



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

# Désordres hypertensifs de la grossesse compliquée de COVID-19



E. Ayo Bivigou

## *Hypertensive disorders of pregnancy in women with COVID-19*

E. Ayo Bivigou<sup>a</sup>  
J.-J. Monsuez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>CHU de Libreville, 356 rue NdendeLibreville, Gabon

<sup>b</sup>Service de cardiologie, hôpitaux universitaires de Paris Seine-Saint-Denis, hôpital René-Muret, 52, avenue du Docteur-Schaeffner, 93270 Sevran, France

Disponible en ligne sur ScienceDirect le 7 février 2022

L'hypertension artérielle (HTA) est la complication cardiovasculaire la plus fréquente de la grossesse, atteignant 5 à 10 % des femmes enceintes. Elle expose à une morbi-mortalité maternelle, fœtale et néonatale, au retard de croissance intra-utérin, à la prématurité, voire à la mort in utero, en particulier dans les formes graves que représentent la prééclampsie et l'éclampsie, qui comptent pour 14 % de la mortalité maternelle au cours de la grossesse [1], proportion encore plus élevée, atteignant 66 % en Afrique subsaharienne [2]. Trois situations différentes y sont regroupées sous le terme de désordres hypertensifs de la grossesse. La première variété, favorisée par l'âge plus avancé du début de grossesse et le surpoids, débute avant la 20<sup>e</sup> semaine et concerne les femmes qui étaient déjà hypertendues avant la grossesse. La seconde, dite HTA gestationnelle, est le fait de femmes qui n'étaient pas hypertendues et dont l'HTA apparaît de la 20<sup>e</sup> semaine à la 6<sup>e</sup> semaine du post-partum, mais sans protéinurie associée. La prééclampsie, quant à elle, apparaît après la 20<sup>e</sup> semaine, associée à une protéinurie. Enfin, le risque de prééclampsie est plus élevé chez les femmes préalablement hypertendues que chez les non hypertendues (17 à 25 % vs 3 à 5 %) [1].

*Désordres hypertensifs de la grossesse dans 20 à 34 % des cas.*

Dès la première vague de la pandémie de COVID-19, les impacts obstétricaux de l'infection par le virus SARS-CoV-2 ont été suspectés et ont fait l'objet d'investigations à très grande échelle, montrant un risque maternel et fœtal majoré par l'infection [3–7]. Les

femmes enceintes infectées pendant la grossesse ont un risque accru de forme sévère de COVID-19, de séjour en réanimation, de mortalité plus élevée, mais aussi de formes sévères de désordres hypertensifs de la grossesse, prééclampsie et éclampsie, et, en aval, de majoration du risque maternofoetal [3–7].

### PHYSIOPATHOLOGIE

#### Désordres hypertensifs de la grossesse

La physiopathologie des désordres hypertensifs de la grossesse associe un défaut de vascularisation de la circulation placentaire, une inflammation vasculaire et une dysfonction endothéliale vasculaire maternelle associée à un stress oxydatif et au relargage de facteurs dérivés du trophoblaste. Les 30 à 60 artères spiralées à la terminaison de la circulation utéroplacentaire délivrent le sang maternel aux espaces intervillositaires. Dans le placenta normal, les cytotrophoblastes d'origine fœtale (lignée cellulaire épithéliale) envahissent l'endothélium de l'extrémité des artères spiralées maternelles et s'y différencient en cellules endothéliales (hémi-allogreffe de cellules portant 50 % de HLA paternels + dé-différenciation cellulaire). Cette pénétration est à l'origine de la vasodilatation des artères spiralées qui évoluent d'une fonction d'artère de petit calibre à résistance élevée à celle d'une artère de plus gros calibre à résistance basse. Au cours de ce processus, le trophoblaste libère des fragments cellulaires dans la circulation maternelle, sous forme de vésicules, corps apoptotiques et exosomes [8].

#### Auteur correspondant :

**E. Ayo Bivigou,**

Service de cardiologie, CHU de Libreville, centre-ville face ministère des Finances, Libreville, Gabon.

