

REPUBLIQUE DU CAMERON

*Paix – Travail – Patrie*

\*\*\*\*\*

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

\*\*\*\*\*

FACULTE DE MEDECINE ET DES  
SCIENCES BIOMEDICALES

(FMSB)

\*\*\*\*\*



REPUBLIC OF CAMEROON

*Peace – Work – Fatherland*

\*\*\*\*\*

THE UNIVERSITY OF

YAOUNDE I

\*\*\*\*\*

FACULTY OF MEDICINE AND  
BIOMEDICAL SCIENCES

(FMBS)

\*\*\*\*\*

DEPARTEMENT DE GYNECOLOGIE / OBSTETRIQUE

## Étude de la prévention de la pré-éclampsie par l'aspirine à faible dose chez les nullipares

*Mémoire rédigé et soutenu publiquement en vue de l'obtention du Diplôme d'Etudes  
Spécialisées en Gynécologie-Obstétrique par :*

**TEUFACK Patrice**

**Matricule: 19S1054**

### **DIRECTEUR :**

**Pr DOHBIT SAMA Julius**

*Maitre de Conférences de  
Gynécologie-Obstétrique*

### **CO- DIRECTEURS :**

**Pr ESSIBEN Felix**

*Maitre de Conférences de Gynécologie-  
Obstétrique*

**Dr METOGO Junie**

*Maitre Assistante de Gynécologie-  
Obstétrique*

***Année académique 2023-2024***

## TABLE DE MATIERES

DEDICACE .....	iii
REMERCIEMENTS .....	iv
LISTE DU PERSONNEL ACADEMIQUE ET ADMINISTRATIF DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES BIOMEDICALES .....	vi
RESUME .....	xx
SUMMARY .....	xxi
LISTE DES TABLEAUX.....	xxii
LISTE DES FIGURES .....	xxiii
LISTE DES ANNEXES .....	xxiv
LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES, ACRONYMES ET SYMBOLES.....	xxv
INTRODUCTION .....	1
Contexte .....	2
CHAPITRE I : CADRE DE LA RECHERCHE.....	4
I.1- Justification de l'étude.....	5
I.2- Question de recherche .....	5
I.3- Hypothèse de recherche.....	6
I.4- Objectifs.....	6
I.4.1- Objectif Général.....	6
I.4.2- Objectifs spécifiques .....	6
CHAPITRE II : REVUE DE LA LITTERATURE .....	8
II.1 – Généralités .....	9
II.1.1- Définition des termes opérationnels .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
II.1.2- Historique .....	9
II.1.3- Rappel des connaissances .....	11
II.2 – Physiopathologie de la pré-éclampsie [40].....	21
II.3– Étiopathogénie de la pré-éclampsie .....	26
II.3.1-Pathogénie et conséquences physiopathologiques : .....	26
II.3.2-Facteurs de risque de la pré-éclampsie.....	29
II.3.3-Signes cliniques .....	31

II.3.4-Diagnostic de la pré-éclampsie.....	31
II.3.5- Prise en charge de la pré-éclampsie sévère .....	32
II.4- Etat des publications sur la question .....	39
CHAPITRE III : METHODOLOGIE .....	40
III.1- Type d'étude .....	41
III.2- Lieux d'étude et justification du choix .....	41
III.2.1- Description du site d'étude.....	41
III.3- Durée et période d'étude.....	42
III.4- Population d'étude .....	42
III.5- Variables étudiées .....	43
III.6- Procédure .....	44
III.6.1- Modalités administratives .....	44
III.6.2- Collecte des données.....	44
III.6.3- Ressources utilisées .....	44
III.6.4- Analyse statistique .....	44
III.6.7- Considérations éthiques .....	45
III.6.8- Financement.....	45
CHAPITRE IV : RESULTATS .....	46
IV.1- Profil sociodémographique de la population d'étude .....	47
IV.2- Incidence de la pré-éclampsie chez les nullipares .....	50
IV.3- Complications maternelles et fœtales de la pré-éclampsie .....	51
IV.4- Effets secondaires pouvant être liés à l'utilisation d'aspirine .....	53
CHAPITRE V : DISCUSSION .....	54
CONCLUSION.....	58
RECOMMANDATIONS .....	60
REFERENCES .....	63
ANNEXES .....	xxviii

**DEDICACE**

**A**

**Mon feu-père, SAHA SONNE**

## **REMERCIEMENTS**

Ce travail de recherche est l'aboutissement de plusieurs efforts conjugués ; ainsi témoignons-nous notre profonde gratitude :

- Au DIEU Tout Puissant qui nous a guidé et inspiré tout au long de ce travail ;
- Au Pr DOHBIT SAMA Julius, pour avoir accepté de diriger ce travail. Malgré vos multiples occupations, vous n'avez pas hésité à sacrifier de votre précieux temps pour l'accomplissement de ce travail. Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre estime et de notre reconnaissance ;
- Au Pr ESSIBEN Felix et Dr METOGO Junie, Co-directeurs de ce travail, d'avoir accepté encadrer les travaux de ce mémoire. Vos conseils avisés ont été d'un bénéfice inestimable ;
- A Mme le Doyen, le Professeur MEKA Esther, ainsi qu'à tout le personnel administratif, enseignant et d'appui ;
- Au Professeur MBU Robinson, Directeur de l'Hôpital Gynéco Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé, pour avoir permis la réalisation de ce travail dans vos structures hospitalières ;
- Aux membres du jury d'avoir accepté d'apprécier ce travail ;
- Au Docteur AYISSI, qui nous a guidés dans l'analyse des données de cette thèse ;
- A mes parents, SONNE Norbert et TSOFAK Cécile pour leur immense soutien multiforme ;
- A ma chère et tendre épouse, ZOBOU FOTIA Epse TEUFACK Hornela, pour l'estime et la confiance qu'elle a toujours témoigné à mon endroit, ses encouragements, sa patience et son soutien multiforme ;
- A tous mes frères et sœurs pour leurs encouragements, particulièrement à mes grands frères NANGO Isai, DJEUKENG Gorges, NGOUFACK Rigobert, TSAFACK André, FOFACK Rufin et ma grande sœur TSAFACK Blandine, pour leur soutien financier et moral ;
- A mes cousins NGOUNE Etienne, TSAFACK Dieudonné et ZANGO Thomas, pour leur soutien financier et moral ;
- A mes oncles et tantes, pour leurs encouragements et leur soutien moral ;
- A mes mamans, Mme. NANGO Louise ainsi que Mme. SONNE Judith ;

- A mes camarades de promotion, pour ce parcours riche en expérience, particulièrement à KIAR Carin, GUIFO Serge, KEMMOE Mireille, TCHATCHO Manuella, METCHIEM Ruth, RAMATOU Yasmile, NGUIZAYE Lucie. Merci de votre présence, votre soutien sans faille ;
- A mes aînés, les Drs. WATAT, DONKENG, MESUMBE, BILDI, KENMOGNE, KAMGA pour votre aide précieuse ;
- A tous ceux dont je n'ai pas cité les noms et qui m'ont apporté une aide de quelque nature que ce soit, de près ou de loin, je vous en remercie.

## **LISTE DU PERSONNEL ACADEMIQUE ET ADMINISTRATIF DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES BIOMEDICALES**

Année académique 2023/2024

### **1. PERSONNEL ADMINISTRATIF**

**Doyen :** Pr NGO UM Esther Juliette épouse MEKA

**Vice-Doyen chargé de la programmation et du suivi des activités académiques :** Pr NTSAMA ESSOMBA Claudine Mireille

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération :** Pr ZEH Odile Fernande

**Vice-Doyen chargé de la Scolarité, des Statistiques et du Suivi des Etudiants :** Pr NGANOU Chris Nadège épouse GNINDJIO

**Chef de la Division des Affaires Académiques, de la Scolarité et de la Recherche :** Dr VOUNDI VOUNDI Esther

**Chef de la Division Administrative et Financière :** Mme ESSONO EFFA Muriel Glawdis

**Coordonnateur Général du Cycle de Spécialisation :** Pr NJAMNSHI Alfred KONGNYU

**Chef de Service Financier :** Mme NGAMALI NGOU Mireille Albertine épouse WAH

**Chef de Service Adjoint Financier :** Mme MANDA BANA Marie Madeleine épouse ENGUENE

**Chef de Service de l'Administration Générale et du Personnel :** Pr SAMBA Odette NGANO épouse. TCHOUAWOU

**Chef de Service des Diplômes, des Programmes d'enseignement et de la Recherche :** Mme ASSAKO Anne DOOBA

**Chef de Service Adjoint des Diplômes, des Programmes d'enseignement et de la Recherche :** Dr NGONO AKAM MARGA Vanina

**Chef de Service de la Scolarité et des Statistiques :** Mme BIENZA Aline

**Chef de Service Adjoint de la Scolarité et des Statistiques :** Mme FAGNI MBOUOMBO AMINA épouse ONANA

**Chef de Service du Matériel et de la Maintenance :** Mme HAWA OUMAROU

**Chef de Service Adjoint du Matériel et de la Maintenance:** Dr MPONO EMENGUELE Pascale épouse NDONGO

**Bibliothécaire en Chef par intérim :** Mme FROUISSOU née MAME Marie-Claire

**Comptable Matières :** M. MOUMEMIE NJOUNDIYIMOUN MAZOU

## **2. COORDONNATEURS DES CYCLES ET RESPONSABLES DES FILIERES**

**Coordonnateur Filière Médecine Bucco-dentaire :** Pr BENGONDO MESSANGA Charles

**Coordonnateur de la Filière Pharmacie :** Pr NTSAMA ESSOMBA Claudine

**Coordonnateur Filière Internat :** Pr ONGOLO ZOGO Pierre

**Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Anatomie Pathologique :** Pr SANDO Zacharie

**Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Anesthésie Réanimation :** Pr ZE MINKANDE  
Jacqueline

**Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Chirurgie Générale :** Pr NGO NONGA  
Bernadette

**Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Gynécologie et Obstétrique :** Pr DOHBIT Julius  
SAMA

**Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Médecine Interne:** Pr NGANDEU Madeleine

**Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Pédiatrie :** Pr MAH Evelyn MUNGYEH

**Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Biologie Clinique :** Pr KAMGA FOUAMNO  
Henri Lucien

**Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Radiologie et Imagerie Médicale:** Pr ONGOLO  
ZOGO Pierre

**Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Santé Publique :** Pr TAKOUGANG Innocent

**Coordonnateur de la formation Continue :** Pr KASIA Jean Marie

**Point focal projet :** Pr NGOUPAYO Joseph

**Responsable Pédagogique CESSI :** Pr ANKOUANE ANDOULO Firmin

## **3. DIRECTEURS HONORAIRES DU CUSS**

Pr MONEKOSSO Gottlieb (1969-1978)

Pr EBEN MOUSSI Emmanuel (1978-1983)

Pr NGU LIFANJI Jacob (1983-1985)

Pr CARTERET Pierre (1985-1993)

## **4. DOYENS HONORAIRES DE LA FMSB**

Pr SOSSO Maurice Aurélien (1993-1999)

Pr NDUMBE Peter (1999-2006)

Pr TETANYE EKOE Bonaventure (2006-2012)

Pr EBANA MVOGO Côme (2012-2015)



Pr ZE MINKANDE Jacqueline (2015-2024)

## **5. PERSONNEL ENSEIGNANT**

<b>N°</b>	<b>NOMS ET PRENOMS</b>	<b>GRADE</b>	<b>DISCIPLINE</b>
<b>DEPARTEMENT DE CHIRURGIE ET SPECIALITES</b>			
1	<b>SOSSO Maurice Aurélien (CD)</b>	P	Chirurgie Générale
2	DJIENTCHEU Vincent de Paul	P	Neurochirurgie
3	<b>ESSOMBA Arthur (CD par Intérim)</b>	P	Chirurgie Générale
4	HANDY EONE Daniel	P	Chirurgie Orthopédique
5	MOUAFO TAMBO Faustin	P	Chirurgie Pédiatrique
6	NGO NONGA Bernadette	P	Chirurgie Générale
7	NGOWE NGOWE Marcellin	P	Chirurgie Générale
8	OWONO ETOUNDI Paul	P	Anesthésie-Réanimation
9	ZE MINKANDE Jacqueline	P	Anesthésie-Réanimation
10	BAHEBECK Jean	MCA	Chirurgie Orthopédique
11	BANG GUY Aristide	MCA	Chirurgie Générale
12	BENGONO BENGONO Roddy Stéphan	MCA	Anesthésie-Réanimation
13	JEMEA Bonaventure	MCA	Anesthésie-Réanimation
14	BEYIHA Gérard	MC	Anesthésie-Réanimation
15	EYENGA Victor Claude	MC	Chirurgie/Neurochirurgie
16	FOUDA Pierre Joseph	MC	Chirurgie/Urologie
17	GUIFO Marc Leroy	MC	Chirurgie Générale
18	NGO YAMBEN Marie Ange	MC	Chirurgie Orthopédique
19	TSIAGADIGI Jean Gustave	MC	Chirurgie Orthopédique
20	AMENGLE Albert Ludovic	MA	Anesthésie-Réanimation
21	BELLO FIGUIM	MA	Neurochirurgie
22	BIWOLE BIWOLE Daniel Claude Patrick	MA	Chirurgie Générale
23	FONKOUÉ Loïc	MA	Chirurgie Orthopédique
24	KONA NGONDO François Stéphane	MA	Anesthésie-Réanimation
25	MBOUCHE Landry Oriole	MA	Urologie
26	MEKEME MEKEME Junior Barthelemy	MA	Urologie

27	MULUEM Olivier Kennedy	MA	Orthopédie-Traumatologie
28	NWAHA MAKON Axel Stéphane	MA	Urologie
29	SAVOM Eric Patrick	MA	Chirurgie Générale
30	AHANDA ASSIGA	CC	Chirurgie Générale
31	BIKONO ATANGANA Ernestine Renée	CC	Neurochirurgie
32	BWELE Georges	CC	Chirurgie Générale
33	EPOUPA NGALLE Frantz Guy	CC	Urologie
34	FOUDA Jean Cédric	CC	Urologie
35	IROUME Cristella Raïssa BIFOUNA épouse NTYO'O NKOUMOU	CC	Anesthésie-Réanimation
36	MOHAMADOU GUEMSE Emmanuel	CC	Chirurgie Orthopédique
37	NDIKONTAR KWANJI Raymond	CC	Anesthésie-Réanimation
38	NYANIT BOB Dorcas	CC	Chirurgie Pédiatrique
39	OUMAROU HAMAN NASSOUROU	CC	Neurochirurgie
40	ARROYE BETOU Fabrice Stéphane	AS	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
41	ELA BELLA Amos Jean-Marie	AS	Chirurgie Thoracique
42	FOLA KOPONG Olivier	AS	Chirurgie
43	FOSSI KAMGA GACELLE	AS	Chirurgie Pédiatrique
44	GOUAG	AS	Anesthésie Réanimation
45	MBELE Richard II	AS	Chirurgie Thoracique
46	MFOUAPON EWANE Hervé Blaise	AS	Neurochirurgie
47	NGOUATNA DJEUMAKOU Serge Rawlings	AS	Anesthésie-Réanimation
48	NYANKOUE MEBOUINZ Ferdinand	AS	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
<b>DEPARTEMENT DE MEDECINE INTERNE ET SPECIALITES</b>			
49	<b>SINGWE Madeleine épouse NGANDEU (CD)</b>	P	Médecine Interne/Rhumatologie
50	ANKOUANE ANDOULO	P	Médecine Interne/ Hépato-Gastro- Entérologie
51	ASHUNTANTANG Gloria Enow	P	Médecine Interne/Néphrologie

52	BISSEK Anne Cécile	P	Médecine Interne/Dermatologie
53	KAZE FOLEFACK François	P	Médecine Interne/Néphrologie
54	KUATE TEGUEU Calixte	P	Médecine Interne/Neurologie
55	KOUOTOU Emmanuel Armand	P	Médecine Interne/Dermatologie
56	MBANYA Jean Claude	P	Médecine Interne/Endocrinologie
57	NDOM Paul	P	Médecine Interne/Oncologie
58	NJAMNSHI Alfred KONGNYU	P	Médecine Interne/Neurologie
59	NJOYA OUDOU	P	Médecine Interne/Gastroentérologie
60	SOBNGWI Eugène	P	Médecine Interne/Endocrinologie
61	PEFURA YONE Eric Walter	P	Médecine Interne/Pneumologie
62	BOOMBHI Jérôme	MCA	Médecine Interne/Cardiologie
63	FOUDA MENYE Hermine Danielle	MCA	Médecine Interne/Néphrologie
64	HAMADOU BA	MCA	Médecine Interne/Cardiologie
65	MENANGA Alain Patrick	MCA	Médecine Interne/Cardiologie
66	NGANOU Chris Nadège	MCA	Médecine Interne/Cardiologie
67	KOWO Mathurin Pierre	MC	Médecine Interne/ Hépato-Gastro-Entérologie
68	KUATE née MFEUKEU KWA Liliane Claudine	MC	Médecine Interne/Cardiologie
69	NDONGO AMOUGOU Sylvie	MC	Médecine Interne/Cardiologie
70	ESSON MAPOKO Berthe Sabine épouse PAAMBOG	MA	Médecine Interne/Oncologie Médicale
71	ETOA NDZIE épouse ETOGA Martine Claude	MA	Médecine Interne/Endocrinologie
72	MAÏMOUNA MAHAMAT	MA	Médecine Interne/Néphrologie
73	MASSONGO MASSONGO	MA	Médecine Interne/Pneumologie
74	MBONDA CHIMI Paul-Cédric	MA	Médecine Interne/Neurologie
75	NDJITOYAP NDAM Antonin Wilson	MA	Médecine Interne/Gastroentérologie
76	NDOBO épouse KOE Juliette Valérie Danielle	MA	Médecine Interne/Cardiologie
77	NGAH KOMO Elisabeth	MA	Médecine Interne/Pneumologie
78	NGARKA Léonard	MA	Médecine Interne/Neurologie

79	NKORO OMBEDE Grâce Anita	MA	Médecine Interne/Dermatologue
80	NTSAMA ESSOMBA Marie Josiane épouse EBODE	MA	Médecine Interne/Gériatrie
81	OWONO NGABEDE Amalia Ariane	MA	Médecine Interne/Cardiologie Interventionnelle
82	ATENGUENA OBALEMBA Etienne	CC	Médecine Interne/Cancérologie Médicale
83	DEHAYEM YEFOU Mesmin	CC	Médecine Interne/Endocrinologie
84	FOJO TALONGONG Baudelaire	CC	Médecine Interne/Rhumatologie
85	KAMGA OLEN Jean Pierre Olivier	CC	Médecine Interne/Psychiatrie
86	MENDANE MEKOBÉ Francine épouse EKOBENA	CC	Médecine Interne/Endocrinologie
87	MINTOM MEDJO Pierre Didier	CC	Médecine Interne/Cardiologie
88	NTONE ENYIME Félicien	CC	Médecine Interne/Psychiatrie
89	NZANA Victorine Bandolo épouse FORKWA MBAH	CC	Médecine Interne/Néphrologie
90	ANABA MELINGUI Victor Yves	AS	Médecine Interne/Rhumatologie
91	EBENE MANON Guillaume	AS	Médecine Interne/Cardiologie
92	ELIMBY NGANDE Lionel Patrick Joël	AS	Médecine Interne/Néphrologie
93	KUABAN Alain	AS	Médecine Interne/Pneumologie
94	NKECK Jan René	AS	Médecine Interne
95	NSOUNFON ABDOU WOUOLIYOU	AS	Médecine Interne/Pneumologie
96	NTYO'O NKOUMOU Arnaud Laurel	AS	Médecine Interne/Pneumologie
97	TCHOUANKEU KOUNGA Fabiola	AS	Médecine Interne/Psychiatrie
<b>DEPARTEMENT D'IMAGERIE MEDICALE ET RADIOLOGIE</b>			
98	<b>ZEH Odile Fernande (CD)</b>	P	Radiologie/Imagerie Médicale
99	GUEGANG GOUJOU. Emilienne	P	Imagerie Médicale/Neuroradiologie
100	MOIFO Boniface	P	Radiologie/Imagerie Médicale
101	ONGOLO ZOGO Pierre	MCA	Radiologie/Imagerie Médicale
102	SAMBA Odette NGANO	MC	Biophysique/Physique Médicale
103	MBEDE Maggy épouse ENDEGUE MANGA	MA	Radiologie/Imagerie Médicale
104	MEKA'H MAPENYA Ruth-Rosine	CC	Radiothérapie

105	NWATSOCK Joseph Francis	CC	Radiologie/Imagerie Médicale Médecine Nucléaire
106	SEME ENGOUMOU Ambroise Merci	CC	Radiologie/Imagerie Médicale
107	ABO'O MELOM Adèle Tatiana	AS	Radiologie et Imagerie Médicale
<b>DEPARTEMENT DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE</b>			
108	<b>NGO UM Esther Juliette épouse MEKA (CD)</b>	MCA	Gynécologie-Obstétrique
109	FOUMANE Pascal	P	Gynécologie-Obstétrique
110	KASIA Jean Marie	P	Gynécologie-Obstétrique
111	KEMFANG NGOWA Jean Dupont	P	Gynécologie-Obstétrique
112	MBOUDOU Émile	P	Gynécologie-Obstétrique
113	MBU ENOW Robinson	P	Gynécologie-Obstétrique
114	NKWABONG Elie	P	Gynécologie-Obstétrique
115	TEBEU Pierre Marie	P	Gynécologie-Obstétrique
116	BELINGA Etienne	MCA	Gynécologie-Obstétrique
117	ESSIBEN Félix	MCA	Gynécologie-Obstétrique
118	FOUEDJIO Jeanne Hortence	MCA	Gynécologie-Obstétrique
119	NOA NDOUA Claude Cyrille	MCA	Gynécologie-Obstétrique
120	DOHBIT Julius SAMA	MC	Gynécologie-Obstétrique
121	MVE KOH Valère Salomon	MC	Gynécologie-Obstétrique
122	EBONG Cliford EBONTANE	MA	Gynécologie-Obstétrique
123	MBOUA BATOUM Véronique Sophie	MA	Gynécologie-Obstétrique
124	MENDOUA Michèle Florence épouse NKODO	MA	Gynécologie-Obstétrique
125	METOGO NTSAMA Junie Annick	MA	Gynécologie-Obstétrique
126	NSAHLAI Christiane JIVIR FOMU	MA	Gynécologie-Obstétrique
127	NYADA Serge Robert	MA	Gynécologie-Obstétrique
128	TOMPEEN Isidore	MA	Gynécologie-Obstétrique
129	MPONO EMENGUELE Pascale épouse NDONGO	AS	Gynécologie-Obstétrique
130	NGONO AKAM Marga Vanina	AS	Gynécologie-Obstétrique
<b>DEPARTEMENT D'OPHTALMOLOGIE, D'ORL ET DE STOMATOLOGIE</b>			
131	<b>DJOMOU François (CD)</b>	P	ORL

