maternel immédiat en cas d'HTA non contrôlée, d'éclampsie, d'œdème pulmonaire, d'un hématome rétroplacentaire, d'une thrombopénie inférieure à 50 G/L ou d'un hématome sous-capsulaire du foie. L'apparition ou l'aggravation d'une IRA oligo-anurique est une indication formelle d'interruption de la grossesse, seul traitement efficace reconnu permettant la réversion de l'endothéopathie glomérulaire [34,49]. Le sauvetage fœtale pose l'indication de l'interruption de la grossesse devant toute anomalie du rythme cardiaque fœtal ou d'un retard de croissance intra-utérin sévère après 32 SA. Dans toutes les autres situations, il est recommandé de maintenir la grossesse pendant 48h afin d'administrer une corticothérapie permettant la maturation pulmonaire fœtale.

### Place de l'épuration extrarénale

Les indications d'initiation de l'épuration extrarénale sont les mêmes que pour la population générale [37]. À ce jour, il n'existe pas d'étude ni de recommandations sur les modalités d'épuration extrarénale en cas de défaillance rénale associée à la PE. Seules des études concernant l'épuration extrarénale pendant la grossesse ont été réalisées chez des patientes présentant une insuffisance rénale chronique ou une insuffisance rénale aiguë sur chronique survenant pendant la grossesse. Aucune n'était réalisée dans le cadre des IRA secondaires à la PE [50]. La survenue d'une IRA au cours de la PE est une indication de délivrance en urgence. L'endothéopathie glomérulaire de la PE isolée récupère spontanément après la délivrance. Cependant, lorsque la PE se complique d'hémorragie de la délivrance, d'un état septique, ou de toute autre situation aggravant l'endothéopathie glomérulaire préexistante, une nécrose tubulaire sévère, voire une nécrose corticale, peut survenir et nécessiter le recours à l'épuration extrarénale.

### Place du sulfate de magnésium

Une des complications des PE sévères est la survenue d'une éclampsie, redoutée et responsable d'une mortalité encore importante [51]. L'étude *Magpie trial*, réalisée en 2002 dans des pays développés et en voie de développement, a permis de montrer une diminution significative de survenue d'éclampsie et une diminution du risque de mortalité maternelle grâce à l'utilisation du sulfate de magnésium en prévention primaire. Il a un rôle vasodilatateur sur les muscles lisses et entraîne une vasodilatation cérébrale réduisant le risque d'ischémie cérébrale. Par son rôle de bloqueur du récepteur N-méthyl-D-aspartate, activé lors d'hypoxie cérébrale et responsable de dommages cellulaires par influx calcique intraneuronal, le magnésium réduirait les dommages cellulaires liés à son activation. L'utilisation du sulfate de magnésium est préconisée lors de l'apparition de signes neurosensoriels et lors d'une éclampsie. Les doses habituellement élevées, 4 g en bolus puis 1 g/h, nécessitent une surveillance rapprochée de l'état de conscience, de la fréquence respiratoire et des réflexes ostéotendineux. L'IRA n'est pas une contre-indication à son utilisation mais impose une étroite surveillance clinique.

### Place de l'aspirine

L'aspirine est employée en prévention primaire ou secondaire des patientes à haut risque de développer une PE et doit être instituée avant la 20<sup>e</sup> SA [34]. Le PREDO Study group a étudié l'impact de l'utilisation de l'aspirine de manière précoce entre 12 et 13 SA chez des patientes à haut risque de PE [52]. Il en résulte l'absence d'effets bénéfiques

significatifs de l'aspirine dans la prévention de la PE chez des patientes à haut risque. Cependant, les résultats sont controversés et de nouvelles études sont préconisées.

## Évolution et suivi

### Sur le plan rénal

La PE peut être responsable d'apparition d'une pathologie rénale à long terme lorsqu'elle entraîne une microalbuminurie chronique. Celle-ci est retrouvée à sept ans dans 31 % des grossesses PE contre 7 % chez les patientes non PE [53]. Sa prévalence augmente avec la sévérité de la PE, avec un risque multiplié par huit pour les PE sévères et multiplié par quatre pour les PE non sévères [53].