Adresse e-mail :  
bivayo@yahoo.fr

Le placenta libère également un facteur de croissance endothélial placentaire, le *Placenta-growth factor* (PI GF), voisin du VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) avec une homologie de 53 %. Le PIGF a deux récepteurs, le VEGFR-1, ou *Fms-Like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) et le VEGF-2, ou KDR.

Au cours de la prééclampsie, ce processus de vasculogénèse est altéré. La colonisation de l'endothélium et la vasodilatation des artères spiralées sont défectueuses. La libération de vésicules extracellulaires trophoblastiques est à la fois augmentée et modifiée. Les vésicules portent en surface de nombreuses molécules de Flt-1 solubles ou sFlt-1 et d'endogline, qui se comportent en récepteurs circulants du VEGF dans la circulation maternelle, réalisant une activité anti-VEGF circulante anormale. On retrouve ces vésicules extracellulaires portant le Flt1 dans le placenta et les éluions de placenta de femmes ayant eu une prééclampsie [8]. Ces vésicules extracellulaires portent aussi une NO synthase d'action réduite, qui, elle aussi, peut contribuer à la dysfonction endothéliale maternelle [9].

### Infection par le SARS-CoV-2

La survenue de la COVID-19 au cours de la grossesse amplifie le rôle des facteurs impliqués dans le développement des formes sévères de désordres hypertensifs de la grossesse. Le virus SARS-CoV-2 entraîne une dysfonction du système rénine angiotensine et une vasoconstriction en se fixant sur le récepteur AT2 de l'ACE. Son tropisme endothélial majeure parallèlement la dysfonction endothéliale du syndrome. Le sérum des femmes enceintes, ayant été infectées par le SARS-CoV-2, mais sans prééclampsie, contient des taux élevés de sFlt-1 et de PIGF. Enfin, le syndrome inflammatoire important de la COVID-19 majeure celui impliqué dans les formes sévères de désordres hypertensifs de la grossesse [6]. Une étude italienne a comparé les taux de sFlt-1 et le rapport sFlt-1/PIGF (marqueur de stress oxydatif du syncytiotrophoblaste et de l'endothélium) des femmes enceintes avec et sans désordres hypertensifs, avec et sans infection par le SARS-CoV-2. Le rapport sFlt-1/PIGF est élevé chez les femmes avec désordres hypertensifs de la grossesse, qu'elles aient été infectées ( $n = 19$ ) ou non ( $n = 185$ ). La prévalence des désordres hypertensifs est, en revanche, plus élevée chez les femmes infectées (34 % vs 5–8 %) [10].

Les lésions placentaires observées au décours de grossesses compliquées de COVID-19 confirment l'impact de l'infection sur la vascularisation placentaire. Des critères de malperfusion placentaire sont retrouvés dans la majorité des cas (12/15) de formes sévères de COVID-19 survenues pendant la grossesse, avec une fréquence très supérieure à celle observée dans une large population témoin indemne de COVID-19 (Tableau I) [11].

### ASPECTS CLINIQUES

La survenue d'une infection par le SARS-CoV-2 chez une femme enceinte majeure le risque maternel et fœtal. Une large méta-analyse, construite à partir de 40 études, documente une mortalité néonatale augmentée de presque un tiers (OR = 1,28) et une mortalité maternelle de près de 40 % (OR = 1,37) [1]. Parmi les facteurs associés à ce surrisque, les désordres hypertensifs de la grossesse ont rapidement été reconnus. D'une part, la présence de facteurs de risque cardiovasculaire, surcharge pondérale, diabète, hypertension artérielle, aggrave le pronostic de l'infection par le SARS-CoV-2, y compris au cours de la grossesse, mais, d'autre part, ces désordres hypertensifs de la grossesse sont plus fréquents lorsque l'infection est survenue pendant la gestation, atteignant de 20 à 34 % des femmes (Tableau II). La forme sévère représentée par la prééclampsie est également plus fréquente lors de la grossesse compliquée de COVID-19, avec un risque majoré dans des proportions variables selon les études (de 20 % à 200 %), mais constant (Tableau II).