132	ÉPÉE Émilienne épouse ONGUENE	P	Ophtalmologie
133	KAGMENI Gilles	P	Ophtalmologie
134	NDJOLO Alexis	P	ORL
135	NJOCK Richard	P	ORL
136	OMGBWA EBALE André	P	Ophtalmologie
137	BILLONG Yannick	MCA	Ophtalmologie
138	DOHVOMA Andin Viola	MCA	Ophtalmologie
139	EBANA MVOGO Stève Robert	MCA	Ophtalmologie
140	KOKI Godefroy	MCA	Ophtalmologie
141	MINDJA EKO David	MC	ORL/Chirurgie Maxillo-Faciale
142	NGABA Olive	MC	ORL
143	AKONO ZOUA épouse ETEME Marie Evodie	MA	Ophtalmologie
144	ANDJOCK NKOOU Yves Christian	MA	ORL
145	ATANGA Léonel Christophe	MA	ORL-Chirurgie Cervico-Faciale
146	MEVA'A BIOUELE Roger Christian	MA	ORL-Chirurgie Cervico-Faciale
147	MOSSUS Yannick	MA	ORL-Chirurgie Cervico-Faciale
148	MVILONGO TSIMI épouse BENGONO Caroline	MA	Ophtalmologie
149	NANFACK NGOUNE Chantal	MA	Ophtalmologie
150	NGO NYEKI Adèle-Rose épouse MOUAHA- BELL	MA	ORL-Chirurgie Cervico-Faciale
151	NOMO Arlette Francine	MA	Ophtalmologie
152	ASMAOU BOUBA Dalil	CC	ORL
153	BOLA SIAFA Antoine	CC	ORL
<b>DEPARTEMENT DE PEDIATRIE</b>			
154	ONGOTSOYI Angèle épouse PONDY (CD)	P	Pédiatrie
155	KOKI NDOMBO Paul	P	Pédiatre
156	ABENA OBAMA Marie Thérèse	P	Pédiatrie
157	CHIABI Andreas	P	Pédiatrie
158	CHELO David	P	Pédiatrie
159	MAH Evelyn	P	Pédiatrie

160	NGUEFACK Séraphin	P	Pédiatrie
161	NGUEFACK épouse DONGMO Félicitée	P	Pédiatrie
162	NGO UM KINJEL Suzanne épouse SAP	MCA	Pédiatrie
163	KALLA Ginette Claude épouse MBOPI KEOU	MC	Pédiatrie
164	MBASSI AWA Hubert Désiré	MC	Pédiatrie
165	NOUBI Nelly épouse KAMGAING MOTING	MC	Pédiatrie
166	EPEE épouse NGOUE Jeannette	MA	Pédiatrie
167	KAGO TAGUE Daniel Armand	MA	Pédiatrie
168	MEGUIEZE Claude-Audrey	MA	Pédiatrie
169	MEKONE NKWELE Isabelle	MA	Pédiatre
170	TONY NENGOM Jocelyn	MA	Pédiatrie
<b>DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, HEMATOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES</b>			
171	<b>MBOPI KEOU François-Xavier (CD)</b>	P	Bactériologie/Virologie
172	ADIOGO Dieudonné	P	Microbiologie/Virologie
173	GONSU née KAMGA Hortense	P	Bactériologie
174	MBANYA Dora	P	Hématologie
175	OKOMO ASSOUMOU Marie Claire	P	Bactériologie/Virologie
176	TAYOU TAGNY Claude	P	Microbiologie/Hématologie
177	CHETCHA CHEMEGNI Bernard	MC	Microbiologie/Hématologie
178	LYONGA Emilia ENJEMA	MC	Microbiologie médicale
179	TOUKAM Michel	MC	Microbiologie médicale
180	NGANDO Laure épouse MOUDOUTE	MA	Parasitologie médicale
181	BEYALA Frédérique	CC	Maladies Infectieuses
182	BOUM II YAP	CC	Microbiologie médicale
183	ESSOMBA René Ghislain	CC	Immunologie
184	MEDI SIKE Christiane Ingrid	CC	Maladies infectieuses
185	NGOGANG Marie Paule	CC	Biologie Clinique
186	NDOUMBA NKENGUE Annick épouse MINTYA	CC	Hématologie



187	VOUNDI VOUNDI Esther	CC	Virologie médicale
188	ANGANDJI TIPANE Prisca épouse ELLA	AS	Biologie Clinique/Hématologie
189	Georges MONDINDE IKOMEY	AS	Immunologie
190	MBOUYAP Pretty Rosereine	AS	Virologie
<b>DEPARTEMENT DE SANTE PUBLIQUE</b>			
191	<b>KAMGNO Joseph (CD)</b>	P	Santé Publique/Epidémiologie
192	ESSI Marie José	P	Santé Publique/Anthropologie Médicale
193	TAKOUGANG Innocent	P	Santé Publique
194	BEDIANG Georges Wylfred	MCA	Informatique Médicale/Santé Publique
195	BILLONG Serges Clotaire	MC	Santé Publique
196	NGUEFACK TSAGUE	MC	Santé Publique/Biostatistiques
197	EYEBE EYEBE Serge Bertrand	CC	Santé Publique/Epidémiologie
198	KEMBE ASSAH Félix	CC	Epidémiologie
199	KWEDI JIPPE Anne Sylvie	CC	Epidémiologie
200	MBA MAADJHOU Berjauline Camille	CC	Santé Publique/Epidémiologie Nutritionnelle
201	MOSSUS Tatiana née ETOUNOU AKONO	CC	Expert en Promotion de la Santé
202	NJOUMEMI ZAKARIAOU	CC	Santé Publique/Economie de la Santé
203	NKENGFACK NEMBONGWE Germaine Sylvie	CC	Nutrition
204	ONDOUA MBENGONO Laura Julienne	CC	Psychologie Clinique
205	ABBA-KABIR Haamit-Mahamat	AS	Economie de la Santé
206	AMANI ADIDJA	AS	Santé Publique
207	ESSO ENDALLE Lovet Linda Augustine Julia	AS	Santé Publique
<b>DEPARTEMENT DES SCIENCES MORPHOLOGIQUES- ANATOMIE PATHOLOGIQUE</b>			
208	<b>MENDIMI NKODO Joseph (CD)</b>	MC	Anatomie Pathologie
209	SANDO Zacharie	P	Anatomie Pathologie
210	BISSOU MAHOP Josué	MC	Médecine de Sport
211	KABEYENE OKONO Angèle Clarisse	MC	Histologie/Embryologie
212	AKABA Désiré	MC	Anatomie Humaine



213	NSEME ETOUCKEY Georges Eric	MC	Médecine Légale
214	NGONGANG Gilbert Frank Olivier	MA	Médecine Légale
215	MENDOUGA MENYE Coralie Reine Bertine épouse KOUOTOU	CC	Anatomopathologie
216	ESSAME Eric Fabrice	AS	Anatomopathologie
<b>DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE</b>			
217	<b>NDONGO EMBOLA épouse TORIMIRO Judith (CD)</b>	P	Biologie Moléculaire
218	PIEME Constant Anatole	P	Biochimie
219	AMA MOOR Vicky Joceline	P	Biologie Clinique/Biochimie
220	EUSTACE BONGHAN BERINYUY	CC	Biochimie
221	GUEWO FOKENG Magellan	CC	Biochimie
222	MBONO SAMBA ELOUMBA Esther Astrid	AS	Biochimie
<b>DEPARTEMENT DE PHYSIOLOGIE</b>			
223	<b>ETOUNDI NGOA Laurent Serges (CD)</b>	P	Physiologie
224	ASSOMO NDEMBA Peguy Brice	MC	Physiologie
225	TSALA Emery David	MC	Physiologie
226	AZABJI KENFACK Marcel	CC	Physiologie
227	DZUDIE TAMDJIA Anastase	CC	Physiologie
228	EBELL'A DALLE Ernest Remy Hervé	CC	Physiologie humaine
<b>DEPARTEMENT DE PHARMACOLOGIE ET DE MEDECINE TRADITIONNELLE</b>			
229	<b>NGONO MBALLA Rose ABONDO (CD)</b>	MC	Pharmaco-thérapeutique africaine
230	NDIKUM Valentine	CC	Pharmacologie
231	ONDOUA NGUELE Marc Olivier	AS	Pharmacologie
<b>DEPARTEMENT DE CHIRURGIE BUCCALE, MAXILLO-FACIALE ET PARODONTOLOGIE</b>			
232	<b>BENGONDO MESSANGA Charles (CD)</b>	P	Stomatologie
233	EDOUMA BOHIMBO Jacques Gérard	MA	Stomatologie et Chirurgie
234	LOWE NANTCHOUANG Jacqueline Michèle épouse ABISSEGUE	CC	Odontologie Pédiatrique

235	MBEDE NGA MVONDO Rose	CC	Médecine bucco-dentaire
236	MENGONG épse MONEBOULOU Hortense	CC	Odontologie pédiatrique
237	NDJOH NDJOH Jules Julien	CC	Parodontologie/Implantologie
238	NOKAM TAGUEMNE Marie Elvire	CC	Médecine dentaire
239	BITHA BEYIDI Thècle Rose Claire	AS	Chirurgie Maxillo Faciale
240	GAMGNE GUIADEM Catherine M	AS	Chirurgie dentaire
241	KWEDI Karl Guy Grégoire	AS	Chirurgie bucco-dentaire
242	NIBEYE Yannick Carine Brice	AS	Bactériologie
243	NKOLO TOLO Francis Daniel	AS	Chirurgie bucco-dentaire
<b>DEPARTEMENT DE PHARMACOGNOSIE ET CHIMIE PHARMACEUTIQUE</b>			
244	<b>NTSAMA ESSOMBA Claudine (CD)</b>	P	Pharmacognosie /Chimie pharmaceutique
245	NGAMENI Bathélémy	P	Phytochimie/ Chimie organique
246	NGOUPAYO Joseph	P	Phytochimie/Pharmacognosie
247	GUEDJE Nicole Marie	MC	Ethnopharmacologie/Biologie végétale
248	BAYAGA Hervé Narcisse	AS	Pharmacie
<b>DEPARTEMENT DE PHARMACOTOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE</b>			
249	<b>ZINGUE Stéphane (CD)</b>	MC	Physiologie et Pharmacologie
250	FOKUNANG Charles	P	Biologie Moléculaire
251	MPONDO MPONDO Emmanuel	P	Pharmacie
252	TEMBE Estella épse FOKUNANG	MC	Pharmacologie Clinique
253	ANGO Yves Patrick	AS	Chimie des substances naturelles
254	NENE AHIDJO épse NJITUNG TEM	AS	Neuropharmacologie
<b>DEPARTEMENT DE PHARMACIE GALENIQUE ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE</b>			
255	<b>NNANGA NGA (CD)</b>	P	Pharmacie Galénique
256	MBOLE Jeanne Mauricette épse MVONDO MENDIM	CC	Management de la qualité, Contrôle qualité des produits de santé et des aliments
257	NYANGONO NDONGO Martin	CC	Pharmacie
258	SOPPO LOBE Charlotte Vanessa	CC	Contrôle qualité médicaments
259	ABA'A Marthe Dereine	AS	Analyse du Médicament

260	FOUMANE MANIEPI NGOUOPIHO Jacqueline Saurelle	AS	Pharmacologie
261	MINYEM NGOMBI Aude Périne épse AFUH	AS	Réglementation Pharmaceutique

P= Professeur

MCA= Maître de Conférences Agrégé

MC= Maître de Conférences

MA= Maître Assistant

CC = Chargé de Cours

AS = Assistant

## SERMENT D'HIPPOCRATE

(Déclaration de Genève 1994)

*Au moment de l'admission comme membre de la profession médicale*

*Je m'engage solennellement à consacrer toute ma vie au service de l'Humanité*

*Je réserverai à mes Maîtres le respect et la gratitude qui leur sont dus*

*J'exercerai consciencieusement et avec dignité ma profession*

*La santé du malade sera ma première préoccupation*

*Je garderai les secrets qui me seront confiés*

*Je sauvegarderai par tous les moyens possibles, l'honneur et la noble tradition de la  
profession médicale*

*Je ne permettrai pas que les considérations d'ordre religieux, national, racial, politique ou  
social, aillent à l'encontre de mon devoir vis-à-vis du malade*

*Mes collègues seront mes frères*

*Je respecterai au plus haut degré la vie humaine et ceci dès la conception ; même sous des  
menaces, Je n'utiliserai point mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité*

*Je m'engage solennellement sur mon honneur et en toute liberté à garder scrupuleusement  
ces promesses.*



## RESUME

**Introduction :** La pré-éclampsie (PE) est un problème de santé publique de par le monde. Elle complique 3 à 8% des grossesses selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), entraînant près de 63000 décès maternels chaque année dans le monde. Les nullipares constituent un groupe à risque, mais ne bénéficient pas à juste titre et de manière systématique de la prophylaxie par l'aspirine à faible dose ; d'où notre étude.

**Objectif :** notre étude avait pour objectif principal d'étudier l'efficacité de l'aspirine à faible dose dans la prévention de la pré-éclampsie chez les nullipares.

**Méthodologie :** Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective sur six ans allant de 1<sup>e</sup> Janvier 2018 au 31 Décembre 2023. Les données ont été collectées dans les dossiers des participantes incluses, se trouvant dans le service des archives de l'Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé. Le premier groupe était celui des patientes ayant reçu l'aspirine durant leur grossesse, et le second, celui des patientes ne l'ayant pas reçu. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS version 26.0.

**Résultats :** Nous avons recruté 256 patientes dont 112 exposées et 144 non exposées. L'aspirine à faible dose permettait de réduire significativement l'incidence de la pré-éclampsie chez les nullipares (exposé : 12,5% ; non exposé : 24,3% ; RR : 0,60 ;  $p=0,012$ ) ; du petit poids de naissance (0 % contre 29,2 % ;  $p=0,001$ ) et de la prématurité ( $p= 0,009$  ; en cas de prise débutée avant 12SA).

**Conclusion :** Les résultats de notre étude démontrent que l'aspirine à faible dose permet une réduction du risque de pré-éclampsie chez les nullipares. Cette prophylaxie est davantage efficace lorsqu'elle est débutée avant 12 semaines d'aménorrhée. L'aspirine à faible dose permet de réduire l'incidence des petits poids de naissance ainsi que de la prématurité. Aucun effet secondaire n'a été retrouvé, soulignant l'innocuité de cette molécule aux doses recommandées. Il est donc recommandé d'initier le traitement dès le premier trimestre chez toutes les nullipares.

**Mots-clés :** prévention, pré-éclampsie, aspirine, nullipare, Yaoundé

## SUMMARY

**Introduction:** Pre-eclampsia (PE) is a worldwide public health problem. According to the World Health Organization (WHO), it complicates 3% to 8% of pregnancies, leading to almost 63,000 maternal deaths worldwide every year. Nulliparous women are an at-risk group, but do not rightly and systematically benefit from aspirin prophylaxis; hence our study.

**Objective:** the main objective of our work was to study the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia in nulliparous women.

**Methodology:** This was a six-year retrospective cohort study from the 1<sup>st</sup> of January 2018 to the 31<sup>st</sup> of December 2023. Data were collected from the files of the included participants, located in the archives department of the Yaoundé Gynaeco-Obstetric and Paediatric Hospital. The first group was that of patients who received aspirin during their pregnancy, and the second, that of patients who did not receive it. The data were analysed using SPSS software version 26.0.

**Results:** We recruited 256 patients, including 112 on aspirin and 144 in the control group. Low-dose aspirin significantly reduced the incidence of pre-eclampsia in nulliparous women ((exposed: 12,5%; non exposed: 24,3%; RR: 0,60;  $p=0,012$ ), as well as low birth weight (0% vs. 29.2%;  $p=0.001$ ) and prematurity ( $p=0.009$ ; when taken before 12 weeks).

**Conclusion:** The results of our study show that low-dose aspirin reduces the risk of pre-eclampsia in nulliparous women. This prophylaxis is most effective when started before 12 weeks' amenorrhea. Low-dose aspirin reduces the incidence of low birth weight and prematurity. No side effects have been reported, underlining the safety of this molecule at recommended doses. It is therefore recommended to initiate treatment in the first trimester in all nulliparous women.

**Keywords:** prevention, preeclampsia, aspirin, nulliparous, Yaoundé

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau I:** Répartition de la population d'étude selon la survenue ou non de la pré-éclampsie . 51

**Tableau II:** Association entre la prise d'aspirine avant et après 12SA et la survenue des pathologies hypertensives en grossesse ..... 51

**Tableau III:** Distribution selon la survenue des complications fœtales de la pré-éclampsie ..... 52

**Tableau IV:** Distribution selon la survenue des complications maternelles de la pré-éclampsie 53

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : coupe sagittale de l'utérus gravide .....	12
<b>Figure 2</b> : face fœtale du placenta .....	13
<b>Figure 3</b> : face maternelle du placenta .....	14
<b>Figure 4</b> : structure du placenta.....	15
<b>Figure 5</b> : invasion trophoblastique.....	19
<b>Figure 6</b> : schéma physiopathologique de la pré-éclampsie .....	28
<b>Figure 7</b> : déroulement du recrutement .....	47
<b>Figure 8</b> : distribution des participantes selon l'âge .....	48
<b>Figure 9</b> : distribution des participantes selon le statut matrimonial .....	49
<b>Figure 10</b> : distribution des participantes selon la profession .....	49
<b>Figure 11</b> : distribution des participantes selon l'origine géographique .....	50



**LISTE DES ANNEXES**

<b>Annexe 1</b> : Clairance éthique .....	xxix
<b>Annexe 2</b> : Autorisation de recherche .....	xxx
<b>Annexe 3</b> : Fiche de recrutement.....	xxxï

## **LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES, ACRONYMES ET SYMBOLES**

<b>ALAT</b>	: Alanine Aminotransférase
<b>ARN</b>	: Acide Ribonucléique
<b>ASAT</b>	: Aspartate Aminotransférase
<b>CIER</b>	: Comité Institutionnel d’Ethique et de la Recherche
<b>CNGOF</b>	: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
<b>CPN</b>	: Consultation Périnatale
<b>FMSB</b>	: Faculté de Médecine et de Sciences Biomédicales
<b>FSH</b>	: Follicules Stimulating Hormone
<b>HCG</b>	: hormone chorionique gonadotrope
<b>HCY</b>	: Hôpital Central de Yaoundé
<b>HELLP</b>	: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count
<b>HGOPY</b>	: Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé
<b>HLA</b>	: Human Leucocyte Antigen
<b>HPL</b>	: hormone lactogène placentaire
<b>HRP</b>	: Hématome Rétro-Placentaire
<b>HTA</b>	: Hypertension Artérielle
<b>HTAG</b>	: Hypertension Artérielle Gravérique
<b>IC</b>	: Intervalle de Confiance
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>LDL</b>	: Low-Density Lipoprotein
<b>LH</b>	: Luteinizing Hormone
<b>MFIU</b>	: Mort Fœtale In Utéro
<b>MTHFR</b>	: Methylene Tetrahydrofolate Réductase
<b>NO</b>	: Monoxyde d'Azote
<b>OAP</b>	: Œdème Aigu du Poumon
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PAD</b>	: Pression Artérielle Diastolique

<b>PAS</b>	:	Pression Artérielle Systolique
<b>PE</b>	:	Pré-Éclampsie
<b>PFC</b>	:	Plasma Frais Congelé
<b>PG</b>	:	Prostaglandine
<b>PN</b>	:	Polynucléaires Neutrophiles
<b>RCIU</b>	:	Retard de Croissance Intra-Utérin
<b>RR</b>	:	Risque Relatif
<b>SA</b>	:	Semaines d'Aménorrhée
<b>SFAR</b>	:	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
<b>SNC</b>	:	Système Nerveux Central
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	:	Tumor Necrosis Factor
<b>UYI</b>	:	Université de Yaoundé I
<b>VEGF</b>	:	Vascular Endothelial Growth Factor
<b>VLDL</b>	:	Very Low-Density Lipoprotein

## **INTRODUCTION**

## **Contexte**

La pré-éclampsie (PE) est un problème de santé publique de par le monde. Elle complique 3 à 8% de grossesses selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), entraînant près de 63000 décès maternels chaque année dans le monde. En Europe, son taux varie entre 5 et 10% comparable à celui retrouvé aux Etats Unis qui varie entre 3 et 7% [1]. En Amérique latine et dans les Caraïbes, les troubles hypertensifs sont responsables de près de 26% des décès maternels.

En Afrique et en Asie, la PE constitue la 2ème cause de mortalité maternelle après l'hémorragie du post-partum, soit environ 10 à 16% des causes de ces décès [1–3]. Bien que la mortalité maternelle soit beaucoup plus faible dans les pays à revenu élevé que dans les pays en voie développement, 16% des décès maternels peuvent être affectés à des troubles hypertensifs [4,5].

Au Cameroun, Leke et al en 2009 dans une étude menée à l'Hôpital Gynéco-Obstétrique et pédiatrique de Yaoundé ont estimé la prévalence de la pré-éclampsie à 7,7% et 43.4 % des patientes atteintes étaient des primigestes [6]. Essome et al en 2016 à Douala retrouvaient des résultats similaires soit une prévalence de 6,12% et la primiparité était le facteur de risque le plus en vue (46,7%) [7]. Les autres facteurs de risque retrouvés dans ces études étaient : l'antécédent de pré éclampsie, les grossesses multiples, l'hypertension artérielle chronique, un diabète préexistant, une néphropathie préexistante. Certaines zones géographiques (femmes Afro-américaines et philippines [8,9]), la race noire et le statut socioéconomique défavorisé sont également associés à un risque accru [10]. La mortalité liée à la pré-éclampsie est tributaire des complications qu'elle entraîne notamment l'insuffisance rénale, la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), l'éclampsie, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance hépato-cellulaire, le décollement rétinien, l'hématome retro-placentaire entre autres. La pré-éclampsie est également responsable d'une mortalité et d'une morbidité périnatales importantes passant par la prématurité, et le retard de croissance intra-utérin [11].