L'indication de la biopsie rénale augmente en post-partum dans certaines situations : PE avec petit poids de naissance ou petit poids de naissance isolé ou prématurité [54]. Ceci suggère une forte implication de la PE dans la survenue de maladies rénales à long terme. Une large étude de cohorte sur l'apparition de pathologies rénales après une PE le démontre également. L'association est d'autant plus forte si la PE était associée à un petit poids de naissance ou une prématurité et si la PE survenait chez des patientes multipares (le risque relatif augmentant si la PE survenait plus tard dans la parité) et sur plusieurs grossesses successives [55].

L'analyse des résultats des biopsies rénales de patientes PE en post-partum immédiat et sur une période de quatre semaines a montré, dans la plupart des cas, une amélioration des lésions en quatre semaines avec une résolution en trois mois [56]. Dans les cas les plus sévères, le délai pouvait dépasser six mois [56]. Ces biopsies retrouvaient des gloméruloscléroses segmentaires focales et des glomérulonéphrites dont la longue période de latence clinique pourrait rendre compte de leur préexistence avant la survenue d'une PE qui accélérerait leur évolution [56]. Ainsi, la PE peut entraîner une glomérulopathie chronique, conséquence d'une PE précoce ou placentaire. Elle peut démasquer et acutiser une pathologie rénale sous-jacente lors des PE tardives dites maternelles [56]. La PE, le petit poids de naissance et la prématurité sont associés au développement ou à la progression d'une pathologie rénale, qui peut être expliquée aussi par une dysfonction sous-jacente, préexistante, latente, dont la PE serait dans ce cas le trigger.

Même si le risque d'atteinte rénale secondaire à une PE reste faible, il serait important de dépister en pré-gestationnel les facteurs de risque cardio- et rénovasculaire, ainsi que la microalbuminurie. Le but étant d'adapter un suivi et une hygiène de vie afin de ralentir la progression vers des pathologies cardiovasculaires et rénales, ce d'autant que la prévalence de la PE augmente dans les pays industrialisés. Ainsi, lorsqu'une patiente atteinte de PE présente une protéinurie

pendant sa grossesse, celle-ci doit être suivie de manière régulière jusqu'à sa disparition en post-partum. La persistance d'une protéinurie nécessite des explorations complémentaires pour identification d'une pathologie rénale sous-jacente. Ces patientes devraient donc avoir un suivi néphrologique systématique quel que soit leur degré de sévérité.

### Sur le plan cardiovasculaire

De larges études ont démontré une imputabilité de la PE dans la survenue de maladies cardiovasculaires [57], d'autant plus si la PE est sévère, précoce (<37 SA) ou récurrente sur plusieurs grossesses [58]. Ceci est expliqué par le fait que la PE partage les mêmes facteurs de risque que les pathologies cardiovasculaires d'une part et entraîne une microalbuminurie d'autre part, reconnue comme facteur de risque cardiovasculaire. Les femmes, dont la grossesse s'est compliquée d'une PE et d'un retard de croissance intra-utérine ont un risque plus élevé de développer des maladies cardio- et rénovasculaires par rapport aux femmes qui ont eu une PE isolée [59]. Le risque s'accroît lorsque PE, prématurité et petit poids de naissance sont associés [58].

La PE apparaît responsable de la survenue de pathologies cardio- et rénovasculaires à long terme par l'endothéliopathie qu'elle engendre, mais aussi comme un moyen de démasquer des risques cardiovasculaires latents et préexistants. Dans ce contexte, il est important de suivre ces patientes de manière stratifiée en fonction de la sévérité de la PE. Hertig et al. suggèrent un suivi cardiovasculaire à partir de la 4<sup>e</sup> semaine post-partum puis tous les cinq ans. Sur le plan rénal, un suivi dès la 4<sup>e</sup> semaine après l'accouchement avec recherche d'une protéinurie, basée sur le ratio protéine/creatinine urinaire, dont la persistance à la 8<sup>e</sup> semaine du post-partum nécessiterait un recours à une consultation de néphrologie pour biopsie notamment [60]. Un bilan de thrombophilie et de maladie auto-immune ne sera suggéré qu'au cas par cas, en cas de signes évocateurs personnels ou en cas d'histoire familiale [60].