La cause de la pré-éclampsie n'est toujours pas claire. Néanmoins, on sait qu'une mauvaise invasion trophoblastique des artères spiralées endométriales au début de la grossesse est l'hypothèse la plus plausible. Les antiagrégants plaquettaires ont démontré leur efficacité dans la prévention de la pré-éclampsie. Et c'est ainsi que, depuis plus de quatre décennies, de nombreux

auteurs ont étudié l'effet de l'aspirine à faible dose dans la prévention de la PE et ses complications, retrouvant une réduction de son incidence jusqu'à 17% [12].

## **CHAPITRE I : CADRE DE LA RECHERCHE**

## **I.1- Justification de l'étude**

Les indications de l'aspirine à faible dose au cours de la grossesse sont sujettes à débat. Les pratiques récentes tendent vers une prescription large de cette molécule dans le but de prévenir la survenue de la PE. La disparité des données étant liée à la variation des âges gestationnels au début de l'initiation du traitement. En 2010, Bujold et *al.* dans une méta-analyse canadienne ont comparé la prescription d'aspirine débutée avant et après 16 semaines et ont retrouvé une réduction significative de l'incidence de la PE (RR 0,47, [IC] à 95 % 0,34-0,65) et du retard de croissance intra-utérin (RCIU : RR 0,44, IC à 95 % 0,30-0,65), alors que l'aspirine administrée après 16 semaines ne permettait pas cette réduction de risque (PE : RR 0,81, IC à 95 % 0,63-1,03; RCIU : RR 0,98, IC à 95 % 0,87-1,10) [13].

La polémique est d'autant plus grande que la plupart de ces études démontre une absence de bénéfice de cette prescription chez des patientes sans risque identifié [12,14–17]. C'est ainsi qu'en 2003 (Belgique), Subtil et *al.* démontraient dans leur essai que l'aspirine à faible dose (100mg) débuté entre 14 et 20SA ne réduisait pas l'incidence de la PE chez les nullipares [18]. Par contre en 2007, une méta-analyse incluant 37560 femmes publiée par la *Cochrane Collaboration* avait retrouvé une efficacité significative des antiagrégants plaquettaires pour prévenir la pré-éclampsie quel que soit le risque initial (RR 0,83 ; CI à 95 % de 0,77 à 0,89) [12]. Dans la même lancée, une étude congolaise publiée par Bangambe et *al.* en 2011 incluant 600 primigestes retrouvait une réduction significative du risque de PE dans le groupe ayant reçu 100mg/jour d'aspirine débutée entre 8 et 19SA [19].

Compte tenu non seulement de la forte représentativité des nullipares parmi les patientes affectées par la pré-éclampsie, de la grande morbidimortalité maternelle et périnatale qu'elle entraîne, de l'absence de test de dépistage fiable mais aussi du faible coût ainsi que de l'innocuité [15] de la prévention par l'aspirine à faible dose, nous nous sommes proposés d'évaluer l'impact de la prescription systématique de cette molécule sur l'incidence de la PE et de ses complications chez les nullipares.

## **I.2- Question de recherche**

Quelle est l'efficacité de l'aspirine à faible dose dans la prévention de la pré-éclampsie chez les nullipares ?



### **I.3- Hypothèse de recherche**

L'aspirine à faible dose serait efficace dans la prévention de la pré-éclampsie chez les nullipares.

### **I.4- Objectifs**

#### **I.4.1- Objectif Général**

Etudier l'efficacité de l'aspirine à faible dose dans la prévention de la pré-éclampsie chez les nullipares.

#### **I.4.2- Objectifs spécifiques**

1. Décrire les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude ;
2. Comparer l'incidence de la pré-éclampsie chez les nullipares ayant reçu de l'aspirine par rapport au groupe ne l'ayant pas reçu ;
3. Confronter l'incidence des complications de la pré-éclampsie dans les deux groupes ;
4. Identifier les effets secondaires pouvant être liés à l'utilisation d'aspirine.

### **I.5- Définition des termes opérationnels**

**Hypertension artérielle gravidique (HTAG)** se définit comme une pression artérielle systolique (PAS) > 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) > 90mmHg isolée, sans protéinurie et survenant à partir de 20<sup>ème</sup> semaines d'aménorrhée (SA) [21].

**Pré éclampsie (PE)** : association d'une HTAG à une protéinurie  $\geq 300\text{mg/j}$ . Dans certains cas, la protéinurie peut manquer initialement. Il est cependant licite de la suspecter devant une hypertension artérielle (HTA) associée à l'un ou l'autre des signes suivants :

- Uricémie > 350  $\mu\text{mol/L}$  ;
- Augmentation du taux plasmatique des transaminases hépatiques
- Plaquettes < 150 000/mm<sup>3</sup> ;
- Un retard de croissance in utero (RCIU).

**Pré éclampsie sévère** [4] : elle se définit comme une PE qui associe au moins un des critères suivants :

- Une HTA sévère (PAS  $\geq 160$  mmHg et/ou PAD  $\geq 110$  mmHg) ou non contrôlée
- Une protéinurie > 3g/24h

- Une créatinémie  $\geq 90 \mu\text{mol/L}$
- Une oligurie  $\leq 500 \text{ mL/24h}$  ou  $\leq 25 \text{ mL/h}$
- Une thrombopénie  $< 100\,000/\text{mm}^3$
- Une cytolyse hépatique avec ASAT/ALAT  $> 2\text{N}$
- Une douleur abdominale épigastrique et/ou une douleur de l'hypochondre droit « en barre » persistante ou intense
- Une douleur thoracique, une dyspnée, un œdème aigu du poumon
- Des signes neurologiques : céphalées sévères ne répondant pas au traitement, troubles visuels ou auditifs persistants, réflexes ostéo-tendineux vifs, diffusés et polycinétiques [21].

**Pré éclampsie légère/non sévère** [22] Elle se définit comme une HTAG avec  $160\text{mmHg} > \text{PAS} > 140\text{mmHg}$  et /ou  $110\text{mmHg} > \text{PAD} > 90\text{mmHg}$ , sans signes de sévérité.

**Pré éclampsie surajoutée** : pré éclampsie survenant chez les femmes connues hypertendues.

**Eclampsie** : il s'agit de crises convulsives généralisées tonico-cloniques survenant chez une patiente atteinte de pré-éclampsie.

**Primigeste** : femme enceinte pour la première fois [23,24]

**Retard de Croissance Intra-Utérin** : poids de naissance inférieur au 10<sup>e</sup> percentile des courbes de référence pour l'âge gestationnel [25]

**Mort Fœtale Intra Utérine** : décès d'un fœtus in-utero au-delà de 22 Semaines d'Aménorrhée (SA) ou pesant plus de 500g [26].

**Prévention** : ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps [27]

**Incidence** : nombre de nouveaux cas d'une maladie, pendant une période donnée et pour une population déterminée [28]

## **CHAPITRE II : REVUE DE LA LITTERATURE**

## **II.1 – Généralités**

La pré-éclampsie est une pathologie spécifiquement obstétricale, dont la prévalence est estimée entre 1 à 2% des femmes enceintes et qui peut, dans ses formes sévères, mettre en jeu le pronostic vital maternel et de l'enfant à naître [4,20]

### **II.1.1- Historique**

La pré-éclampsie passe pour être une maladie des théories. Cette assertion souligne l'insuffisance des progrès dans la compréhension de l'origine de cette affection. La maladie est aussi vieille que le monde ; déjà Hippocrate dans l'un de ses aphorismes, notait que les convulsions résulteraient soit d'une réplétion ou d'une déplétion sanguine. Les observations de convulsions survenant pendant la grossesse et se résolvant avec la délivrance faite par Celsius un siècle avant Jésus- Christ, constituent probablement la première description du syndrome. Il est dénommé éclampsie, par référence au mot grec qui désigne la foudre et reflète l'émergence soudaine de l'affection. Pendant de très longues années, l'éclampsie était considérée comme des convulsions propres à la grossesse. Ce n'est qu'au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle que l'analogie entre la jeune femme éclamptique bouffie d'œdèmes et l'hydropique souffrant du mal de Bright (glomérulonéphrite aiguë) a poussé les cliniciens à rechercher la présence de protéinurie chez les femmes pré-éclamptiques, à l'instar de la maladie de Bright. L'albuminurie étant présente chez la plupart des femmes qui avait convulsé, on a reconnu finalement que la protéinurie précédait les convulsions. La mesure de la pression artérielle passant dans la routine au début du XX<sup>e</sup> siècle, la précession de l'hypertension artérielle sur les convulsions fut également identifiée chez les femmes éclamptiques. La coexistence de ces symptômes et des œdèmes fut dénommée pré-éclampsie. Il devint évident qu'une hypertension gravidique ou une protéinurie constitueraient des marqueurs du risque de mort fœtale, de morbidité maternelle sévère et de décès même en l'absence de convulsions. Et c'est sur ces deux symptômes, en particulier l'hypertension artérielle, premier signe de la pré-éclampsie que portèrent les efforts de recherche pendant les centaines d'années ultérieures. Cette primauté a persisté bien que les soignants aient reconnu que la pré-éclampsie est une affection systémique ou une dysfonction de presque tous les organes est possible. L'attention particulière portée à la pression artérielle alors que les autres composantes

des syndromes étaient négligées a clairement ralenti les progrès. Dans la dernière décennie, la compréhension de la maladie a rapidement progressé grâce à l'attention portée à son caractère systémique et aux travaux longitudinaux réalisés avant le syndrome clinique, et poursuivi dans le post-partum. Simultanément la prise en charge de la pré-éclampsie, jusque-là empirique, bénéficie de meilleures stratégies de la recherche clinique [29].

## **II.1.2- Rappel des connaissances**

### **❖ Rappels anatomiques et physiologiques**

#### **1- Rappels anatomiques**

##### **a) Utérus gravide [30]:**

L'utérus gravide est un utérus contenant le conceptus. A terme, il est constitué de trois segments étagés, différents morphologiquement et fonctionnellement (figure 1) : le corps, le segment inférieur et le col. Du point de vue fonctionnel, l'utérus gravide peut être assimilé à un ensemble de muscles arciformes dont :

- ✓ Les ventres constitueraient le corps ;
- ✓ Les tendons, le segment inférieur ;
- ✓ Les insertions, le col.

Comme tout tendon, le segment inférieur transmet et module les contractions du corps vers le col.

- Le corps utérin : organe de la gestation, il présente des modifications importantes au cours de la grossesse. Sa richesse musculaire fait de lui l'organe moteur dont la force intervient pour faire progresser le mobile fœtal au cours de l'accouchement.
- Situation du fundus utérin :
  - Au début de la grossesse, il est pelvien.
  - A la fin du 2ème mois, il déborde le bord supérieur du pubis.
  - A la fin du 3ème mois, il est à environ 8cm, soit 3 travers de doigt au-dessus du pubis, il devient nettement palpable.
  - A partir de ce stade, il s'éloigne chaque mois du pubis d'environ 4cm : à 4 mois ½, il répond à l'ombilic et à terme, il est à 32cm environ du pubis.

#### **➤ Les dimensions sont en moyenne**

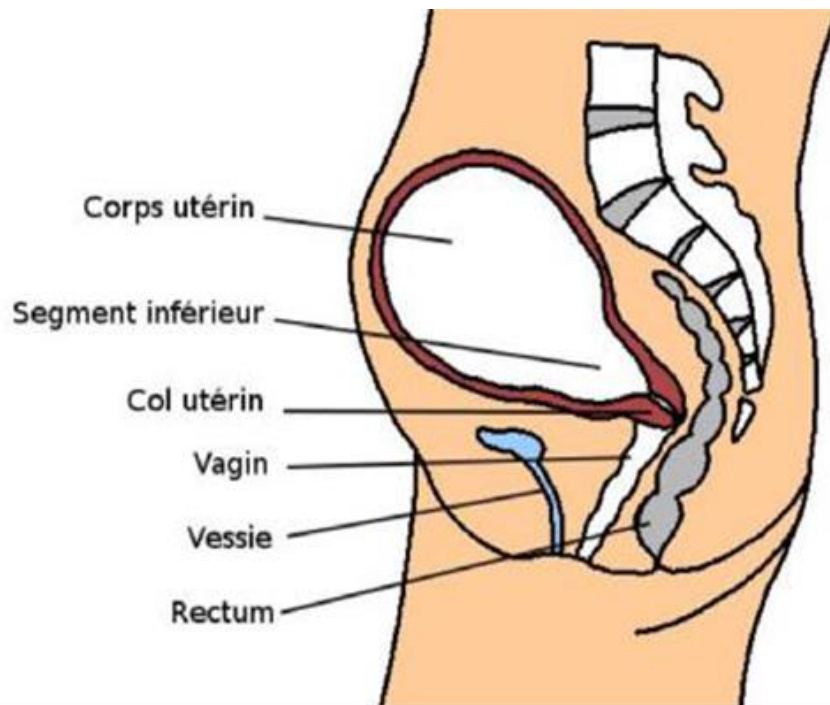
Pour la longueur :

- ⇒ A la fin du 3ème mois : de 10 à 13cm
- ⇒ A la fin du 6ème mois : de 17 à 18cm et à terme : de 31cm
- ⇒ Pour la largeur :
- ⇒ A la fin du 3ème mois : de 8 à 10cm

⇒ A la fin du 6ème mois : de 18cm et à terme : de 23cm

➤ **Forme**

- ❖ Au cours du 1er mois, l'utérus peut avoir un développement asymétrique.
- ❖ Mais au 2ème mois, il est sphérique, semblable à une orange.
- ❖ Au 3ème mois, à un pamplemousse.
- ❖ Après le 5ème mois, il devient cylindrique, puis ovoïde à grosse extrémité Supérieure.



**Figure 1** : coupe sagittale de l'utérus gravide [31]

**b) Anatomie du placenta**

Le placenta est un tissu fœto-maternel, provenant de la fusion partielle d'un tissu maternel de l'endomètre, qu'on appelle alors decidua (decidua basalis), et d'un tissu fœtal issu du trophoblaste (donc de la multiplication cellulaire de l'œuf), dénommé chorion (chorion frondosum).

La placentation : est l'ensemble des phénomènes de prolifération et d'organisation trophoblastique par lesquels le blastocyste confirme ses rapports vasculaires avec l'organisme maternel via les artères et les veines de l'endomètre déciduale. Le déroulement de la placentation se fait comme suit :

- Stade villeux avasculaire : avec formation de villosités choriales (primaire et secondaire de J13 à J20 post fécondation.
- Stade villeux à circulation allanto-chorio-villositaire : Ébauche de J21 à J28 post fécondation.
- Stade villeux à circulation allanto-chorio-villositaire établi : De J29 à J49 post fécondation.

NB : -Le trophoblaste est formé de cytotrophoblaste et de syncytiotrophoblaste.

- Le placenta est une membrane d'échange type hémochorial, entre le sang fœtal et maternel via la villosité choriale.

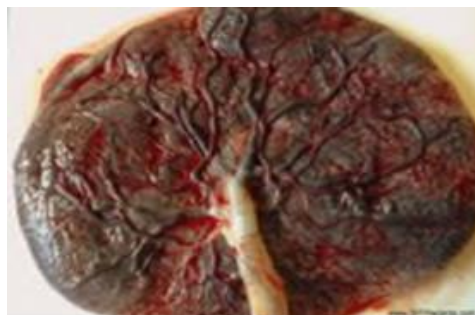
- Les grosses molécules ne peuvent passer à travers le placenta.

- La pression du sang maternel est de 60 – 70 mmHg [32].

### **Anatomie macroscopique :**

Le placenta à terme se présente comme un disque de 18 à 20 cm de diamètre, de 4 à 5 cm d'épaisseur au centre, 4 à 6 mm sur les bords. Le rapport poids placentaire / poids fœtal varie tout au long de la grossesse. C'est un bon indicateur du développement harmonieux du fœtus et de son placenta. A terme, son poids représente environ 1/6 du poids du fœtus soit 500g en moyenne. Il présente :

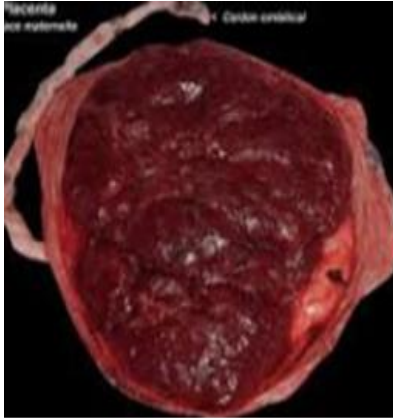
- Une face fœtale ou choriale lisse, luisante. Elle est tapissée par l'amnios que l'on peut détacher facilement du plan sous-jacent et qui laisse apparaître par transparence les vaisseaux placentaires superficiels ombilical tantôt près du centre, tantôt à la périphérie plus ou moins loin du bord.



**Figure 2 : face fœtale du placenta [33]**

- Une face maternelle qui est recouverte par la caduque basale qui constitue le plan de clivage. Cette face est parcourue par des sillons qui délimitent les cotylédons





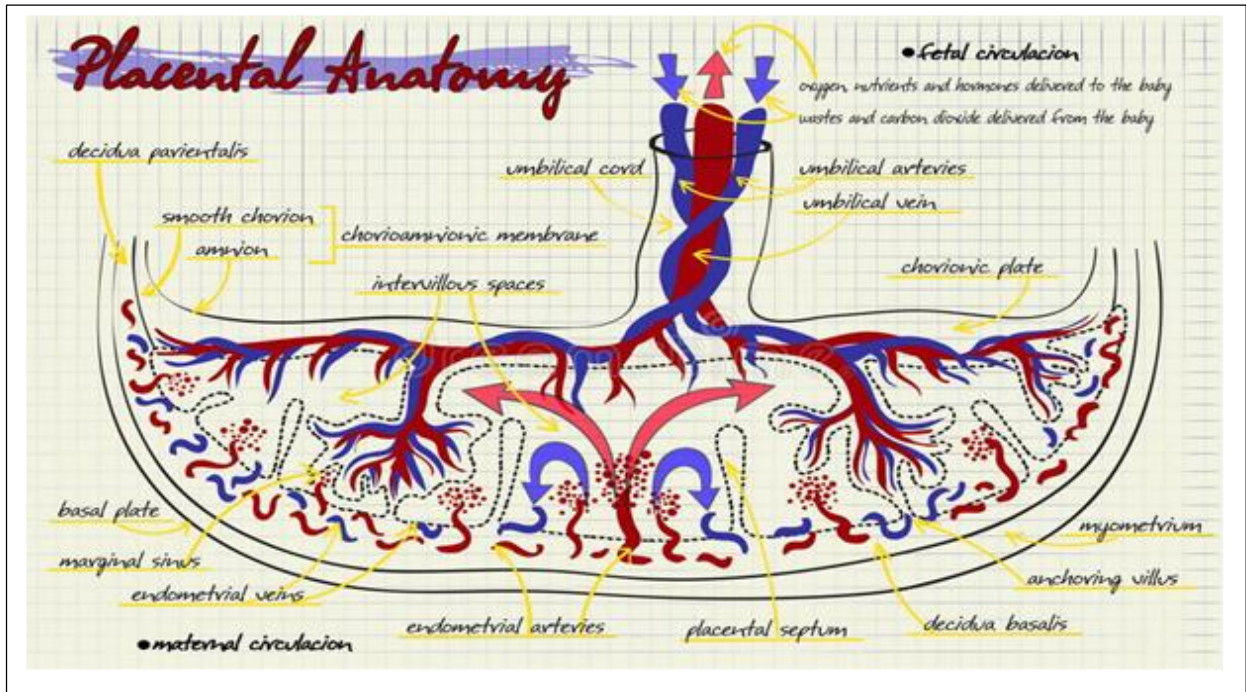
**Figure 3 : face maternelle du placenta [34]**

Le bord du placenta est circulaire. Il se continue avec les membranes de l'œuf [34].

Le cordon ombilical est d'insertion centrale ou para centrale et comporte une veine et deux artères. À terme, la taille du cordon est égale à celle du fœtus. Les membranes s'insèrent à la périphérie du placenta, sous une couleur gris clair et comportent plusieurs feuillets accolés, l'amnios, le chorion lisse et la caduque ovulaire.

➤ Histologie du placenta

On distingue la caduque et le placenta proprement dit, avec la plaque basale, la plaque chorale et entre les deux, la chambre inter villeuse et les villosités chorales. L'étude au microscope électronique a découvert, à la surface du syncytium, des microvillosités formant une bordure en brosse, qui augmente la surface d'échanges fœto-maternels. A partir du quatrième mois, la membrane placentaire séparant les circulations maternelle et fœtale est constituée du syncytiotrophoblaste et de l'endothélium vasculaire fœtal, séparés par une mince bande de tissu conjonctif [33].



**Figure 4 :** structure du placenta [31]

## 2. Rappels physiologiques

### a) Fécondation :

Dans ce chapitre, nous étudierons les phases de la fécondation, un processus complexe que nous subdiviserons en trois moments : la production des gamètes ou gamétogenèse, l'introduction des gamètes dans les voies génitales féminines, enfin, la fusion des deux gamètes ou fertilisation. Nous verrons ensuite les étapes principales du long et extraordinaire itinéraire de l'embryogénèse qui, dans une succession ordonnée de phases de croissance et de différenciation, conduit du zygote au fœtus mur et au nouveau-né [31].

#### ➤ La production des gamètes [33].

La période fertile de la vie durant laquelle l'individu produit et porte à maturation les cellules gamétiques commence, que ce soit pour le garçon ou pour la fille, au moment de la puberté. A ce moment, se déclenche une sorte d'horloge biologique qui se trouve dans le système nerveux central et met en fonction le système hypothalamo-hypophysaire qui, à son tour, régule la fonction des gonades.

A la puberté, les gonades masculines ou testicules, sous l'action d'hormones hypophysaires (FSH et LH), commencent à produire des androgènes (substance hormonale à effet virilisant) et des spermatozoïdes qui constituent 5% du liquide séminal émis durant le rapport sexuel. La production des spermatozoïdes est énorme (environ 200-300 millions à chaque éjaculation d'un volume de 2-6 ml) ; elle est continue, jusqu'à un âge avancé.

Chez la fille, à la puberté, les gonades féminines ou ovaires, sous l'action cyclique des hormones (FSH et LH), commencent la sécrétion de substances hormonales, les œstrogènes et la progestérone ainsi que la maturation/libération des gamètes féminins, les ovocytes. Normalement, un seul ovocyte arrive à maturation chaque mois [32].

L'événement le plus marquant et qui caractérise l'âge de la fertilité féminine est l'apparition périodique et régulière du flux menstruel, chaque 28 jour. La menstruation, communément appelée « les règles », dure en moyenne 4 à 6 jours et constitue une exfoliation de la muqueuse qui tapisse la cavité utérine, avec pour conséquence la perte de sang de 30 à 40 ml par cycle. Le début de la menstruation ou ménarche, varie selon les individus et les groupes ethniques, mais se situe à l'âge de 10 ans en moyenne, tandis que la cessation définitive des cycles menstruels ou ménopause se situe entre 48 et 52 ans, marquant ainsi la perte ou fin de la fertilité [35].

Le cycle physiologique de l'utérus dépend de celui des ovaires car, l'endomètre est influencé par les modifications du milieu hormonal liées à l'activité cyclique des ovaires. Dès les premiers jours de la menstruation, dans la zone corticale des ovaires, un petit groupe de follicules primordiaux commencent leur croissance sous l'effet de l'hormone FSH (Follicles Stimulating Hormone) produit par l'hypophyse. Parmi ces follicules, un seul arrive à maturation tandis que les autres subissent l'involution jusqu'à disparaître. Au fur et à mesure que le follicule se développe, il produit une quantité d'œstrogène qui, à travers le circuit sanguin, parvient à l'utérus ; sous l'effet de l'œstrogène, l'endomètre qui, après la menstruation était mince et fragile, prolifère et s'épaissit.

Quand le follicule ovarien atteint la dimension adéquate, il envoie un signal à l'hypophyse par une production élevée d'œstrogène, manifestant ainsi qu'il est prêt à l'ovulation. En réponse à ce signal, l'hypophyse injecte dans le circuit une grande quantité de LH (Luteinizing Hormone) qui induit le follicule à ovuler, c'est-à-dire à libérer l'œuf qu'il contenait. Le pic d'œstrogène précède l'ovulation de 24 à 36 heures, tandis que celui de LH la précède de 10 à 12 heures.

Après l'ovulation, ce qui reste du follicule se transforme en corps jaune et envoie dans le sang une grande quantité de progestérone ; une hormone qui induit une croissance numérique et volumineuse des glandes endométriales, une rétention hydrique du tissu conjonctif et une augmentation de la vascularisation endométriale : tout cela dans le but de préparer l'endomètre à recevoir un éventuel embryon en cas de conception. Si au contraire, il n'y a pas de fécondation, le corps jaune diminue progressivement son activité et la production de progestérone diminue aussi, de même que le flux de sang à l'endomètre. Ensuite, la muqueuse utérine se desquame et s'élimine avec le sang menstruel.

➤ De l'ovulation à la fécondation [36].

Au moment de l'ovulation, l'ovocyte humain mesure environ 20  $\mu$ , soit 0,02 mm et est couvert d'une enveloppe protéique dite zone pellucide. Quand l'œuf sort du follicule, il est accompagné de cellules de cumulus oophorique dont les plus proches de la zone pellucide prennent le nom de couronne radiale. Elles entretiennent un rapport intime avec l'ovocyte, pourvoyant à sa nutrition durant le trajet qui le porte de l'ovaire à la cavité utérine. Ce trajet dure 3 jours au cours desquels il peut rencontrer un spermatozoïde et être fécondé par ce dernier.

La conception est possible si le couple a eu un rapport sexuel les jours précédant immédiatement l'ovulation ou qui la suivent immédiatement.

➤ Fécondation proprement dite [36].

Le processus de la fécondation, à proprement parler, commence quand le spermatozoïde est en contact avec l'ovocyte : le spermatozoïde se sert de son acrosome pour pénétrer l'ovocyte ; de l'acrosome, il émet un enzyme, la hyaluronidase qui dissout les jonctions intracellulaires du cumulus oophorique, provoquant ainsi leur séparation et leur dispersion rapide. Au contact de la zone pellucide, il émet un autre enzyme, l'acrosine qui lui permet d'ouvrir la zone pellucide elle-même pour entrer dans le cytoplasme de l'ovocyte.

Le premier spermatozoïde à passer à travers la membrane de l'ovocyte y entre entièrement, la queue comprise, et la membrane de l'ovocyte subit instantanément des modifications empêchant la pénétration d'autres spermatozoïdes. Celui qui se trouve à l'intérieur y libère sa queue et libère de sa tête le matériel génétique qui s'y trouve, contenu dans les 23 chromosomes dont il est muni. De l'union de ce patrimoine génétique avec celui de l'ovocyte, également constituée de 23 chromosomes, naît un nouveau génome complet de 46 chromosomes ; c'est la phase du zygote, la

première cellule du nouvel organisme humain. A partir de ce moment, il se multipliera, se différenciera, s'organisera, se développera en grandeur et en qualité, anatomiquement et physiologiquement. La route est encore longue, mais l'aventure d'une nouvelle vie vient de commencer.

#### **b) Nidation [37]**

Le zygote, 38 heures après la fécondation, se subdivise en 2 cellules, chacune d'elle se subdivise chaque 12 heures jusqu'à former un ensemble de 16 cellules, la morula. Durant cette multiplication cellulaire, l'embryon progresse du tiers externe de la trompe à la cavité utérine qu'il atteindra au 4ème jour. Là, il se promène librement pendant 3 à 4 jours, tout en poursuivant sa multiplication cellulaire ; au stade de 32-64 cellules, il prend le nom de blastocyste, constitué de :

- Une cavité pleine de liquide, entourée d'une première couche de cellules appelées trophoblastes
- Et d'un autre agrégat de cellules périphériques appelées embryoblastes qui formeront le corps embryonnaire.

Autour du 7ème jour commence la nidation ou implantation du blastocyste dans la muqueuse endométriale, pour s'achever au 14ème jour de la fécondation.

Après l'implantation, la différenciation procède plus rapidement : l'embryoblaste se transforme en disque embryonnaire dans lequel on voit apparaître, au niveau du 15ème jour, une zone épaisse appelée strie primitive, ébauche du système nerveux.

Entre le 14ème et le 21ème jour, l'ébauche du placenta, dérivé du chorion trophoblastique, commence à être fonctionnel, permettant à l'embryon de se nourrir et de « respirer » avec le sang maternel.

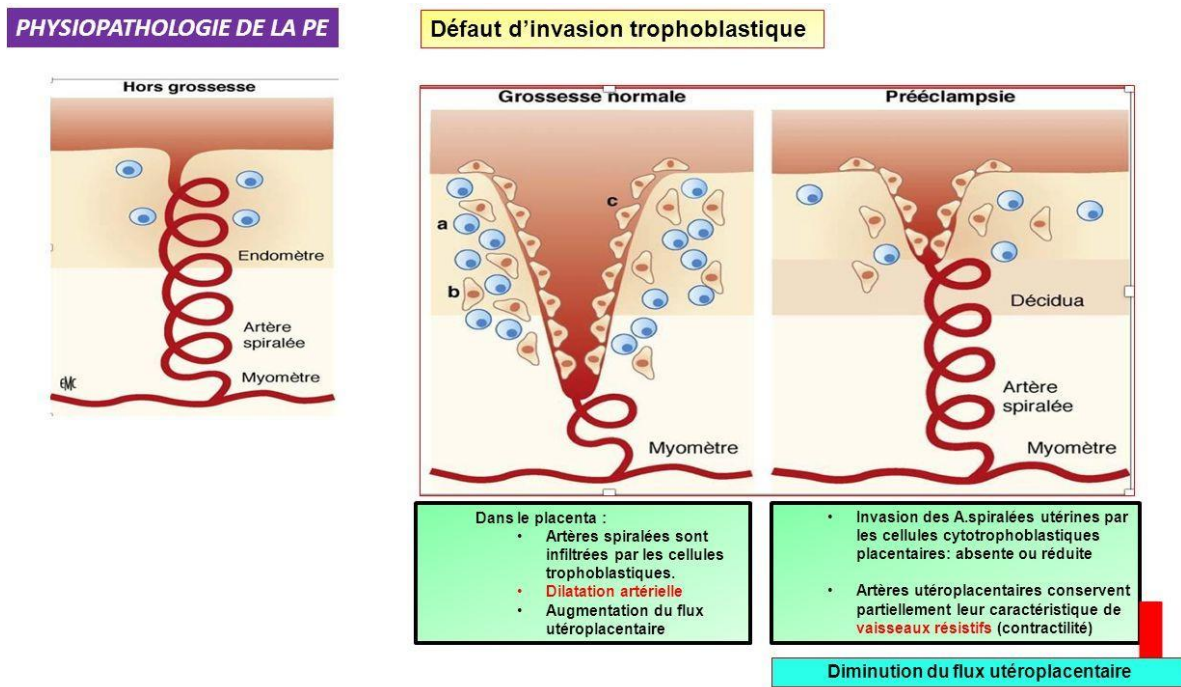
#### **a) La placentation [38]**

Au cours des deux premiers trimestres d'une grossesse normale, il se produit une migration du trophoblaste en direction des artères spiralées entraînant ainsi de profonds remaniements, permettant leur transformation en lac vasculaire flaccide, qui assure une vascularisation placentaire et fœtale. Il se produit alors deux invasions trophoblastiques des artères spiralées :



- **La première a lieu entre la 8ème à la 12ème semaine d'aménorrhée** et elle aboutit à la création d'une coquille trophoblastique et d'un bouchon intravasculaire qui obstrue en totalité les capillaires déciduaux des artères spiralées, ayant pour but la protection de l'œuf contre le sang maternel.
- **La deuxième invasion survient entre la 15ème et la 18ème semaine** et aboutit à la disparition progressive des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses, de la média et de la couche élastique interne des artères spiralées [39,40].

Ces remaniements sont caractérisés par un œdème et une disparition de l'endothélium avec destruction de la tunique musculaire et des lames élastiques internes qui sont remplacés par du matériel fibreux et fibroïne. Ainsi ces artères échappent aux mécanismes de control neuro vasculaire et aux médiateurs du tonus vasculaire (PG, endotheline), on assiste alors à une transformation des artères spiralées en chenaux dont le diamètre est multiplié par 4 à 6, qui n'ont plus une fonction résistive mais seulement conductrice. Cette transformation des artères spiralées est manifestement une condition indispensable à une irrigation suffisante du placenta et du fœtus (figure 5).



**Figure 5 :** invasion trophoblastique [40]

**b) Les fonctions du Placenta [39]**

- **Fonction respiratoire** : le placenta joue un rôle de « poumon fœtal ». Il est 15 fois moins efficace (à poids tissulaire équivalent) que le poumon d'un adulte. Le passage de l'oxygène de la mère au fœtus se fait par diffusion simple. L'hémoglobine a un gros poids moléculaire et ne traverse pas la barrière placentaire. C'est l'oxygène dissout dans le plasma qui passe par diffusion et gagne le sang du fœtus. Inversement, le gaz carbonique dont la pression partielle est plus grande dans le sang fœtal, diffuse vers le sang de la mère.
- **Fonction nutritive** : C'est via le placenta que l'eau, les sucres, les acides aminés, peptides et minéraux sont apportés à l'embryon ; La diffusion de l'eau permise par une différence de pression osmolaire. Les nutriments sont transférés sous le contrôle d'hormones dont GH (Growth Hormone) et TSH (Thyroid Stimulating Hormone). Lipides et triglycérides franchissent la barrière, et sont décomposés dans le placenta qui synthétise selon ses besoins et ceux de l'embryon de nouvelles molécules lipidiques. Le cholestérol traverse la barrière placentaire ainsi que ses dérivés. Pour les vitamines, seules celles qui sont hydrosolubles traversent facilement la membrane placentaire, à la différence des vitamines A, D, E, K (liposolubles) qui sont peu présentes dans le sang fœtal.
- **Fonction de protection** : Les bactéries sont arrêtées par la barrière placentaire ou ne passent que tardivement. Les virus traversent facilement d'où le danger d'atteinte de l'œuf. Les anticorps maternels IgG (immunoglobulines G) franchissent le placenta et protègent l'enfant par une immunité passive qui dure quelques mois après la naissance. Mais les macroglobulines (IgM et IgA) ne passent pas et leur présence dans le sérum du nouveau-né est le résultat d'une synthèse active [34].
- **Fonction immunologique** : L'absence de rejet du fœtus, qui constitue une greffe semi allogénique, par la mère, reste un sujet controversé de la grossesse. En effet, dès la naissance, la mère rejette toute greffe tissulaire provenant de son enfant, alors qu'elle a accepté cette « allogreffe » naturelle pendant plusieurs mois. Pour que la « greffe fœtale » prenne, la mère doit développer une « tolérance » à l'égard de son enfant. Cette réaction repose sur l'antigénicité spécifique de l'embryon et du Placenta et sur les modifications transitoires du système immunitaire maternel. Le placenta se situe donc à l'interface des deux systèmes immunitaires [18].
- **Fonction endocrine** : le placenta reçoit les hormones produites par le fœtus ou l'embryon et celle de la mère. Durant la grossesse normale, le placenta humain commence à sécréter ses

propres hormones de croissance dès la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse et atteint 1 à 3 g/jour en fin de grossesse. Parmi les hormones placentaires, on peut signaler : - Hormones stéroïdes : progestérone et les œstrogènes - L'HCG (hormone chorionique gonadotrope) - L'hormone lactogène placentaire (HPL) ou PL, sécrétée entre la 24<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, - L'hormone de croissance (ici dite « hormone de croissance placentaire » ou PGH), qui guide la croissance du placenta au fur et à mesure des besoins de l'embryogenèse, et qui joue aussi un rôle dans la préparation de la lactation.

**c) Variations physiologiques de la Pression Artérielle au cours de la grossesse**

La PA au cours d'une grossesse normale subit des variations importantes.

- Avec le nycthémère : elle est stable au cours de la journée puis diminue le soir et pendant la première moitié de la nuit.
- Avec le terme : elle diminue pendant la première moitié de la grossesse. Ce phénomène résulte d'une vasodilatation artérielle supérieure à l'augmentation compensatoire du débit cardiaque [39]. Puis, elle se stabilise au cours du second trimestre et atteint son nadir vers le milieu de la grossesse [33]. Enfin, elle augmente pendant la seconde moitié de la grossesse et surtout au troisième trimestre pour atteindre une PA égale ou supérieure à celle observée avant la grossesse.

## **II.2 – Physiopathologie de la pré-éclampsie [40]**

Les hypothèses récentes font de la pré-éclampsie une pathologie en relation avec un dysfonctionnement de la réponse inflammatoire centré sur l'endothélium vasculaire. Les dysfonctionnements de l'endothélium et ses interactions avec les leucocytes ont été récemment mis en évidence dans la pré-éclampsie. La pré-éclampsie est fréquemment associée à un retard de croissance intra utérin, mais celui-ci peut être isolé. Par extrapolation, la plupart des auteurs considère que les mécanismes physiopathologiques sont identiques dans la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin. Cependant, la physiopathologie du retard de croissance isolé reste actuellement peu explorée. L'hypothèse d'un dysfonctionnement placentaire initial avec relargage de facteurs dans la circulation maternelle reste une théorie physiopathologique retenue. La littérature est de ce fait abondante sur les modifications plasmatiques présentes dans la pré-éclampsie.



**a- Endothélium : le lien entre l'ischémie placentaire et la pathologie vasculaire gravidique**

L'endothélium serait un des liens entre l'ischémie placentaire résultant d'un défaut d'implantation et les manifestations cliniques de la pré-éclampsie et du retard de croissance. L'unité foeto-placentaire ischémique serait à l'origine de la production de molécules entraînant une activation des cellules endothéliales. Ainsi, de nombreuses molécules, dont certaines participent à la réponse inflammatoire, sont élevées dans la pré-éclampsie: les cytokines :  $\text{TNF}\alpha$ , IL6, les radicaux libres etc. Un mécanisme de passage du trophoblaste dans la circulation utéroplacentaire et générale a également été incriminé. Certaines molécules, comme le  $\text{TNF}\alpha$ , semblent être une piste plus précise. L'ARNm du  $\text{TNF}\alpha$  est en effet exprimé au niveau du placenta de patientes pré-éclamptiques, alors qu'il ne l'est pas lors de la grossesse normale.

Les polynucléaires neutrophiles (PN) sont également impliqués dans la formation de certaines lésions vasculaires. Ainsi les PN pourraient s'activer au niveau des espaces intervillositaires ou au contact des lésions d'athérosclérose présentes au niveau utéro-placentaire ; ou ils excrètent des substances agressives pour l'endothélium. De plus, le nombre de PN activés présents dans la deciduale est également plus élevé dans la pré-éclampsie.

**b- Dysfonction endothéliale et monoxyde d'azote**

Le monoxyde d'azote (NO) est un régulateur majeur de l'adhésion leucocytaire ainsi que du tonus vasomoteur. Lors d'une réaction inflammatoire, la production de NO peut être diminuée tandis que la synthèse de  $\text{PGI}_2$  est augmentée. Cette diminution de production de NO conduit à accroître les phénomènes d'adhésion des neutrophiles et des plaquettes à l'endothélium ainsi que des phénomènes d'extravasation typiques de la réaction inflammatoire. In vivo, l'exploration du tonus vasomoteur montre qu'il existe dans le plasma-sérum de femmes pré-éclamptiques une **augmentation des substances pro-agrégantes et vasoconstrictives :  $\text{TXA}_2$ , endothéline-1, sérotonine, et une diminution des substances antiagrégantes et vasodilatatrices :  $\text{PGI}_2$  et NO.** Dans la pré-éclampsie, il a été décrit une diminution précoce du NO, ainsi que la présence d'inhibiteurs de la NOsynthase.

**c- Dysfonction endothéliale et facteurs de croissance**

Récemment, il a été mis en évidence un excès de production placentaire de la forme soluble de récepteurs de type tyrosine-kinase (Flt1s) et de facteur de croissance placentaire (PlGF) ainsi qu'une diminution des taux circulants de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) chez des patientes pré-éclamptiques. Le VEGF est un facteur de croissance vasculaire et d'angiogenèse. Les mêmes auteurs démontrent que cet excès de Flt1s altère l'angiogenèse et induit chez le rat un tableau de pré-éclampsie. Parallèlement l'administration de ce récepteur sous forme soluble entraîne chez l'animal des lésions glomérulaires identiques à celles observées dans la pré-éclampsie. Ainsi il est actuellement suggéré que le récepteur du VEGF est un élément clé de la pathogénie de la pré-éclampsie.

#### **d- Dysfonction endothéliale et stress oxydatif**

Un certain nombre de facteurs de risque de pré-éclampsie tels que l'hypertension, l'obésité ou encore l'hyperlipidémie sont communs avec les maladies cardiovasculaires. Plusieurs travaux ont mis en évidence des taux élevés de radicaux libres et de peroxylipides dans la pré-éclampsie. Les dérivés oxygénés et en particulier les anions superoxydes participent à l'activation de l'endothélium, des neutrophiles et des macrophages. De plus, l'augmentation des peroxylipides conduit à la libération de radicaux libres qui inactivent les fonctions du NO, particulièrement son action vasodilatatrice. Parallèlement, une diminution plasmatique des antioxydants comme la vitamine E a été observée. Ces modifications semblent extrêmement importantes non seulement dans la physiopathologie de la pré-éclampsie mais également dans la genèse de l'athérosclérose. En particulier, l'hypertriglycéridémie peut provoquer un dysfonctionnement endothélial. Or, dans la pré-éclampsie, il existe des taux élevés d'acides gras libres, des low-density lipoprotein (LDL), et very low-density lipoprotein-1 (VLDL-1). Ainsi la présence de lésions d'athérosclérose aiguë au niveau des artères spiralées étaye l'hypothèse d'un dysfonctionnement endothélial similaire dans ces deux pathologies. Le LDL oxydé peut entraîner l'altération des protéines membranaires et des phospholipides. En modifiant le phénotype endothélial, il participe au recrutement des monocytes. Ces monocytes se chargent en lipides et se transforment en macrophages présents au niveau des lésions d'athérosclérose. L'accumulation de lipides au niveau endothélial provoque un dysfonctionnement de l'endothélium et en particulier une diminution de la production de prostacycline. Il a été récemment démontré que l'élévation des peroxylipides circulants induisait l'expression de ICAM-1, molécule d'adhésion démontrée comme augmentée dans la pré-éclampsie via un mécanisme de transcription nucléaire médié par NF- $\kappa$ B. De l'expression de ICAM-1 résulte

un renforcement des phénomènes d'adhérence des monocytes aux cellules endothéliales, ainsi qu'un afflux de nombreux macrophages au niveau des lésions d'athérosclérose. Dernièrement des modifications similaires ont été mises en évidence dans la pré-éclampsie [41]. Ainsi le stress oxydatif a été proposé comme un lien entre l'ischémie placentaire et les manifestations maternelles [42]. En effet, des polynucléaires neutrophiles et des monocytes activés sont présents dans la pré-éclampsie. Ces cellules pourraient être activées par le stress oxydatif au niveau des espaces intervilloux, produisant au contact de l'endothélium des radicaux libres. La formation de dérivés stables des peroxylipides ou des fragments de syncytiotrophoblastes pourrait participer à la généralisation du phénomène.

#### **e- Athérosclérose et pathologie vasculaire gravidique**

Les liens entre l'athérosclérose et l'inflammation sont étroits. Les lésions d'athérose aiguë observées au niveau placentaire et l'athérosclérose présentent des similitudes anatomopathologiques et une analogie dans les contextes cliniques de survenue. Ainsi, la pré-éclampsie et les maladies cardiovasculaires partagent les mêmes facteurs de risque tels que l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie, l'obésité, l'hypertension artérielle chronique, le diabète. De plus, et peut-être en partie, pour les mêmes raisons, un antécédent de pré-éclampsie semble associé à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire. Les lésions histologiques au niveau utéro-placentaire sont similaires à celles observées dans l'athérosclérose. Ces lésions d'athérosclérose sont exceptionnellement retrouvées dans le retard de croissance intra-utérin. La réponse inflammatoire est impliquée dans la genèse de l'athérosclérose. Les phénomènes inflammatoires ou infectieux sont actuellement proposés parmi les hypothèses physiopathologiques récentes. De la même manière, des lésions d'athéroscléroses sont fréquemment retrouvées dans la pré-éclampsie au niveau des vaisseaux décidaux et placentaires. Ainsi il est fort probable que ces deux pathologies présentent des mécanismes communs. Le lien entre l'inflammation et les lésions d'athérosclérose peut être évoqué devant la présence de dépôts d'immunoglobulines et du complément. Ces lésions aboutissent à l'obstruction des vaisseaux, pouvant conduire au phénomène d'hypoxie placentaire. L'hypoxie provoque une activation cellulaire diffuse, et produit de nombreuses substances (microparticules placentaires, peroxylipides, cytokines, polynucléaires...) pouvant mener aux manifestations cliniques de la pré-éclampsie et du retard de croissance intra-utérin par l'intermédiaire du dysfonctionnement endothélial.