## Conclusion

La PE est une entité physiopathologique multifactorielle, génétique et environnementale, dont la cible centrale est l'endothéliopathie, notamment glomérulaire, médiée par une dysrégulation de médiateurs angiogéniques tels que le VEGF. Cependant, la compréhension de la genèse de la PE s'enrichit mais reste encore à explorer. L'atteinte rénale est constante, même si elle n'a pas toujours de manifestation clinique. Elle est le pivot central de la PE. L'insuffisance rénale aiguë peut démasquer une atteinte rénale sous-jacente latente dont la PE serait une sorte de trigger, ou être la conséquence de l'endothéliopathie et de la microangiopathie rénale engendrées par la

PE. Le plus souvent, les conséquences rénales sont liées à un désordre multifactoriel associant une atteinte pré-rénale telle que l'hypovolémie sur un réseau vasculaire microthrombosé et un endothélium rénal présensibilisé et fragilisé avec une glomérulopathie patente. En dépit d'un manque de moyens prophylactiques et thérapeutiques efficaces contre la PE, l'identification de biomarqueurs pourrait prédire le développement et la sévérité de la PE. Des marqueurs précoces sont en cours de développement avec notamment le sFlt-1, l'endogline, le PIGF ou la podocyturie, dont l'utilisation routinière pourrait être intéressante. Le pronostic rénal lié à la PE tient compte d'un dépistage précoce par connaissance des facteurs de risques et d'un suivi rapproché et régulier, pendant la grossesse mais également en post-partum. Le pronostic rénal et cardiovasculaire est bien identifié. Il nécessite une surveillance clinique, biologique, voire histologique, afin d'en prévenir les complications.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Gammill HS, Jeyabalan A (2005) Acute renal failure in pregnancy. *Crit Care Med* 33:372–84
- Grunfeld J, Pertuiset N (1987) Acute renal failure in pregnancy: 1987. *Am J Kidney Dis* 9:359–62
- Stratta P, Canavese C, Dogliani M., et al (1989) Pregnancy-related acute renal failure. *Clin Nephrol* 32:14–20
- Turney J, Ellis C, Parsons F (1989) Obstetric acute renal failure 1956–1987. *Br J Obstet Gynaecol* 96:679–87
- Lindheimer MD, Katz AI (2000) Renal physiology and disease in pregnancy. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2597–644
- Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V (2012) Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:2100–6
- Prakash J, Niwas SS, Parekh A, et al (2010) Acute kidney injury in late pregnancy in developing countries. *Ren Fail* 32:309–13
- Ganesan C, Maynard SE (2011) Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 24:554–63
- Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM (2009) Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the united states. *ObstetGynecol* 113:1299–306
- Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK (2008) Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. *Am J Hypertens* 21:521–6
- Gul A, Aslan H, Cebeci A, et al (2004) Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. *Ren Fail* 26:557–62
- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al (1993) Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 169:1000–6
- Fourrier F (2007) Pathologie obstétricale en réanimation. Des généralités aux principes. *Réanimation* 16:366–72
- ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics (2002) ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 99:159–67
- Boulanger H, Flamant (2007) M New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications. *Nephrol Ther* 3:437–48
- Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, et al (2009) Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 49:242–6
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. (2000) *Am J Obstet Gynecol* 183:S1–S22
- Sibai BM, Stella CL (2009) Diagnosis and management of atypical pre-eclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 200:481.e1–481.e7
- Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS (2011) Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 25:391–403
- Fournié A (2012) Pathophysiology of preeclampsia: some recent data. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 41:313–7
- Kanasaki K, Kalluri R (2009) The biology of preeclampsia. *Kidney Int* 76:831–7
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al (2003) Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 111:649–58
- Levine RJ, Lam C, Qian C, et al (2006) Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *CPEP Study Group. N Engl J Med* 355:992–1005
- Cornelis T, Odutayo A, Keunen J, Hladunewich M (2011) The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol* 31:4–14
- Chesley L (1978) *Hypertensive disorders of Pregnancy*. Appleton Century Crafts. New York, NY.
- Clark BA, Halvorson L, Sachs B, et al (1992) Plasma endothelin levels in preeclampsia: elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. *Am J Obstet Gynecol* 166:962–8
- Baker PN, Davidge ST, Barankiewicz J, Roberts JM (1996). Plasma of preeclamptic women stimulates and then inhibits endothelial prostacyclin. *Hypertension* 27:56–61
- Hertig A, Liere P (2010) New markers in preeclampsia. *Clin Chim Acta* 411:1591–5
- Masoura S, Kalogiannidis IA, Gitas G, et al (2012) Biomarkers in pre-eclampsia: a novel approach to early detection of the disease. *J Obstet Gynaecol* 32:609–16
- Eremina V, Sood M, Haigh J, et al (2003) Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 111:707–16
- Jim B, Jean-Louis P, Qipo A (2012) Podocyturia as a Diagnostic Marker for Preeclampsia amongst High-Risk Pregnant Patients. *J Pregnancy* 2012: 984630
- Spargo B, Lindheimer M (1976) The renal lesions in preeclampsia. In: *Hypertension in Pregnancy*. New York, Wiley Medical 129–137
- Moran P, Lindheimer MD, Davison JM (2004) The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol* 24:588–95
- Pottecher T, Luton D, Zupan V, Collet M. (2009) Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia (PE). *Experts' guidelines* 2008. *Ann Fr Anesth Reanim* 28:275–81
- Silva GB Jr, Monteiro FA, Mota RM, et al (2009) Acute kidney injury requiring dialysis in obstetric patients: a series of 55 cases in Brazil. *Arch Gynecol Obstet* 279:131–7
- Maynard SE, Thadhani R (2009) Pregnancy and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 20:14–22
- Machado S, Figueiredo N, Borges A, et al (2012) Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge. *J Nephrol* 25:19–30