#### **f- Microparticules et pathologie vasculaire gravidique**

Les microparticules constituent un marqueur des processus d'activation et d'apoptose cellulaire. Toutes les cellules peuvent vésiculer, la fonction et le phénotype des microvésicules étant le reflet des cellules dont elles proviennent. La présence dans la circulation maternelle de particules provenant du placenta a été observée. Cette constatation étayait l'hypothèse d'une origine placentaire aux dysfonctionnements présents dans la prééclampsie. Elle démontrait également que les phénomènes de vésiculation existaient et étaient présents dans la pré-éclampsie. Depuis, les microparticules ont été mises en évidence dans un grand nombre de pathologies, telles que le sepsis, ou les pathologies cardiovasculaires. De par leur fonction, les microparticules participent à l'amplification de la réponse inflammatoire. Les microparticules totales sont élevées dans la grossesse normale. Cette élévation concerne les microparticules totales, endothéliales et plaquettaires en association à une augmentation de leur activité procoagulante. Les fonctions des microparticules in vivo ne sont pas clairement définies. Cependant, étant donné leurs fonctions multiples in vitro, les microparticules pourraient être à l'origine et/ou participer à l'amplification de la réponse inflammatoire, via leurs interactions avec les cytokines inflammatoires. De nombreux marqueurs de la coagulation sont élevés dans la grossesse normale, et sont interprétés comme faisant partie d'un phénomène d'adaptation devant prévenir les phénomènes hémorragiques lors de l'accouchement. L'élévation des microparticules participe à la fois aux modifications du système de coagulation et aux mécanismes de la réaction inflammatoire. Les microparticules pourraient être un lien entre ces deux phénomènes à la fois dans la grossesse normale et dans la pré-éclampsie. Ces microparticules pourraient être le fruit d'une activation cellulaire et en particulier le témoin d'une réaction inflammatoire locale au niveau de la déciduale maternelle participant ainsi au phénomène de tolérance de la greffe semi-allogénique fœtale. Dans la pré-éclampsie en revanche, il existe une diminution des microparticules plaquettaires, tandis que les autres types de microparticules ne sont pas modifiés. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour interpréter cette diminution. La présence d'annexine V à la surface du placenta pourrait accentuer la capture des microparticules, augmentant ainsi la concentration de phospholipides anioniques pouvant être à l'origine des anomalies de la coagulation dans ces pathologies. Un autre mécanisme serait l'adhésion des microparticules aux cellules circulantes comme cela a déjà été démontré in vitro.

Les microparticules jouent un rôle dans le transfert d'information intercellulaire. Elles pourraient ainsi interagir avec les différents types cellulaires et participer à la genèse des signes cliniques de pré-éclampsie et du retard de croissance intra-utérin.

## **II.3– Étiopathogénie de la pré-éclampsie**

### **II.3.1-Pathogénie et conséquences physiopathologiques :**

Deux étapes ont été proposées pour expliquer le développement de la pré-éclampsie : Initialement un défaut de placentation puis tardivement une réaction endothéliale maternelle généralisée. En effet, en cas de pré éclampsie, l'invasion trophoblastique est incomplète avec une diminution de >50% du diamètre des artères spiralées par rapport à une grossesse normale, avec comme conséquence une ischémie placentaire, constituant une étape majeure dans la compréhension physiopathologique de la pré-éclampsie (figure 6).

Cette anomalie de placentation précède donc de plusieurs mois les premières manifestations d'hypertension, ou de protéinurie. La vascularisation du placenta étant insuffisante, l'ischémie se développe progressivement, et c'est seulement à partir d'un seuil critique d'ischémie, atteint bien plus tardivement, qu'apparaît l'hypertension.

#### **❖ Facteurs étiologiques de l'insuffisance placentaire et du défaut de placentation :**

Le défaut d'invasion trophoblastique qui est à la base du développement de la PE pourrait être expliqué par plusieurs phénomènes :

**Hypothèse mécanique :** L'ischémie placentaire résulterait de la compression mécanique de l'aorte et /ou des artères utérines par l'utérus. Le rôle favorisant bien connu de la gémellité et de l'hydramnios serait ainsi facilement expliqué.

**Pathologie vasculaire pré existante :** Les lésions vasculaires préalables à la grossesse, probablement ubiquitaires constituent un obstacle majeur à une placentation normale.

**Pathologie thrombophilique préexistante :** Elle est très fréquente chez les femmes jeunes atteintes de pré éclampsie précoce et sévère, représentés par un déficit en protéine C ou S, une résistance à la protéine C activée, la mutation du facteur II et du MTHFR (methylenetetrahydrofolate réductase), un anticoagulant circulant ou anti phospholipide.

**Facteurs immunologiques :** Au cours de la grossesse, il existe une reconnaissance par la mère d'antigènes paternels et une immunisation contre ces antigènes. Ainsi 20% des primipares et 50% des multipares ont des anticorps circulants dirigés contre des composants du HLA paternel. Ainsi la multipare n'est touchée que lorsqu'elle change de partenaire, il semble que la reconnaissance par l'organisme maternel favorise la tolérance de la grossesse. Ceci témoigne également du caractère relativement protecteur des avortements tardifs, des rapports sexuels non protégés et des transfusions sanguines. Le premier facteur de tolérance serait l'activation des cellules suppressives, polynucléaires neutrophiles (PN), et des macrophages de la caduque utérine qui aurait un rôle intermédiaire dans l'activation de l'endothélium. Le deuxième facteur serait l'immunité humorale où de nombreux Anticorps (antiphospholipides, antiplaquettaires...) apparaissent dans les formes sévères de la PE.

**Facteurs génétiques :** la fréquence de la PE chez les filles de mère atteinte est multipliée par 4 selon les études. Le caractère familial est bien connu mais aucun gène n'est isolé jusqu'à présent.

**Le système HLA :** Une grande fréquence de la pré-éclampsie a été remarquée chez les femmes présentant un HLA DR4, or cet antigène est assez souvent corrélé à un risque accru de maladie auto-immune.

Autres causes d'ischémie placentaire sont représentées par les grossesses molaires ou abdominales

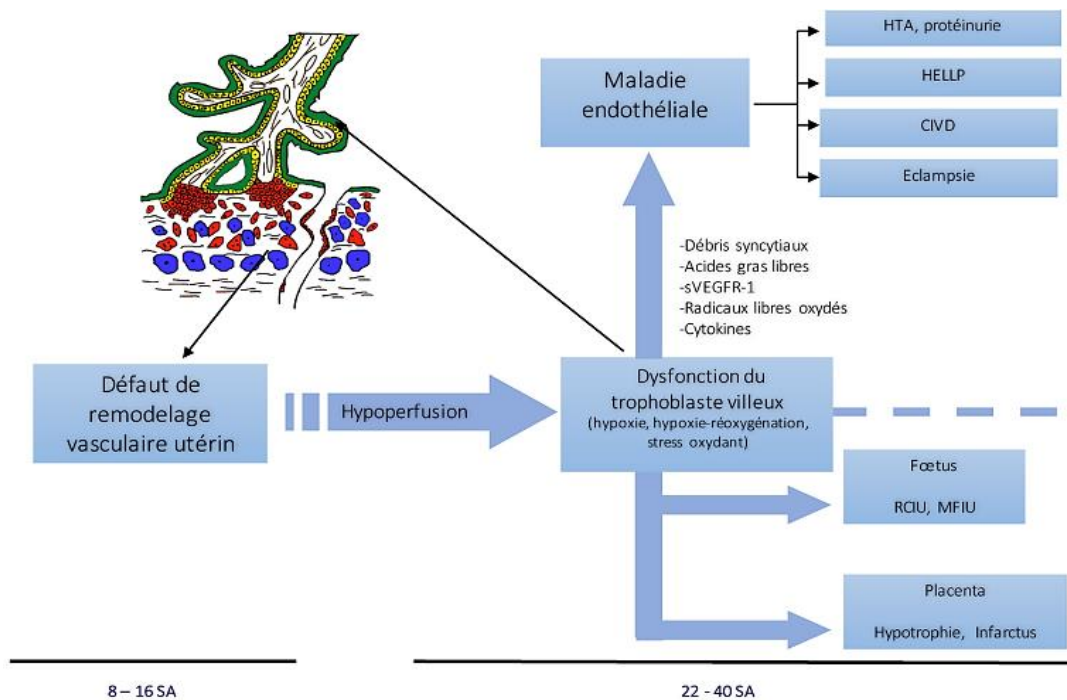
#### ❖ **Les conséquences de l'ischémie placentaire :**

La réduction de la perfusion placentaire consécutive d'une implantation défectueuse suivie d'une maladie maternelle systémique avec réduction de la perfusion de tous les organes ainsi que le risque potentiel d'une défaillance multi viscérale, sont le résultat d'une cascade d'anomalies qui témoignent d'une altération endothéliale. Ainsi on assiste à :

- Une augmentation de la sensibilité aux hormones passives manifestée entre autres par la perte de l'état réfractaire à l'angiotensine, qui caractérise la grossesse normale.
- Une activation de l'hémostase avec activation plaquettaire précoce pourrait stimuler la coagulation et la fibrinolyse.
- La production des prostacyclines peut ou non stimulée et celles des thromboxanes qui reste la même, fait pencher la balance vers l'effet vasoconstricteur et pro-coagulant. Par ailleurs

la diminution des prostacyclines réduit la sécrétion de la rénine par le rein. Elle est même responsable d'une diminution de la sécrétion d'aldostérone, dont le déficit participe dans l'hypovolémie qui majore l'ischémie placentaire, créant ainsi un véritable cercle vicieux.

- La diminution de la réponse vasculaire au NO ou de son taux circulant fait augmenter le tonus vasculaire.
- La libération de cellules trophoblastiques nécrosées par un placenta ischémique et inflammatoire est à l'origine des ruptures endothéliales majorées encore par l'activation des monocytes (et des PN via TNF alpha) déclenchant la cascade classique de vasoconstriction, activation de l'hémostase. Cette altération endothéliale s'auto entretient et se généralise avec l'évolution de la grossesse, ceci explique l'atteinte potentielle de tous les organes maternels (rein, poumons, foie, SNC, coagulation), et responsable de manifestations viscérales de la pré-éclampsie.



**Figure 6 : schéma physiopathologique de la pré-éclampsie [40]**

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; HELLP : complication de la grossesse associant thrombopénie, cytolysse hématique et hémolyse ; HTA : hypertension artérielle ; MFIU : mort fœtale in utero ; sVEGFR-1 : récepteur soluble au Vascular Endothelial Growth Factor ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; SA : semaine d'aménorrhée.



### **II.3.2-Facteurs de risque de la pré-éclampsie**

Plusieurs facteurs de risque prédisposent à la PE ont été identifiés :

#### **a) Facteurs génétiques et familiaux**

- ☞ Histoire familiale d'HTA, histoire familiale de pré éclampsie, antécédent personnel d'HTA ou de PE

Ainsi, le risque de pré éclampsie est multiplié par un facteur de 2 à 5 chez les filles, petites-filles, sœurs et mères par rapport à un groupe témoin. Le risque est doublé chez la descendance d'un père qui est issu d'une grossesse compliquée de PE. Une étude réalisée en Australie montre schématiquement qu'un antécédent familial de PE multiplie par trois le risque de PE et par quatre celui de PE sévère [43]. La fréquence serait encore plus élevée dans la population de race noire. Cependant, il est possible qu'une partie de ces cas étiquetés de PE soit expliquée par une HTA chronique essentielle ou non diagnostiquée qui comporte une composante génétique forte et bien connue.

#### **b) Facteurs de risque immunologiques**

En ce qui concerne les facteurs immunologiques, l'hypothèse d'une mal adaptation immunologique comme étiologie de la PE est étayée par un certain nombre d'arguments concernant l'impact de la primiparité (les primipares ont un risque 3 fois plus élevé de développer la pré-éclampsie par rapport aux femmes dont les grossesses antérieures sont terminées après le 5ème mois), du changement de partenaire (primi paternité), du risque de PE comme à la première grossesse, de l'effet protecteur de l'exposition au sperme (une brève période d'exposition préalable au sperme du père) et l'augmentation du risque de PE en cas d'insémination avec donneur ou de don d'embryon.

#### **c) Facteurs de risque environnementaux**

Parmi les facteurs environnementaux, viennent d'abord les différentes toxicomanies au sens large du terme. En ce qui concerne la consommation d'alcool, aucun lien n'a été démontré entre la consommation d'alcool et le risque de pré éclampsie, même s'il est évident que l'alcool peut modifier la circulation sanguine dans son ensemble.



A ces facteurs environnementaux s'ajoutent les conditions de vie. Des études montrent que les femmes enceintes vivant en altitude ont un risque augmenté de PE. Ainsi, dans le Colorado, les femmes vivant à 1600 m, 2410 m et 3100 m ont des risques de PE respectivement de 2,9 ; 4,3 et 12,0 % [43]. Ces observations confortent l'hypothèse selon laquelle la PE est une maladie due à l'hypoxie placentaire.

Pour ce qui est de l'activité physique et du stress, bien que les résultats soient contradictoires, une majorité d'études montre une relation entre un travail stressant et le risque de PE. De même, une activité physique régulière et un temps important consacré aux loisirs ont un effet protecteur sur le risque de PE [39]. Ainsi, parmi les femmes enceintes ayant un niveau de responsabilités ou de stress important le risque de PE est multiplié par trois.

#### **d) Facteurs physiologiques**

L'origine ethnique et l'âge maternel sont les deux principaux facteurs physiologiques impliqués dans la survenue de la PE.

- **Age maternel** : en ce qui concerne l'âge maternel, au contraire, de nombreuses études ont montré un risque de PE multiplié par deux à quatre chez les femmes de plus de 35 ans (Hansen, 1986). Cette association pourrait être en partie expliquée par une augmentation du nombre de femmes présentant une HTA essentielle après cet âge. Mais, d'après l'étude de Seidman (1990), où les PE sévères et les HTAG ont été séparées, l'âge maternel resterait un facteur indépendant. La classique distribution en « double-bosse » (un pic chez les très jeunes femmes de moins de 20 ans, un second pic au-delà de 37-40 ans) n'est plus observée actuellement dans les pays industrialisés, mais il persiste dans certains pays en voie de développement.
- **L'ethnie**

En France, la fréquence de l'hypertension et de la pré-éclampsie ne diffère pas suivant les groupes ethniques. Des données plus discordantes ont été rapportées aux États-Unis. Ainsi, une étude multi variée a trouvé que les primipares noires ont un risque plus élevé de PE que les primipares blanches, alors que l'inverse était retrouvé chez les multipares [33]. Quoi qu'il en soit, les auteurs recommandent d'analyser, de manière distincte, les femmes noires et blanches pour identifier les facteurs de risque de PE.

- Terme et poids de naissance de la mère

Enfin, l'étude épidémiologique de Innes (1999) a montré que les femmes nées avant 34 SA ou qui pesaient moins de 2500 g avaient elles-mêmes un risque de PE fortement augmenté.

#### **e) Facteurs de risque maternels**

Les antécédents de dysgravidie, l'obésité, l'insulino-résistance, les thrombophilies, les affections auto-immunes, l'HTA chronique, les néphropathies chroniques, les infections urinaires.

#### **f) Facteurs de risque liés à la grossesse : facteurs obstétricaux**

- ❖ L'intervalle long entre 2 grossesses,
- ❖ Grossesses multiples, hydramnios, diabète,
- ❖ Les anomalies chromosomiques ou des malformations fœtales, l'anasarque fœtale et l'infection urinaire, la môle hydatiforme où la toxémie est plus précoce.

### **II.3.3-Signes cliniques**

#### **a) Signes fonctionnels**

Ce sont les signes d'atteintes d'organes cibles qui doivent être recherchés : céphalées sévères persistantes, troubles visuels, douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit, nausées ou vomissements, diminution de la diurèse, une douleur thoracique, hyperréflexie...

#### **b) Signes physiques**

L'examen physique peut mettre en évidence, une prise de poids anormale, une hypertension artérielle, une protéinurie, une altération de la conscience, des œdèmes périphériques, une oligurie et parfois un œdème pulmonaire, et une atteinte du fond d'œil.

### **II.3.4-Diagnostic de la pré-éclampsie**

#### **- Type de description : pré-éclampsie sévère**

En présence d'une prééclampsie, définie par une hypertension artérielle gravidique systolique  $\geq 140$  mmHg et/ou diastolique  $\geq 90$  mmHg, et une protéinurie  $\geq 0,3$ g/24h, les experts suggèrent de retenir au moins un des critères suivants pour définir la pré-éclampsie sévère : ● Une HTA sévère (PAS  $\geq 160$  mmHg et/ou PAD  $\geq 110$  mmHg) ou non contrôlée ● Une protéinurie >

3g/24h • Une créatinémie  $\geq 90 \mu\text{mol/L}$  • Une oligurie  $\leq 500 \text{ mL/24h}$  ou  $\leq 25 \text{ mL/h}$  • Une thrombopénie  $< 100\,000/\text{mm}^3$  • Une cytolyse hépatique avec ASAT/ALAT  $> 2\text{N}$  • Une douleur abdominale épigastrique et/ou une douleur de l'hypochondre droit « en barre » persistante ou intense • Une douleur thoracique, une dyspnée, un œdème aigu du poumon • Des signes neurologiques : céphalées sévères ne répondant pas au traitement, troubles visuels ou auditifs persistants, réflexes ostéo-tendineux vifs, diffusés et polycinétiques [4].

### **II.3.5- Prise en charge de la pré-éclampsie sévère**

Elle Comprend deux volets :

#### **❖ Prophylaxie**

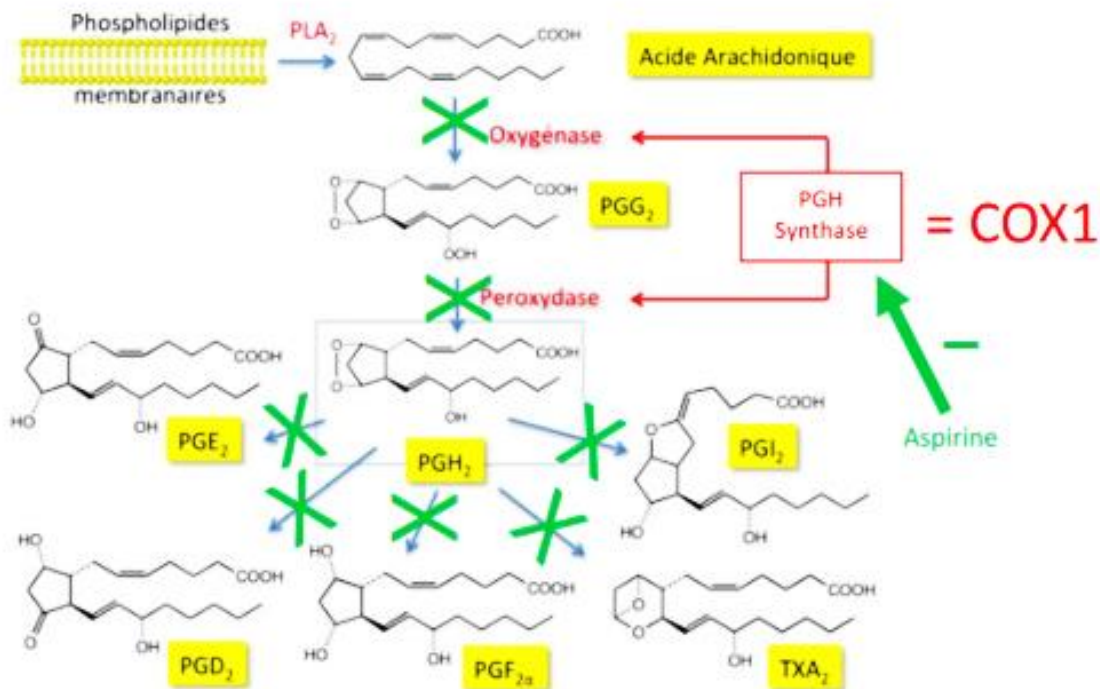
- a) Prévention primaire : Elle a pour but de réduire l'incidence de la prééclampsie.
- Mesures hygiéno-diététiques : Les restrictions portant sur les calories, les boissons et le sel ne préviennent pas l'hypertension gestationnelle et peuvent même être dangereuses pour le fœtus. La société canadienne de l'hypertension recommande entre autres [44]:
  - Une augmentation majeure des apports hydriques
  - Une alimentation riche en protéine (passer de 80-100 mg/J), en **calcium**, en magnésium, en potassium (concombre, banane), en fruits et légumes.
  - La distraction/détente : plaisanterie, visualisation....
  - Le bain en grande eau : passer au moins 30 minutes par jour dans la baignoire [45].
- Médication : De très nombreuses médications ont été proposées pour prévenir la survenue de la PE chez la femme enceinte à risque.
- **Aspirine** : diverses études contrôlées du traitement par l'aspirine ont montré une prévention remarquable de la PE et du RCIU [19,42]. Fait intéressant une méta-analyse portant sur 30563 femmes incluses dans les essais randomisés, publiée en juin 2000 dans la Cochrane review (Oxford Data base), indique une réduction significative de la mortalité périnatale (14%), de la pré-éclampsie (15%), de la prématurité de (8%). En effet, si le primum movens de la PE est l'ischémie placentaire, c'est le placenta qu'il faudrait cibler par une action anti-thrombotique et un équilibre de la balance prostacyclines et thromboxane ; l'aspirine in vitro inhibe la

synthèse de thromboxane avec respect de celle des prostacyclines. Néanmoins l'effet est optimal lorsque :

- Le traitement est débuté très précocement 13SA [41] et à bonne dose (<100mg/24h) [36].
- Les indications sont spécifiquement posées dans la majorité des études : antécédents de PE sévère précoce et RCIU d'origine vasculaire.

■ Mécanisme d'action de l'aspirine

- L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.
- L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A<sub>2</sub>.