38. Smith MC, Moran P, Ward MK (2008) Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG* 115:109–12
39. Alper, AB, YI Y, Webber LS (2007) Estimation of glomerular filtration rate in preeclamptic patients. *Am J Perinatol* 185: 808–11
40. Côté AM, Brown MA, Lam EM, et al (2008) Diagnostic accuracy of urinary spot protein: creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 336:1003–6
41. Papanna R, Mann LK, Koiudes RW, Glantz JC (2008) Protein/creatinine ratio in preeclampsia: systematic review. *Obstet Gynecol* 112:135–44
42. Morris RK, Riley RD, Doug M, et al (2012) Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 345:e4342
43. Magee LA, Helewa M, Rey E, et al (2008) SOGC Clinical Practice Guideline: diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 30:S1-S48
44. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen, CHIPS Study Group (2009) Control of hypertension in pregnancy. *Curr Hypertens Rep* 11:429–36
45. Duley L, Henderson-Smart DJ (2002) Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD001449
46. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, et al (2005) A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG* 112:1358–68
47. Duley L, Williams J, Henderson-Smart DJ (2000) Plasma volume expansion for treatment of women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD001805
48. Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, et al (2005) Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 105:29–33
49. Sibai BM, Barton JR (2007) Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 196:514.e1-9
50. Krane NK, Hamrahian M (2007) Pregnancy: kidney diseases and hypertension. *Am J Kidney Dis* 49:336–45
51. Altman D, Carroli G, Duley L, et al (2002) Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 359:1877–90
52. Villa, PM, Kajantie E, Räikkönen K, et al (2013) Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 120:64–74
53. McDonald, SD, Han Z, Walsh MW (2010) Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 55:1026–39
54. Vikse B, Irgens L, Bostad L, et al (2006) Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother. *J Am Soc Nephrol* 17:837–45
55. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, et al (2008) Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 359:800–9
56. Hladunewich MA, Myers BD, Derby GC, et al (2008) Course of preeclamptic glomerular injury after delivery. *Am J Physiol Renal Physiol* 294:614–20
57. Williams D (2011) Long-term complications of preeclampsia. *Semin Nephrol* 31:111–22
58. Irgens H, Reisaeter L, Irgens L, et al (2001) Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 323:1213–7
59. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA (2005) Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 366:1797–803
60. Hertig A, Watnick S, Strevens H, et al (2008) How should women with pre-eclampsia be followed up? New insights from mechanistic studies. *Nat Clin Pract Nephrol* 4:503–9