**Figure 7** : mécanisme d'action de l'acide acétylsalicylique [41]

- Calcium [19,44] : Il a été reporté une baisse de l'excrétion urinaire du calcium au cours de la pré-éclampsie et ce plusieurs semaines avant le début de la maladie cliniquement apparente et une anomalie du métabolisme intracellulaire du calcium dans les plaquettes et les hématies au cours de la pré-éclampsie. La supplémentation calcique ne semble pas réduire l'incidence de la pré-éclampsie chez les femmes à faible risque : une étude randomisée réalisée par l'Institut National de la Santé aux USA portant sur 4589 nullipares en bonne santé recevant quotidiennement 2g de calcium ou de placebo entre 13 et 21 SA n'a pas révélé une baisse de l'incidence ou de la sévérité de la PE dans le groupe recevant le calcium élément. Toutefois des essais cliniques randomisés portant sur des parturientes considérées à haut risque de développer une PE ont suggéré un rôle préventif du calcium. Les autres thérapeutiques préventives (donneurs de NO, vitamines, lipide polyinsaturés) n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité [46].
- Intérêt des consultations prénatales [28] : Seul un suivi prénatal régulier permet de reconnaître à temps la toxémie gravidique avant l'apparition de ses complications redoutables et de suivre de façon optimale de telles femmes afin d'en réduire la morbidité. Les consultations prénatales constituent également de véritables séances d'éducation de la patiente et même de la famille sur les signes de gravité, les complications et le pronostic de l'HTAG, la nécessité d'un suivi régulier par un personnel bien formé.

#### **b) Prévention secondaire**

Par l'usage des produits pharmacologiques, elle vise la réduction de l'incidence de l'éclampsie chez les patientes ayant une pré-éclampsie sévère.

#### **c) Prévention tertiaire**

Elle trouve son intérêt dans la diminution du risque de survenu des convulsions subséquentes chez une femme chez qui le diagnostic d'éclampsie a déjà été établi, par l'usage d'agents pharmacologiques.

#### **❖ Traitement curatif [47]**

La prise en charge est à la fois médicale et obstétricale. Elle a toujours été multidisciplinaire, en collaboration entre l'obstétricien, l'anesthésiste-réanimateur et éventuellement le pédiatre.

La survenue d'une forme grave de la pré-éclampsie avérée ou présumée impose l'hospitalisation de la femme.

▪ **Buts**

- ☞ Le contrôle de l'HTA
- ☞ Éviter l'apparition de complications materno-fœtales.
- ☞ Prendre en charge les complications lorsqu'elles existent.
- ☞ L'extraction du fœtus

▪ **Objectifs**

Prévenir les thromboses (principalement artérielles) et la vasoconstriction. Contrôler et stabiliser la PA sans aggraver l'hypo volémie. Abaisser la TA à 135/85 mm Hg sans dépasser ce plancher. Maintien d'une bonne hémodynamique et contrôle des crises convulsives. Assurer le suivi post-partum

▪ **Moyens**

⇒ Mesures générales

Repos physique et psychique avec arrêt de travail, au lit et en décubitus latéral gauche ;

**Diététique** : un régime normo sodé, suffisamment calorique et enrichi en calcium est conseillé.

La mise en condition est un élément important surtout dans les formes sévères

- Une voie veineuse périphérique de bonne qualité.
- Une quantification horaire de la diurèse avec un matériel d'intubation toujours disponible.
- Une mesure de la TA toutes les 15 –30 min avec monitoring continu de la saturation en oxygène.
- Un électrocardioscope si nécessaire.
- Eventuellement la mesure de la pression veineuse centrale.

- Le monitoring du rythme cardiaque fœtal.
- Moyens médicamenteux :

Le seul traitement curatif efficace de la pré-éclampsie est l'évacuation utérine, mais le traitement antihypertenseur permet de gagner du temps pour améliorer le pronostic fœto-maternel. Ce traitement est indiqué d'emblée si l'HTA est sévère. En cas de pré-éclampsie sévère entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée, il est recommandé de poursuivre la grossesse jusqu'à 34 semaines d'aménorrhée, en l'absence de signes de gravité surajoutés maternels ou fœtaux, afin de réduire la morbidité néonatale, sans augmenter significativement la morbidité maternelle. Compte tenu de l'absence de bénéfice associé à la pratique d'une césarienne programmée, les experts suggèrent de ne pas réaliser de césarienne systématique en cas de pré-éclampsie sévère. Les experts suggèrent, en l'absence d'urgence vitale maternelle ou fœtale, de stabiliser l'état clinique maternel et d'initier le traitement par sulfate de magnésium avant la décision de naissance pour la neuroprotection ainsi qu'une maturation pulmonaire à base de deux injections de bétaméthasone de 12mg à 24 heures d'intervalle [48].

Il n'est pas recommandé de poursuivre la grossesse en cas de pré-éclampsie sévère au-delà de 34 semaines ; et au-delà de 37 semaines en cas de pré-éclampsie sans signe de sévérité à cause du risque de décompensation.

Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) en association avec la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) recommandent d'administrer en anténatal du sulfate de magnésium aux femmes avec une pré-éclampsie sévère avec au moins un signe clinique de gravité afin de réduire le risque de survenue d'une éclampsie et de réduire le risque de survenue d'un hématome rétro-placentaire. Le schéma thérapeutique initial préconisé comporte un bolus de 4g de sulfate de magnésium, suivi par une perfusion intraveineuse continue de 1 g/h [4].

Il n'est pas recommandé de réaliser un remplissage vasculaire systématique des femmes avec une pré-éclampsie sévère pour réduire la morbidité maternelle et/ou néonatale [48].

- Traitement antihypertenseur :

Il est recommandé d'administrer systématiquement un traitement antihypertenseur chez les patientes avec une pré-éclampsie sévère présentant une PAS  $\geq$  160 mmHg et/ou une PAD  $\geq$  110

mmHg au repos et persistant durant plus de 15 minutes, et de maintenir la pression artérielle en dessous de ces seuils, pour réduire la survenue de complications maternelles, fœtales et néonatales sévères. En cas de pré-éclampsie sévère avec au moins un signe de gravité clinique ou biologique, ou en cas d'HTA sévère persistant malgré un traitement antihypertenseur oral en mono ou bithérapie, il est recommandé d'administrer le traitement antihypertenseur par voie intraveineuse.

L'anti-hypertenseur de choix selon les recommandations du CNGOF 2020 est le labetalol, suivi de la nicardipine ou urapidil et de l'alphaméthylidopa. Lorsqu'un antihypertenseur intraveineux est indiqué, il est probablement recommandé d'utiliser le labétalol en première intention chez les femmes avec une pré-éclampsie sévère [4].

▪ Surveillance :

La surveillance materno-fœtale doit être étroite en raison des risques d'aggravation brutale et rapide de l'état maternel et des possibilités de souffrance fœtale.

- La surveillance maternelle :

□ Clinique quotidienne :

Elle est basée sur la pesée, répartition des œdèmes, état de conscience, ROT, fond d'œil, signes fonctionnels d'HTA, ou d'éclampsie imminente (troubles neurologiques et hépatiques), la diurèse, la pression artérielle (moniteur de pression pneumatique externe), oxygénation grâce au saturomètre dans la phase initiale si besoin.

□ Biologique :

Elle doit être quotidienne puis bi- ou trihebdomadaires lorsque la situation redevient stable. Elle consiste à :

- ✓ une numération formule sanguine
- ✓ protéinurie,
- ✓ bilan d'hémostase
- ✓ ionogramme sanguin et urinaire,
- ✓ -créatinémie, bilirubinémie et transaminases,
- ✓ LDH, haptoglobine



□ Hémodynamique :

Elle est systématique en tout état de cause lorsque le remplissage vasculaire dépasse 500cc ou lors de l'utilisation d'albumine 20% ou de Plasma Frais Congelé (PFC), du fait du risque d'Œdème Aigu du Poumon (OAP). Obligatoire dans certains cas comme une HTA sévère ne répondant pas ou mal au traitement habituel. En cas d'OAP ou d'oligurie résistante au remplissage vasculaire bien conduit.

- La surveillance fœtale

Elle est basée sur :

- Des mouvements actifs fœtaux.
  - RCF trois fois par jour ou plus si signes inquiétants.
  - Echographies avec biométrie tous les 10 jours,
  - Doppler ombilical et cérébral pluri hebdomadaires.
- Les critères d'interruption de la grossesse après traitement conservateur :

L'interruption peut être envisagée en cas de ré-aggravation de la maladie chez la mère ou chez le fœtus : l'extraction est indiquée en première intention et quel que soit l'âge gestationnel en présence de signes péjoratifs mettant en jeu le pronostic materno-fœtal.

- Signes maternels :
  - Éclampsie
  - HTA sévère non contrôlée
  - Céphalées ou troubles visuels persistants
  - Oligurie sévère malgré une réanimation bien conduite (<400cc/24h)
  - Transaminases > 2 fois la normale + barre épigastrique persistante
  - OAP
  - Hématome Rétro-Placentaire (HRP)
- Signes fœtaux :
  - RCF pathologique.
  - RCIU sévère
  - Oligoamnios sévère.
  - Diastole nulle ou inversée entre 30 et 34 SA

## **II.4- Etat des publications sur la question**

Au Canada en 2010, Bujold et *al.* Dans une méta-analyse intitulée "Prévention de la pré-éclampsie et du retard de croissance intra-utérin par l'aspirine en début de grossesse début de la grossesse" ; ont comparé la prescription d'aspirine débutée avant et après 16 semaines. Cette étude a retrouvé une réduction significative de l'incidence de la PE (RR 0,47) et du retard de croissance intra-utérin (RR 0,44), alors que l'aspirine administrée après 16 semaines ne l'était pas (PE : RR 0,81 ; RCIU : RR 0,98). L'aspirine à faible dose débutée à 16 semaines ou plus tôt a également été associée à une réduction de la pré-éclampsie sévère (RR 0,09), de l'hypertension gestationnelle (RR 0,62) et des naissances prématurées (RR 0,22) [13].

En Belgique en 2003, Subtil et *al.* démontraient dans leur essai que l'aspirine à faible dose (100mg) débutée entre 14 et 20SA ne réduisait pas l'incidence de la PE chez les nullipares [18]. Par contre en 2007, une méta-analyse incluant 37560 femmes publiée par la *Cochrane Collaboration* avait retrouvé une efficacité significative (RR 0,83 ; CI à 95 % de 0,77 à 0,89), des antiagrégants plaquettaires pour prévenir la pré-éclampsie **quel que soit le risque initial** [12].

En Afrique, nous n'avons pas retrouvé d'étude multicentrique évaluant l'efficacité de l'aspirine à faible dose dans la prévention de la pré-éclampsie. En République Démocratique du Congo en 2011, Bangambe et *al.* Ont réalisé une étude incluant 600 primigestes intitulée "Place de l'aspirine à faible dose et du calcium dans la prévention de la pré-éclampsie chez la primigeste de Kinshasa, République Démocratique du Congo". Cette étude retrouvait une réduction significative du risque de PE dans le groupe ayant reçu 100mg d'aspirine débutée entre 8 et 19SA. En effet, la fréquence de la pré-éclampsie dans cette population étudiée était de 12,5%. Dans le groupe sous aspirine junior®, la PE a été retrouvée chez 13 primigestes (6,6%), 10 primigestes (5%) dans le groupe à calcium, et 25 (12,5%) dans le groupe contrôle. Une différence significative a été notée entre les groupes sous aspirine ( $p=0,007$ ), de même que celui recevant du calcium ( $p=0,005$ ), avec le groupe contrôle. L'écart n'était cependant pas significatif entre les deux groupes sous traitement. ( $p=0,07$ ) [19].

## **CHAPITRE III : METHODOLOGIE**

### **III.1- Type d'étude**

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective

### **III.2- Lieux d'étude et justification du choix**

L'étude s'est déroulée à l'Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé (HGOPY). Il s'agit d'un hôpital de référence qui disposent d'un plateau technique ainsi qu'une ressource humaine nécessaire à un suivi prénatal de qualité et à la prise en charge optimale des complications obstétricales, en l'occurrence la pré-éclampsie.

#### **III.2.1- Description du site d'étude**

L'Hôpital Gynéco Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé est l'un des fruits de la coopération sino-camerounaise. Il est né du désir des gouvernements camerounais et chinois d'améliorer le système des soins en faveur de la femme, la mère et l'enfant au Cameroun. L'institution a été inaugurée le 28 mars 2002 par le Chef de l'Etat et le vice-ministre chinois de la santé publique. Les activités y ont débuté le 29 mars de la même année par des consultations gratuites.

##### **a.1) Services**

Il y existe une direction administrative et financière ainsi qu'une direction médicale qui coordonnent les services ci-après : Gynécologie/Obstétrique, Pédiatrie, Chirurgie pédiatrique, Anesthésie et Réanimation, Ophtalmologie, Oto-Rhino-Laryngologie, Urgences, Anatomopathologie, Radiologie et Imagerie médicale, Acupuncture et Physiothérapie.

##### **a.2) Service de Gynécologie/ Obstétrique**

Ce service comporte trois parties : la maternité, les salles d'hospitalisation et les bureaux de consultations externes. Dès l'entrée du service, les infrastructures de la maternité sont : une salle d'admission où les observations médicales sont prises avant d'entrer en salle de travail, un magasin, une salle de bain, deux bureaux de spécialistes, un bureau de sages-femmes, deux salles de post partum de six lits chacune, un bureau des majors et de la secrétaire du service, une salle de travail de quatre lits ayant deux douches, une salle d'accouchement commune, une salle d'accouchement spéciale avec douche interne ainsi qu'une salle d'eau et une salle de convivialité. En ce qui concerne la partie du service réservée aux hospitalisations, les structures sont : sept salles

d'hospitalisation de 32 lits, une salle d'archives, une salle d'infirmiers, une salle de consultation spéciale avec son secrétariat, une salle de soins, un magasin et quatre bureaux de médecins. Les activités de consultation externes sont supervisées par un major qui coordonne une équipe d'infirmiers et comporte des bureaux et des boxes de consultation externes de gynécologie et obstétrique.

Le personnel de la maternité est constitué de 46 personnes, dont onze Gynécologues-Obstétriciens, aux rangs desquels deux professeurs titulaires de Gynécologie-Obstétrique ; quatre infirmiers Diplômés D'état (IDE) ; un infirmier diplômé d'Etat Accoucheur (IDEA), 14 Infirmiers Brevetés Accoucheurs, une secrétaire, deux archivistes, quatre agents de surface et cinq brancardiers. Le taux de fréquentation de cette structure hospitalière était de 327 932 consultations (hors urgences) avec 102 446 en gynécologie et obstétrique entre 2008 à 2012. Les statistiques de l'année 2019 font état de 2799 naissances (contre 2721 en 2012) dont 913 par césarienne et 2252 par voie basse.

### **III.3- Durée et période d'étude**

Nous avons collecté les données à partir des dossiers des patientes sur une période de six ans allant de 1<sup>er</sup> Janvier 2018 au 31 Décembre 2023. Le recrutement des participantes a été fait en 04 semaines allant du 15 juillet au 12 août 2014.

### **III.4- Population d'étude**

- **Population source** : toutes les femmes enceintes suivies en consultation prénatale à l'HGOPY
- **Critères d'inclusions** : ont été incluses
  - Toutes les nullipares ayant fait leurs consultations prénatales et ayant accouché à HGOPY ;
- **Critères d'exclusions** : ont été exclues
  - Toute nullipare avec antécédents de :
    - Maladie hypertensive, gravidique ou non ;
    - Pathologies endocriniennes (diabète, dysthyroïdie...) ou d'une connectivité.

➤ **Echantillonnage**

Nous avons procédé à un échantillonnage consécutif et exhaustif de toutes les patientes répondant aux critères d'inclusion durant la période d'étude. La taille minimale de l'échantillon a été calculée en utilisant la formule proposée par Schulz et Grimes en 2005 ci-dessous [49].

$$n = \frac{10.51[(R+1)-P_2(R^2+1)]}{P_2(1-R)^2}$$

n = taille minimale de l'échantillon pour chaque groupe

P1 = taux d'évènements dans le groupe 1 ;

P2 = taux d'évènements dans le groupe 2 ;

R = ratio du risque (P1/P2)

**Application numérique :**

Nous avons choisi comme critère de jugement l'incidence de la pré-éclampsie dans les deux populations d'étude. Bangamne et *al.* en 2011 ont retrouvé la PE chez 6,6% de primigestes mises sous aspirine et 12,5% dans le groupe contrôle [19].

P1=0,125

P2=0,066

R=1,89

Ainsi **n = 57 cas au minimum pour chaque groupe.**

### **III.5- Variables étudiées**

Plusieurs paramètres ont été étudiés :

- Concernant les caractéristiques sociodémographiques des patientes nous avons étudié : l'âge, la profession, statut matrimonial, le niveau d'étude et la région d'origine.
- Concernant l'incidence de la pré-éclampsie, nous nous sommes basés sur la pression artérielle, la survenue d'une protéinurie significative après 20SA ;
- Ont été également recherchés, les signes en rapport avec les complications de la pré-éclampsie notamment le retard de croissance intra-utérin (RCIU), la mort fœtale in utero (MFIU), la prématurité, l'œdème aigu du poumon...

- Les effets secondaires de l'aspirine : ulcère gastrique, hémorragie digestive, hémorragie du post-partum, l'épistaxis, l'allergie à l'aspirine (urticaire, œdème, crise d'asthme...).

### **III.6- Procédure**

#### **III.6.1- Modalités administratives**

Les préliminaires de l'étude ont consisté en la rédaction du protocole de recherche et sa validation par les directeurs du mémoire, les demandes d'autorisation de mener l'étude à l'Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé, ainsi que la demande de clairance éthique au Comité Institutionnel d'Ethique et de la Recherche (CIER) de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé.

#### **III.6.2- Collecte des données**

Les données ont été collectées dans les dossiers des patientes incluses, se trouvant dans le service des archives de l'hôpital sélectionné. Nous avons collecté les informations à l'aide d'une fiche d'enquête préconçue et testée. Les pressions artérielles supérieures ou égales à 140mmHg (systolique) et 90mmHg (diastolique) étaient considérées comme élevées. La protéinurie évaluée par la méthode semi-quantitative à l'aide de bandelettes réactives supérieure ou égale à 2+ ou quantitative supérieure à 300mg/24h était considérée comme significative. Une fois la collecte des données terminée, nous les avons introduites dans les logiciels requis et procéderons à l'analyse, puis procéder à la rédaction du mémoire proprement dit dans lequel nous avons interpréter et discuter les résultats obtenus.

#### **III.6.3- Ressources utilisées**

- Ressources humaines : enquêteur principal, directeur du mémoire, co-directeurs, statisticien.
- Ressources matérielles : fiche de collecte, ordinateur portable.

#### **III.6.4- Analyse statistique**

Les informations ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire ; les données analysées à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 26.0. Les logiciels d'application Microsoft Excel et Word ont servi au traitement des données. Les variables catégorielles quant à elles ont été décrites sous forme de pourcentages, proportions, et/ou fréquences.

Pour comparer les différentes observations, nous avons utilisé le Risque Relatif (RR) et lorsqu'il était inférieur à 1 (un) il était considéré comme protecteur. Pour les analyses statistiques, nous avons utilisé un seuil d'erreur  $\alpha$  de 5%. Les valeurs moyennes ont été exprimées avec leur intervalle de confiance à 95%. Les valeurs de la probabilité  $P < 0,05$  ont été considérées comme statistiquement significatives.

### **III.6.7- Considérations éthiques**

Nous avons effectué notre étude dans le respect strict des principes fondamentaux de la recherche médicale :

- Le principe de l'intérêt et du bénéfice de la recherche ;
- Le principe de l'innocuité de la recherche ;
- Le respect de l'intimité des participants ;
- La confidentialité ;
- La justice c'est-à-dire que le sujet est libre de participer ou non à l'étude et ne saurait subir un quelconque préjudice en cas de refus.

De ce fait, le protocole a été soumis au comité de thèse de la Faculté de Médecine pour la vérification de la conformité et de l'éthique médicale. Nous avons obtenu la claiance éthique du comité national d'éthique ; et sur le terrain, celle du comité d'éthique de l'hôpital Gynéco Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé. Les informations collectées au cours de notre étude n'ont été utilisées que dans un but scientifique.

### **III.6.6- Dissémination des résultats**

La soutenance publique de notre mémoire à la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales nous permettra de faire connaître nos résultats, qui feront par la suite, l'objet d'une publication scientifique.

### **III.6.8- Financement**

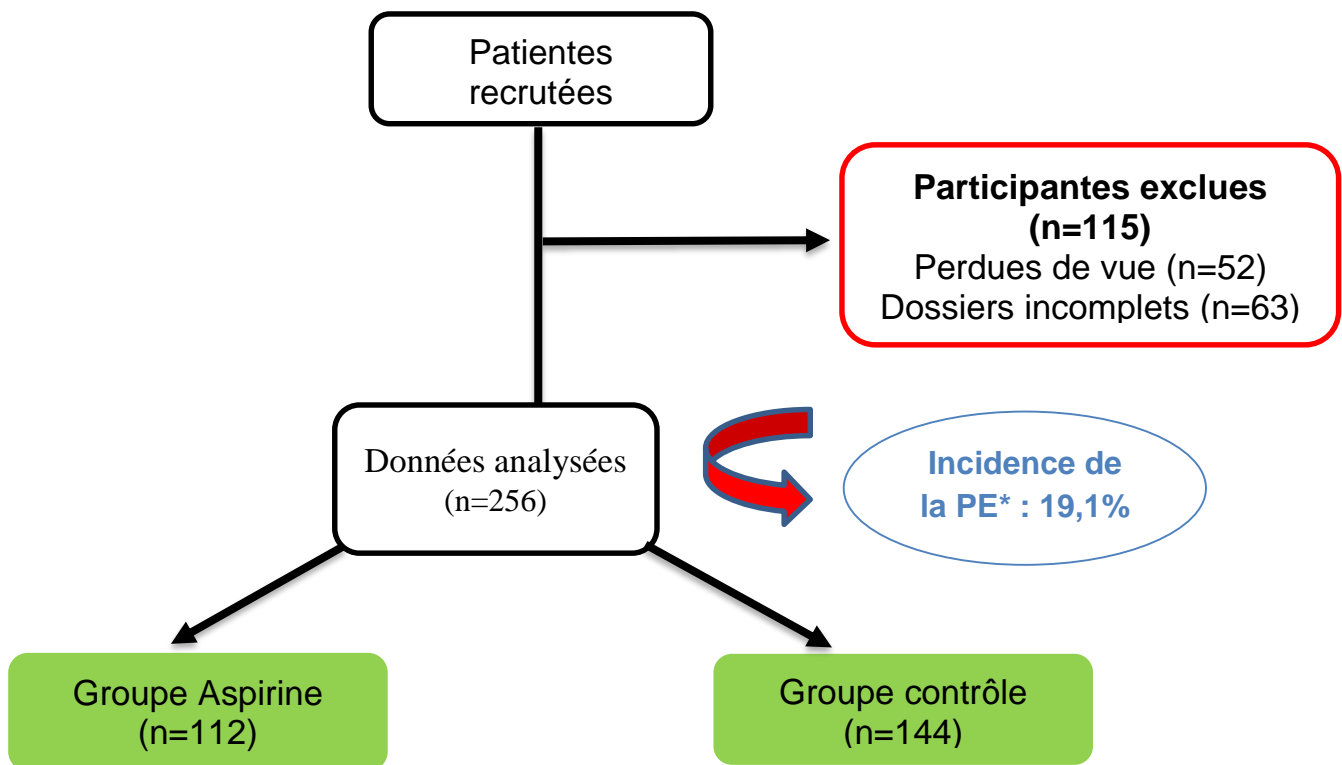
Les ressources financières utilisées pour la réalisation de cette étude proviennent de nos fonds propres.



## **CHAPITRE IV : RESULTATS**

## Déroulement du recrutement

Durant la période d'étude, nous avons colligé les dossiers de 371 nullipares suivies en consultation prénatale à l'Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé et remplissant les critères d'éligibilité, soit 172 sous aspirine et 199 dans le groupe contrôle. Cent quinze (115) d'entre elles ont été exclues pour diverses raisons notamment : les dossiers incomplets (n=63) ; les perdues de vue (n=52). Nous avons finalement retenu 256 patientes pour l'analyse de données 112 sous aspirine et 144 dans le groupe contrôle (figure 7).

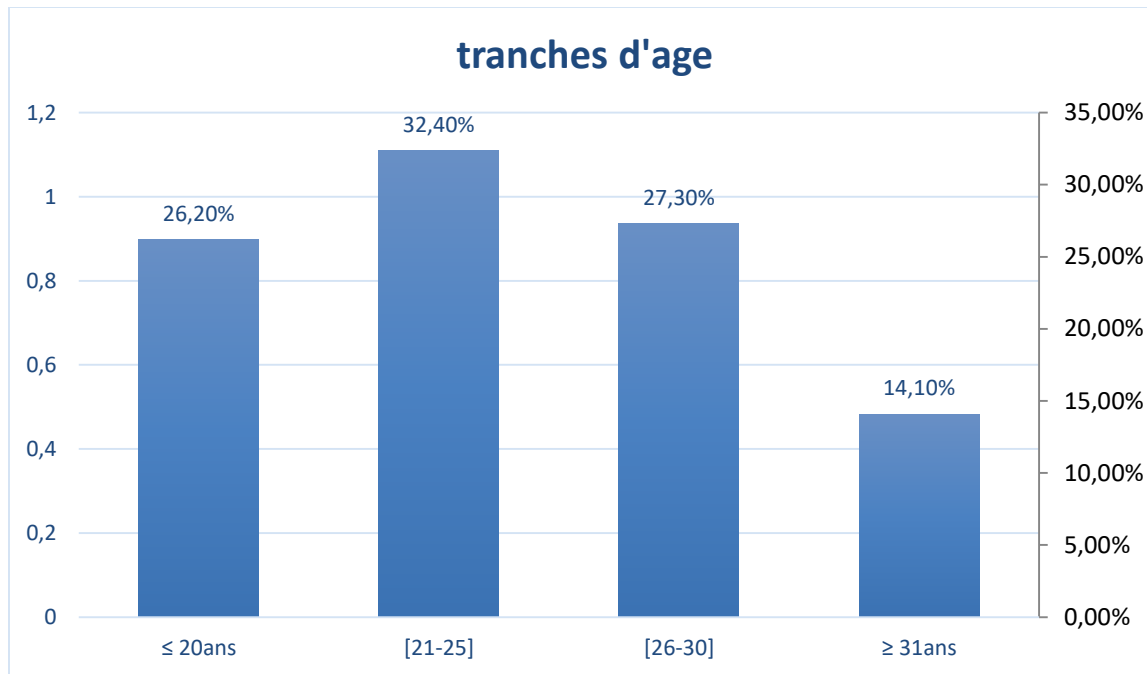


**Figure 7:** déroulement du recrutement

\*PE : Pré-éclampsie

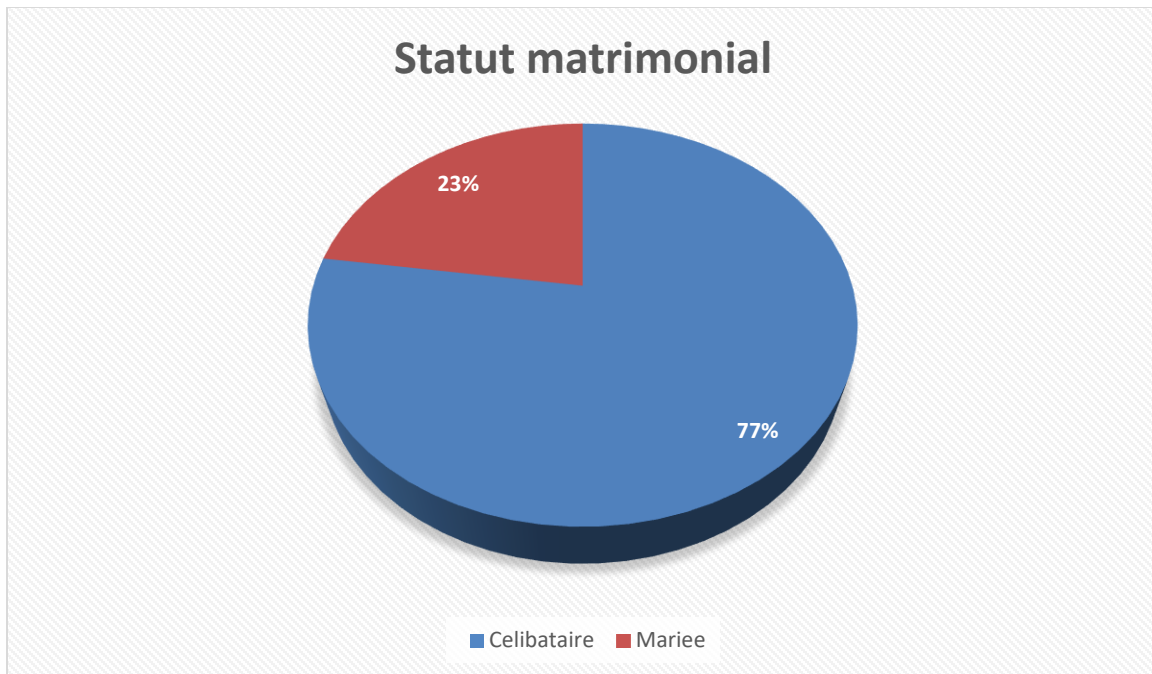
### IV.1- Profil sociodémographique de la population d'étude

Les figures 8-11 donnent la distribution de notre population d'étude selon l'âge, le statut matrimonial, la profession et la région d'origine.

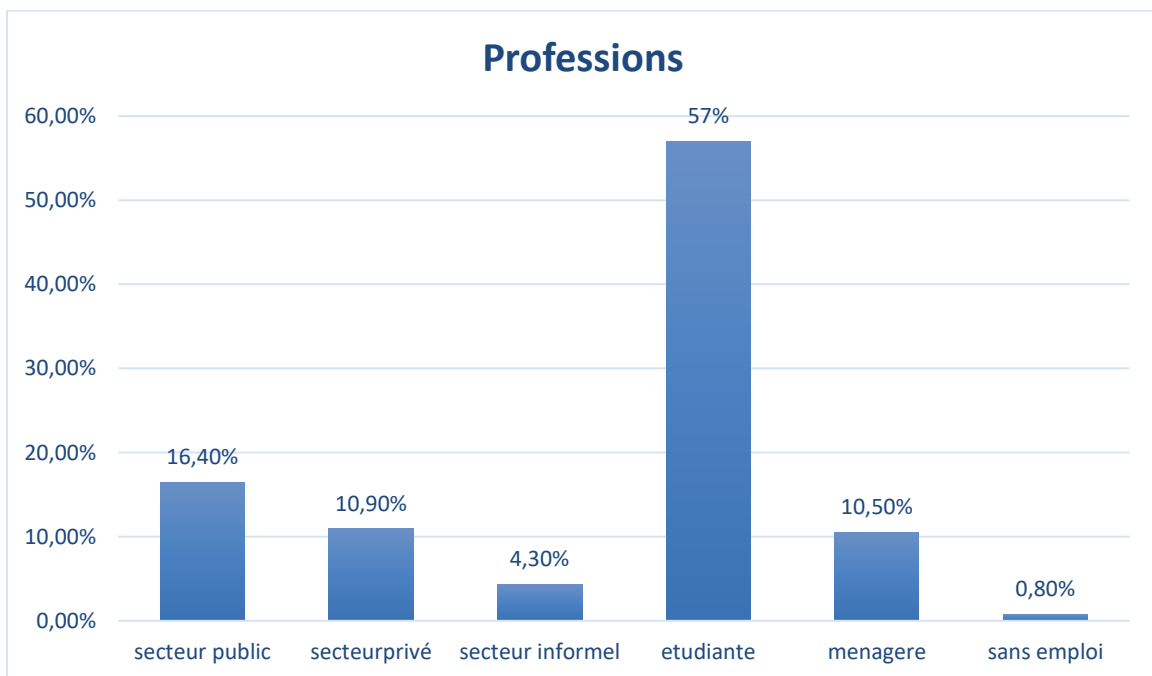


**Figure 8:** distribution des participantes selon l'âge

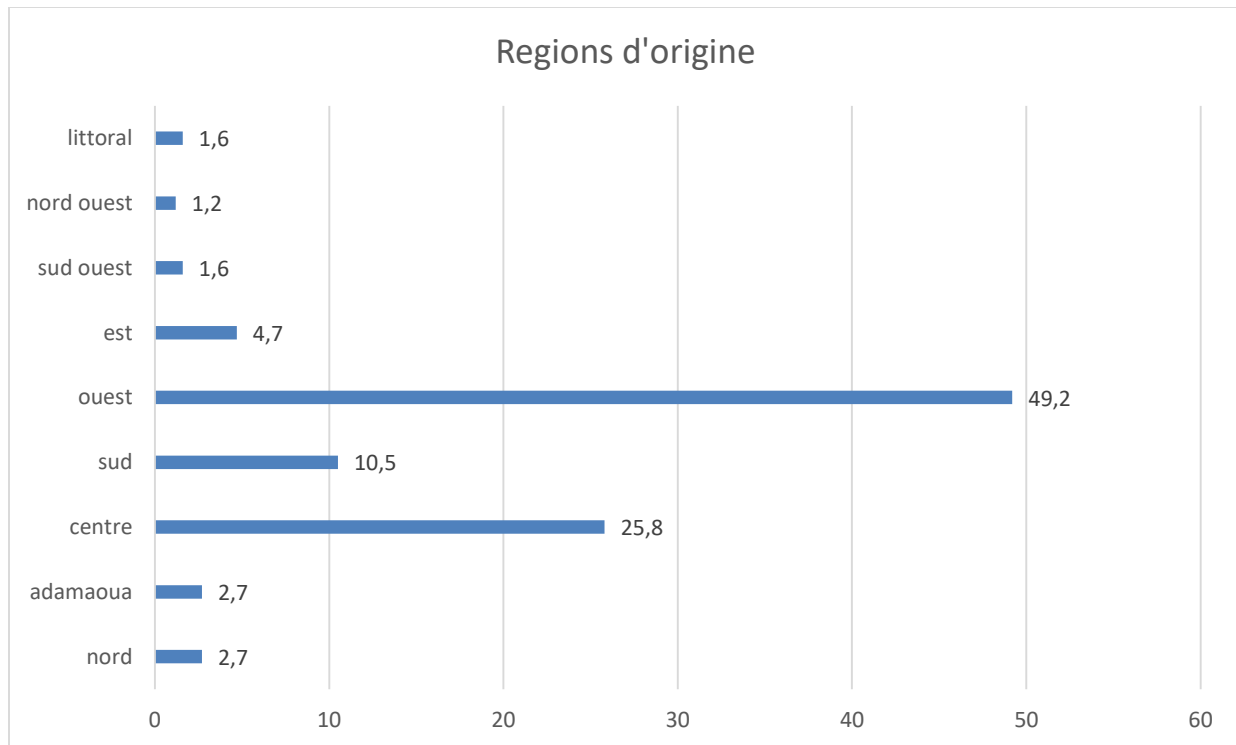
L'analyse des caractéristiques sociodémographiques de notre population d'étude montre que la tranche d'âge la plus représentée était celle de 21 à 25 ans ; avec une moyenne de 24+/-4 ans (figure 8). Le groupe le plus à risque de pré-éclampsie était celui des patientes de 20 ans et moins soit 34,7%. Soixante-dix-sept pour cent étaient célibataires contre 23% de patientes mariées (figure 9). La majorité des participantes étaient des étudiantes, soit 57% (figure 10) ; originaires de la région de l'Ouest soit 49% (figure 11).



**Figure 9:** distribution des participantes selon le statut matrimonial



**Figure 10:** distribution des participantes selon la profession



**Figure 11:** distribution des participantes selon l'origine géographique

#### IV.2- Incidence de la pré-éclampsie chez les nullipares

Le tableau I montre que l'administration quotidienne de 100mg d'Aspirine chez les nullipares permettait de réduire pratiquement de moitié l'incidence de la pré-éclampsie (exposé : 12,5% ; non exposé : 24,3% ; RR : 0,60 ;  $p=0,012$ ). Pris individuellement, l'aspirine ne prévenait pas la survenue des formes sévères de pré-éclampsie (aspirine : 4,5% ; contrôle : 4,9% ;  $p=0,563$ ) ; contrairement aux formes non sévères dont l'incidence était significativement réduite (exposé : 8,0% ; non exposé : 19,4% ; RR : 0,61 ;  $p=0,024$ ).

**Tableau I: répartition de la population d'étude selon la survenue ou non de la pré-éclampsie**

Variables	Groupe		Total (N=256)	RR (IC à 95%)	Valeur <i>p</i>
	Exposé (N=112) n (%)	Non exposé (N=144) n (%)			
Pré-éclampsie non sévère	9 (8,0)	28 (19,4)	37 (14,5)	0,61 (0,36-0,99)	<b>0,024</b>
Pré-éclampsie sévère	5 (4,5)	7 (4,9)	12 (4,7)	0,95 (0,48-1,88)	0,563
Total (Pré-éclampsie)	14 (12,5)	35 (24,3)	49 (19,1)	0,60 (0,38-0,93)	<b>0,012</b>

L'administration de l'aspirine à faible dose débutée avant 12SA permettait une réduction significative du risque de PE sévère comparé au groupe dans lequel cette prophylaxie avait été débutée après 12SA (avant 12SA : 0,0% ; après 12SA : 9,8% ; RR : 2,32 ;  $p=0,018$ ) (tableau II).

**Tableau II: association entre la prise d'aspirine avant et après 12SA et la survenue des pathologies hypertensives en grossesse**

Variables	Groupe		Total (N=112)	RR (IC à 95%)	Valeur <i>p</i>
	Avant 12S n (%)	Après 12S n (%)			
HTA gestationnelle	5(12,5)	4(8,5)	9(10,2)	1,41(0,61-3,30)	0,413
Pré-éclampsie sévère	0(0)	5(9,8)	5(4,5)	2,32(1,87-2,8)	0,018
Pré-éclampsie non sévère	9(14,8)	7(13,7)	16(14,3)	0,34(0,03-3,36)	0,548

### IV.3- Complications maternelles et fœtales de la pré-éclampsie

La prise d'aspirine par les nullipares permettait de réduire significativement le risque de petit poids de naissance (exposé : 0% ; non exposé : 29% ;  $p=0,001$ ). Les autres complications

fœtales retrouvées étaient la prématurité (8,1%) ; la mort fœtale in utero (1,6%) sans différence significative entre les deux groupes étudiés (tableau III).

**Tableau III:** distribution selon la survenue des complications fœtales de la pré-éclampsie

Variables	Groupe		Total (N=256)	RR (IC à 95%)	Valeur <i>p</i>
	Exposé (N=112) n (%)	Non exposé (N=144) n (%)			
Prématurité	5 (4,9)	15 (10,4)	20 (8,1)	0,59 (0,27-1,26)	0,091
MFIU*	0	4 (2,8)	4 (1,6)	1,82 (1,62-2,03)	0,095
Petit poids de naissance	0	42 (29,2)	42 (16,4)	2,09 (1,82-2,42)	<b>0,001</b>

\*MFIU : Mort fœtale in-utero

L'analyse des complications maternelles retrouve deux cas (1,4%) d'œdème aigu du poumon ; 14,3% de césarienne dans le groupe exposé contre 23,6% dans le groupe non exposé ; mais cette différence était non significative (tableau IV).

**Tableau IV:** distribution selon la survenue des complications maternelles de la pré-éclampsie

Variables	Groupe		Total (N=256)	RR (IC à 95%)	Valeur <i>p</i>
	Exposé (N=112) n (%)	Non exposé (N=144) n (%)			
Œdème aigu du poumon	0	2 (1,4)	2 (0,8)	1,81 (1,62-2,02)	0,310
Césarienne	16 (14,3)	34 (23,6)	50 (19,5)	1,46 (0,95-2,24)	0,043

#### **IV.4- Effets secondaires pouvant être liés à l'utilisation d'aspirine**

Aucun effet secondaire pouvant être relié à l'utilisation de l'aspirine n'a été retrouvé. Nous avons notamment recherché l'ulcère gastrique, l'hémorragie digestive, l'épistaxis, les allergies à l'aspirine (urticaire, œdème, crise d'asthme...).



## **CHAPITRE V : DISCUSSION**

La présente étude visait à évaluer l'efficacité de l'aspirine dans la prévention de la pré-éclampsie (PE) chez les nullipares au Cameroun, avec un focus particulier sur la comparaison des effets en fonction de la supplémentation avant et après 12 semaines d'aménorrhée (SA). Les résultats de cette étude sont comparés à ceux d'autres enquêtes réalisées ailleurs, où l'aspirine a été utilisé comme intervention prophylactique.

### **1- Limites de l'étude**

Dans notre étude nous avons noté comme limites :

- La difficulté de s'assurer de la bonne observance au traitement dans le groupe des patientes sous aspirine au vu du caractère rétrospectif de notre collecte des données.
- La majorité des gestantes étaient soit sans emploi rémunéré (élèves/étudiants), soit travailleuses du secteur informel, avec des situations économiques précaires. Cet état de fait créant un stress permanent, condition à risque de maladies hypertensives rend difficile l'étude exclusive de la nulliparité comme facteur de risque

Malgré ces limites, nos résultats peuvent être comparés à ceux de la littérature.

### **2- Profil sociodémographique**

L'âge des gestantes dans le présent travail était compris entre 15 et 37 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 21 à 25 ans ; avec une moyenne de 24+/-4 ans. Soixante-dix-sept pour cent étaient célibataires contre 23% de patientes mariées. La majorité des participantes étaient des étudiantes, soit 57% ; originaires de la région de l'Ouest soit 49%. Il en ressort également que la tranche d'âge 15 à 25 ans a été la plus affectée par la PE, avec un taux de 66,6%. La PE affecte les nullipares d'autant plus qu'elles sont plus jeunes ; la fréquence de cette affection était également maximale entre 15 à 24 ans selon Bah [8] en Guinée. Ces résultats pourraient traduire l'activité génitale et reproductrice intense chez la femme africaine pendant cette période de la vie. Le besoin de maternité est un gage de consolidation du mariage dans la plupart de nos sociétés. L'âge relativement jeune des gestantes que nous décrivons est en accord avec Noukunwoui et son groupe [50], qui ont rencontré la PE surtout chez les gestantes âgées de 15 à 29 ans.

### **3- Comorbidités maternelles**

Dans notre étude, le taux global de PE était de 19,1 %, avec une réduction significative de ce taux dans le groupe traité (exposé : 12,5% ; non exposé : 24,3% ; RR : 0,60 ;  $p=0,012$ ). Bangambe et al à Kinshasa en 2011 ont mené une étude dont le but était d'évaluer les effets de l'aspirine et du calcium dans la prévention de la pré-éclampsie chez les primigestes. L'incidence globale de la PE était de 8% ; dont 6,5% dans le groupe sous aspirine, 5% dans le groupe sous calcium, et 12,5% dans le groupe contrôle [19]. Bien que la réduction du risque de PE soit significative au même titre que celle obtenue dans notre série, nous notons néanmoins que l'incidence de cette affection est globalement de loin plus faible dans leur étude comparée à la nôtre (8% contre 19,1%). Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que notre population d'étude était majoritairement constituée d'étudiantes (57%), chez qui le haut niveau de stress constitue un risque particulier de maladie hypertensive. De plus, dans leur étude, le diagnostic était posé uniquement à la bandelette urinaire avec ses limites bien connues ; tandis que chez nous, la protéinurie de 24h qui est plus sensible était recherchée chez les patientes suivies en CPN et présentant des chiffres tensionnels élevés ; ce qui justifierait un taux de détection plus élevé. Bello et al en 2019 ont mené une étude au Nigeria pour évaluer l'effet de l'aspirine chez les femmes à risque de pré éclampsie. Le taux de pré éclampsie était de 17,8 % dans le groupe sous aspirine, comparé à 29,4 % dans le groupe contrôle, soit une réduction significative de l'incidence de cette pathologie [51]. Cette baisse de 11,6 % est en droite ligne avec les résultats obtenus dans notre étude. Wright et al en 2017 ont conduit la même étude au Royaume-Uni et ont observé un taux de pré éclampsie de 13,6 % dans le groupe sous aspirine, contre 25,9 % dans le groupe contrôle [52]. Ces résultats, très similaire à ceux observés au Cameroun, souligne la robustesse de l'aspirine comme intervention préventive efficace.

Dans notre étude, les femmes ayant reçu de l'aspirine avant 12 semaines d'aménorrhée (SA) ont montré une réduction nette des risques de pré éclampsie sévère (0% contre 9,8% après 12 SA ;  $p=0,018$ ). Cependant, les résultats de notre étude ont montré que la supplémentation en aspirine avant ou après 12SA n'affecte pas significativement le taux global de PE ( $p = 0,548$ ). Ces résultats mettent néanmoins en lumière l'importance de débiter l'administration de l'aspirine tôt en grossesse pour maximiser ses bénéfices prophylactiques ; en accord avec ceux de nombreuses études dans le monde. En 2020 Malinga et al. ont mené une étude en Afrique du Sud sur l'effet de l'aspirine administrée avant et après 16SA chez les femmes à risque de pré éclampsie [53]. Ils ont constaté une réduction de l'incidence de la PE dans le groupe ayant reçu l'aspirine avant 16 SA

(10,2 %) par rapport à celles l'ayant reçue après 16 SA (16,8 %). De plus, la pré-éclampsie sévère était significativement moins fréquente dans le premier groupe (4,9 % contre 9,6 %). En France, Charpentier et al. ont exploré l'influence du timing de l'aspirine sur la pré-éclampsie et ses formes sévères [54]. Leur étude a révélé que l'administration de l'aspirine avant 14 SA réduisait le risque de PE soit 5,5 % contre 10,1 % pour celles l'ayant reçue après 14 SA. De plus, le risque de pré-éclampsie sévère était également réduit (2,7 % contre 7,8 %). Les résultats de ces études, bien que conduites dans des contextes géographiques et démographiques variés, s'accordent sur l'importance d'une administration précoce de l'aspirine pour maximiser son efficacité. Dans notre étude au Cameroun, la pré-éclampsie sévère était moins fréquente chez les femmes ayant commencé l'aspirine avant 12 SA, confirmant l'importance de ce timing.

#### **4- Comorbidités fœtales**

La prématurité et le retard de croissance intra-utérin (RCIU) sont des complications graves de la grossesse, responsables d'une morbi-mortalité fœtale et néonatale considérable. L'aspirine à faible dose est recommandée dans de nombreux pays pour prévenir ces complications chez les femmes à haut risque, mais son efficacité peut varier selon les contextes géographiques et sociodémographiques. Dans notre étude le traitement par aspirine à faible dose a montré une diminution des taux de petit poids de naissance (0 % contre 29,2 % ;  $p=0,001$ ) et de prématurité ( $p=0,009$  en cas de prise débutée avant 12SA). Ces résultats suggèrent un effet protecteur de l'aspirine dans cette population. Nos résultats concordent avec ceux obtenus en 2021 au Nigéria par Adeyinka et al. qui ont obtenus des taux de prématurité et de RCIU diminués respectivement de 6,6 %, et de 6,3 % en cas d'administration d'aspirine [55]. En 2017 L'ASPRE trial, une étude multicentrique menée au Royaume-Uni avait montré un taux de prématurité également significativement réduit sous aspirine (5,9 % contre 11,3 %), ainsi que le RCIU [56].

#### **5- Effets secondaires de l'aspirine**

Aucun effet secondaire pouvant être relié à l'utilisation de l'aspirine n'a été retrouvé dans notre série. Ceci pourrait se justifier par le faible dosage de cette molécule dans la prévention de la pré-éclampsie soit 100mg/jr ; possédant un effet antiagrégant plaquettaire et non anti-inflammatoire.

## CONCLUSION

Au terme de cette étude, nous pouvons conclure en ces termes :

- Le groupe le plus à risque de pré-éclampsie était celui des patientes de 20 ans et moins soit 34,7%. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 21 à 25 ans ; et la moyenne d'âge de 24+/-4 ans.
- L'aspirine à faible dose permet de réduire le risque de pré-éclampsie chez les nullipares. Cette prophylaxie est davantage efficace lorsqu'elle est débutée avant 12 semaines d'aménorrhée.
- L'aspirine à faible dose permet de réduire l'incidence des petits poids de naissance ;
- Aucun effet secondaire n'a été retrouvé, soulignant l'innocuité de cette molécule aux doses recommandées.

## **RECOMMANDATIONS**

Afin de réduire la prévalence de la pré-éclampsie et ses complications chez les nullipares, nous formulons humblement les recommandations suivantes :

➤ **Aux praticiens hospitaliers :**

- Prescrire systématiquement l'aspirine à faible dose chez toutes les nullipares
- Initier cette prophylaxie très tôt en grossesse, notamment avant 12 semaines d'aménorrhée.

➤ **Aux chercheurs :**

- Conduire des études prospectives afin de réduire les biais pouvant être liés à une mauvaise observance au traitement.



## **REFERENCES**

1. Organisation Mondiale de la Santé. Recommandations de l'OMS pour la prévention et le traitement de la prééclampsie et de l'éclampsie [Internet]. OMS. 2011.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. 2014;323.
3. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet (London, England). 2006; 367(9516):1066–74.
4. Bonnet M-P, Keita-Meyer H, Arthuis C, Barjat T, Berveiller P, Burey J, et al. Prise en charge de la patiente avec une pré-éclampsie sévère : Recommandations Formalisées d'Experts. CGNOF. 2020. p7.
5. Leeners B, Rath W, Kuse S, Lee CJ. New aspects of a classical risk factor for hypertensive disorders in pregnancy. Clinic Sci.2006; 111:81-86.
6. Leke R, Doh A, Minkande Z, Mboudou E, Beyiha G, Messi J. Evalauation de la prise en charge de la prééclampsie sévère en réanimation : cas de l'Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé. Thèse de doctorat en médecine 2009. p8-54.
7. Essome H, Mve Koh V, Foumane P, Ekono M, Boten M, Tocki T. Prééclampsie à l'Hôpital Laquintinie de Douala : enquête de prévalence et de morbidité de 2010 à 2015. Health Sci Dis. 2019 ;5. p1-5.
8. Bah A, Diallo MH, Diallo A, Keita N, Diallo MS. Hypertension artérielle et grossesse Aspects épidémiologiques et facteurs de risques. Médecine d'Afrique Noire. 2000; 47: 422-425.
9. Toure I, Brah F, Prual A. Hypertension artérielle et grossesse au Niger, étude cas/témoins : à propos de 70 cas. Medecine d'Afrique Noire. 1997;4:44-48.
10. Faye A, Picau A, Ogowet-Igumu N, Nlome N, Nicolas P. L'éclampsie au Centre hospitalier de Libreville 53 cas pour 41 285 accouchements de 1985 à 1989. Rev Fr Gynécol Obstét. 1991;86:503-10.
11. WHO international collaborative study of hypertensive disorders of pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol . 1988;58:80–3.
12. Lisa M, Lelia D, David J, Lesley A. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database of Systematic Reviews. Lancet. 2007. p1-8.
13. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010;116(2 Pt 1):402–14.
14. Sr S, Ns B, Tm O, Chevalier AP. Question clinique. 2007;6:2006–8.
15. Clouqueur E, Subtil D, Robin G, Tsatsaris V. Que reste-t-il des indications de l'aspirine en cours de grossesse ?. CNGOF. 2010. p1-23.

16. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Gaucherand P, Doret-Dion M, Tsatsaris V. Aspirine et prééclampsie. *Presse Med.* 2019; 48(1):34–45.
17. Rotchell YE, Cruickshank JK, Phillips Gay M, Griffiths J, Stewart A, Farrell B, et al. Barbados Low Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): a randomised trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(3):286–92.
18. Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G, et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère–Enfant study (Part 1). *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2003; 110(5):475–84.
19. Bangambe BJ, Mbanzulu P, Kitenge K, Lokomba V. Place de l'aspirine à faible dose et du calcium dans la prévention de la pré-éclampsie chez la primigeste de Kinshasa, République Démocratique du Congo. *Ann Afr Med.* 2011;5(1):936-40
20. Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* (London, England). 2010;376(9741):631–44.
21. Pottecher T, Launoy A. Réanimation des formes graves de pré-éclampsie. *SFAR : Conférence d'experts.* 2000;255.
22. Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, Lucot JP, Subtil D, Puech F. Le HELLP syndrome: Diagnostic et prise en charge thérapeutique. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006;34(2):94–100.
23. Parité - gestation : nullipare primipare multipare nulligeste primigeste multigeste [Internet]. disponible sur : [https://www.alybbara.com/livre\\_gyn\\_obs/termes/multipare\\_primipare.html](https://www.alybbara.com/livre_gyn_obs/termes/multipare_primipare.html)
24. Sépou A, Yanza MC, Nguembi E, Dotte GR, Nali MN. Analyse des évacuations sanitaires en gynécologie-obstétrique à Bangui, Centrafrique. *Cah d'études Rech Francoph / Santé.* 2001; 10(6):399–405.
25. EM consulte. Retard de croissance intra-utérin [Internet]. disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1249262>.
26. Antonin Mercuzot. Analyse des cas de mort foetale in utéro au CHU d'Amiens entre 2011 et 2014 : proposition d'un bilan étiologique pertinent. *Gynécologie et obstétrique.* 2015. dumas-01280420.
27. Chapelle F. 29. Préventions. Risques psychosociaux Qual Vie au Trav. 2018; 223–31.
28. Définition incidence [Internet]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire>.
29. Roberts J. pré-éclampsie : entre connaissance et incertitudes. *Flammarion médecine - sciences — actualités néphrologiques.* 2002. 16p.
30. Foumane P, Dohbit JS, Meka ENU, Nkada M-N, Minkande JZ, Mboudou ET. Etiologies de la mortalité maternelle à l'Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé: une série de 58 décès. *Heal Sci Dis.* 2015; 16(3).

31. Challier JC, Uzan S. The human placenta and its pathologies: Focus on oxygen. *Medecine/Sciences*. 2003;19(11):1111–20.
32. Gouanfo I. facteurs prédictifs de la pré-éclampsie : etude cas-temoins dans deux hopitaux de yaounde [Thèse]. Yaoundé : Faculté de Médecine et de Sciences Biomédicales ; 2022. 107p.
33. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2015; 370(1663). p6-8.
34. Miller RK, Mattison D, Mattison D, Plowchalk D, Plowchalk D. Biological Monitoring of the Human Placenta. *Biol Monit Toxic Met*. 1988;567–602.
35. Elawad T, Scott G, Bone JN, Elwell H, Lopez CE, Filippi V, et al. Risk factors for pre-eclampsia in clinical practice guidelines: Comparison with the evidence. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2022 ; p2-5.
36. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(2 Pt 1):642–8.
37. Torgersen CKL, Curran CA. A systematic approach to the physiologic adaptations of pregnancy. *Crit Care Nurs Q*. 2006;29(1):2–19.
38. Beevers G, Lip GYH, O'brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ Br Med J*. 2001; 322(7291):912-6.
39. Challier JC, Uzan S. Le placenta humain et ses pathologies : l'oxygène en question. *médecine/sciences*. 2003; 19(11):1111–20.
40. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Physiopathologie de la pré-éclampsie. *Presse Med*. 2016;45(7-8):631–637.
41. Masoura S, Kalogiannidis I. Hypertension in Pregnancy: Clinical Manifestations and Treatment. *Curr Hypertens Rev*. 2012; 8(2):121–6.
42. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ*. 2001; 322(7282):329–33.
43. Beaufils M. Wechsler B, Janse-Marec J, Péchère J. Hypertension Artérielle : Pathologies Maternelles et Grossesse. 1ère ed. Paris: Med McGraw-Hill; 1988. p. 103-21.
44. Wheeler T, Elcock CL, Anthony FW. Angiogenesis and the placental environment. *Placenta*. 1995;16(3):289–96.
45. Genest DS, Falcao S, Gutkowska J, Lavoie JL. Impact of exercise training on preeclampsia: potential preventive mechanisms. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2012; 60(5):1104–9.
46. Mboudou E, Foumane P, Priso E, Dohbit J, Minkande JZ, Nkengafac W, et al. Hypertension au cours de la grossesse: Aspects cliniques et épidémiologiques a l'Hôpital Gynéco-

- Obstétrique et Pédiatrique de Yaounde, Cameroun. Clin Mother Child Heal. 2009;6(2):1087–93.
47. Haddad B, Beaufils M, Bavoux F. Prise en charge de la prééclampsie. 2015;(14200):1–15.
  48. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1990; 163(5 Pt 1):1691–712.
  49. Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in randomised trials: Mandatory and mystical. Lancet. 2005;365(9467):1348–53.
  50. Noukounwoui ET. Contribution à l'étude des syndromes vasculo-rénaux sévères à Cotonou. A propos de 205 cas colligés à la Clinique Universitaire de Gynécologie de 1990 à 1999. Th. Méd. ; Cotonou, 2004 : p610.
  51. Bello F, Oloyede O, Sobande A. Low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in high-risk Nigerian women. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2019;39(1):72-77.
  52. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial in high-risk women (ASPREE): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017;389(10084):1023-33.
  53. Malinga S, Moodley J, Govender R. Timing of low-dose aspirin initiation and the incidence of preeclampsia in South African pregnant women. Int J Gynaecol. 2020;11(2):78-84.
  54. Charpentier C, Foidart JM, Erginay P. Impact of aspirin administration timing on the incidence of preeclampsia: A French multicenter study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;234:110-115.
  55. Adeyinka DA, Oladapo OT, Fawole B. Aspirin for the prevention of pre-eclampsia in women at high risk in Nigeria: a multicenter randomized controlled trial. Lancet Global Health. 2021;9(2):e246-e255.
  56. Rolnik D, Wright D, Poon L, O'Gorman N, Syngelaki A, Paco C et al. ASPREE Trial. Aspirin for Prevention of Preterm Preeclampsia in Women at High Risk: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. N Eng J Med. 2017;377(7):613-622.

**ANNEXES**

## Annexe 1 : Clairance éthique

UNIVERSITÉ DE YAOUNDE I  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES SCIENCES BIOMÉDICALES  
COMITÉ INSTITUTIONNEL D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE  
Tel/ fax : 22 31-05-86 22 311224  
Email: decanatfmsb@hotmail.com

THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I  
FACULTY OF MEDICINE AND BIOMEDICAL SCIENCES  
INSTITUTIONAL ETHICAL REVIEW BOARD

Ref. : N° 1132 /UY1/FMSB/VDRC/D.ASR/CSD

**CLAIRANCE ÉTHIQUE** 17 SEPT 2024

Le COMITÉ INSTITUTIONNEL D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE (CIER) de la FMSB a examiné  
La demande de la clairance éthique soumise par :  
**M.Mme : TEUFACK PATRICE**

Travaillant sous la direction de :  
• Pr DOHBIT Julius SAMA  
• Pr ESSIBEN Félix  
• Dr METOGO NTSAMA Junie Annick

Concernant le projet de recherche intitulé : Étude de la prévention de la pré-éclampsie par l'aspirine à faible dose chez les nullipares

Les principales observations sont les suivantes

Evaluation scientifique	
Evaluation de la convenance institutionnelle/valeur sociale	
Equilibre des risques et des bénéfices	
Respect du consentement libre et éclairé	
Respect de la vie privée et des renseignements personnels (confidentialité) :	
Respect de la justice dans le choix des sujets	
Respect des personnes vulnérables :	
Réduction des inconvénients/optimalisation des avantages	
Gestion des compensations financières des sujets	
Gestion des conflits d'intérêt impliquant le chercheur	

Pour toutes ces raisons, le CIER émet un avis favorable sous réserve des modifications recommandées dans la grille d'évaluation scientifique.

L'équipe de recherche est responsable du respect du protocole approuvé et ne devra pas y apporter d'amendement sans avis favorable du CIER. Elle devra collaborer avec le CIER lorsque nécessaire, pour le suivi de la mise en œuvre dudit protocole.

La clairance éthique peut être retirée en cas de non-respect de la réglementation ou des recommandations sus évoquées.




En foi de quoi la présente clairance éthique est délivrée pour servir et valoir ce que de droit

LE PRESIDENT DU COMITE ETHIQUE

Mme Obama Ondo  
née Obama Marie Thérèse



## Annexe 2 : Autorisation de recherche

<p>REPUBLIQUE DU CAMEROUN Paix-Travail-Patrie</p> <p>MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE</p> <p>HOPITAL GYNÉCO-OBSTÉTRIQUE ET PÉDIATRIQUE DE YAOUNDE</p> <p>HUMILITE – INTEGRITE – VERITE – SERVICE</p>		<p>REPUBLIC OF CAMEROON Peace-Work-Fatherland</p> <p>MINISTRY OF PUBLIC HEALTH</p> <p>YAOUNDE GYNAECO-OBSTETRIC AND PEDIATRIC HOSPITAL</p> <p>HUMILITY – INTEGRITY – TRUTH – SERVICE</p>
<hr/> <b>COMITE INSTITUTIONNEL D'ETHIQUE DE LA RECHERCHE POUR LA SANTE HUMAINE (CIERSH)</b> <hr/>		
<p>Arrêté n° 0977 du MINSANTE du 18 avril 2012 portant création et organisation des Comités d'Éthiques de la Recherche pour la santé Humaines. (CIERSH).</p>		
<p><b>AUTORISATION N° <u>590</u>/CIERSH/DM/2024</b></p> <p><b>CLAIRANCE ETHIQUE</b></p>		
<p>Le Comité Institutionnel d'Éthique de la Recherche pour la Santé Humaine (CIERSH) a examiné le 24 janvier 2024, la demande d'autorisation et le Protocole de recherche intitulé « <b>place de la prescription systématique de l'aspirine à faible dose dans la prévention de la pré-éclampsie chez les primigestes</b> » soumis par l'étudiant TEUFACK PATRICE.</p> <p>Le sujet est digne d'intérêt. Les objectifs sont bien définis. La procédure de recherche proposée ne comporte aucune méthode invasive préjudiciable aux participants. Le formulaire de consentement éclairé est présent et la confidentialité des données est préservée. Pour les raisons qui précèdent, le CIERSH de HGOPY donne son accord pour la mise en œuvre de la présente recherche.</p> <p>TEUFACK PATRICE devra se conformer au règlement en vigueur à HGOPY et déposer obligatoirement une copie de ses travaux à la Direction Médicale de ladite formation sanitaire.</p>		
<p>Yaoundé, le <b>08 FEV 2024</b></p> <p><b>LE PRESIDENT</b></p> <p> <b>Prof MBU Robinson</b> Directeur Général HGOPY</p> 		
<hr/> <p>N°1827 ; Rue 1564 ; Ngouso ; Yaoundé 5<sup>ème</sup> BP : 4362 Tél. : 242 05 92 94 / 222 21 24 33 / 222 21 24 31 Fax : 222 21 24 30 E-mail : <a href="mailto:hgopy@hotmail.com">hgopy@hotmail.com</a> / <a href="mailto:hgopy@hgopy.cm">hgopy@hgopy.cm</a></p>		



**Annexe 3 : Fiche de recrutement**

Section 0 : Paramètres de collecte		
S0Q01	N° de la fiche	/__ / __ / __ /
S0Q02	Date de collecte	/__ / __ / __ / __ / __ /
Section 1 : Caractéristiques sociodémographiques		
S1Q01	Age (en années)	/__ /
S1Q02	Statut matrimonial 1) Célibataire 2) Mariée 3) Veuve 4) Divorcée 5) En union libre (concubinage)	/__ /
S1Q03	Niveau d'alphabétisation 1) Non scolarisé 2) Primaire 3) Secondaire 4) Supérieur	/__ /
S1Q04	Région d'origine 1) Adamaoua 2) Centre 3) Est 4) Extrême-nord 5) Littoral 6) Nord 7) Nord-ouest 8) Ouest 9) Sud 10) Sud-ouest 11) Expatrié	/__ /
S1Q05	Profession 1) Ménagère 2) Travailleuse du secteur informel 3) Fonctionnaire 4) Exerce dans le secteur privé 5) Etudiante 6) Elève	/__ /
Section 2 : antécédents		
S2Q01	Obstétricaux Formule gravidique.....	
S2Q02	Médicaux 1) aucun 2) HTA/pré-éclampsie 3) diabète 4) connectivite 5) asthme 6) ulcère peptique 7) hémophilie 8) pathologie inflammatoire intestinale	/__ /
S2Q03	Tabagisme Oui 2) non	/__ /
Section 3 : grossesse en cours		
S3Q01	Nombre de fœtus 1) grossesse monofoetale 2) grossesse multiple T	/__ /
S3Q02	Age gestationnel au moment de la mise sous aspirine.....SA	

<b>S3Q03</b>	<b>Autres traitements :</b>		
	b) Calcium :	1) oui (posologie.....) ; 2) non	/___/
	c) Vitamine C :	1) oui (posologie.....) ; 2) non	/___/
	d) Magnésium :	1) oui 2) non	/___/
	e) TPI :	1) oui 2) non	/___/
<b>Section 4 : Examen physique</b>			
<b>S4Q01</b>	<b>Paramètres de base :</b>		
	TA.....(mmHg)	FC.....(bpm) Pds..... (kg)	
	Tlle.....(m)	IMC.....(kg/m <sup>2</sup> )	
<b>Section 5 : évolution au cours de la grossesse/complications</b>			
<b>S5Q01</b>	a) Élévation de la pression artérielle : 1) oui (TA..... ; terme.....) ; 2) non		/___/
	b) Protéinurie :	1) oui (valeur.....; terme.....) ; 2) non	/___/
	c) Pré-éclampsie	1) oui (TA..... ; terme.....) ; 2) non	/___/
	d) Éclampsie :	1) oui (TA..... ; terme.....) ; 2) non	/___/
	e) Hémorragie du post-partum ;	1) oui ; 2) non	/___/
	f) Autres complications maternelles.....		
	g) Décès maternel :	1) oui (cause..... ; terme.....) ; 2) non	/___/
	h) Lésion rénale	1) oui ; 2) non	/___/
	i) RCIU :	1) oui (..... ; terme.....) ; 2) non	/___/
	j) Pré maturité :	1) oui (pds..... ; terme.....) ; 2) non	/___/
	k) Accouchement par voie basse	1) oui (pds..... ; terme.....) ; 2) non	/___/
	l) Accouchement par césarienne	1) oui (pds..... ; terme.....) ; 2) non	/___/
<b>Section 6 : Effet secondaire de l'aspirine :</b>			
	a) Ulcère gastrique	1) oui ; 2) non	/___/
	b) Hémorragie digestive	1) oui ; 2) non	/___/
	c) Épistaxis	1) oui ; 2) non	/___/
	d) Réaction allergique	1) oui (laquelle ?..... ; 2) non	/___/