Comparativement aux formes bénignes ou asymptomatiques de COVID-19, les formes symptomatiques et, a fortiori, sévères exposent à une majoration du risque de prééclampsie. Ce surrisque s'inscrit dans des proportions variables selon les études, allant de 40 % dans l'une [15] jusqu'à le quadrupler dans une méta-analyse de 42 études reportant 7590 grossesses compliquées d'infection par le SARS-CoV-2 (OR = 4,16) [6]. La part occupée par l'hypertension chronique, préexistant à la grossesse dans le décompte des événements hypertensifs au cours de la grossesse, doit être prise en compte, dans la mesure où l'HTA chronique est l'un des cofacteurs de survenue d'une prééclampsie. C'est probablement l'une des raisons pour lesquelles, lorsque le risque de désordre hypertensif de la grossesse est ajusté sur les facteurs confondants que sont le surpoids et l'HTA chronique, associés l'un et l'autre aux formes sévères de COVID-19, ce surrisque n'est plus statistiquement significatif dans une étude portant sur un nombre limité toutefois ( $n = 73$ ) de femmes infectées pendant la grossesse [12].

Une dernière observation peut être notée et analysée en regard de la conception physiopathologique des désordres hypertensifs gravidiques, en particulier l'altération précoce de la vascularisation placentaire. L'infection virale en début de gestation exposerait, en effet, à un risque supérieur d'HTA gestationnelle et de prééclampsie [12].

Les désordres hypertensifs de la grossesse exposent à un risque maternel et fœtal accru. Les complications gravidiques sont d'autant plus fréquentes et sévères que les chiffres tensionnels sont élevés, et que, dans le cas des HTA préexistantes, l'éventuel retentissement sur les organes cibles est plus marqué. Dans cette situation particulière, indépendamment de l'infection par le SARS-CoV-2, le risque de prééclampsie est déjà plus élevé chez les femmes hypertendues que

**Tableau I. Lésions vasculaires placentaires au cours de la COVID-19 (d'après [11]).**

	COVID-19 (n = 16)	Témoins (n = 17 479)	p
Artériopathie déciduale	47 %	16 %	0,004
Athérose et nécrose fibrinoïde	20 %	2 %	< 0,001
Thrombus intervillaire	40 %	9 %	< 0,001

**Tableau II. Désordres hypertensifs de la grossesse selon sa complication d'une infection par le SARS-CoV-2.**

	Patients n = (COVID+/COVID-)	Désordre hypertensif de la grossesse (COVID+/COVID-)	HTA gestationnelle (COVID+/COVID-)	Prééclampsie (COVID+/COVID-)
Chornock, et al., [12]	73/1008	34,2 %/22,9 %, OR = 1,58		
Baracy, et al., [13]		OR = 3,68		
Madden, et al., [14]	151/1498	21,2 %/8,7 % ; OR = 1,98	10,6 %/3,7 % ; OR = 2,13	10,6 %/5 % ; OR = 2,13
Jering, et al., [5] <sup>a</sup>	6380/400 066			8,8 %/6,8 % ; OR = 1,21
Conde-Agudelo, et al., [15] <sup>b</sup>	15 524/775430			7 % vs 4,8 % ; OR = 1,76
Wei, et al., [6] <sup>b</sup>	7590/405 532			8,6 %/6,0 % ; OR = 1,33

OR : Odds ratio.

<sup>a</sup>Cohorte Premier Healthcare (20 % des hospitalisations aux USA).

<sup>b</sup>Méta-analyse.

chez les non hypertendues (17 à 25 % vs 3 à 5 %) et a pu être corrélé à la durée d'évolution de l'HTA. Mais quelle que soit la catégorie d'hypertension, les décollements placentaires, retards de croissance fœtale, la prématurité et le taux de césariennes sont également majorés. Dans une série de 861 femmes hypertendues suivies au cours d'une grossesse, la survenue d'une prééclampsie est observée chez 22 % d'entre elles, souvent tôt, dans la moitié des cas avant la 34<sup>e</sup> semaine de gestation, c'est-à-dire plus tôt que les prééclampsies survenant chez les femmes indemnes d'HTA auparavant.

Au cours des grossesses compliquées de COVID-19 et de désordres hypertensifs, le risque materno-fœtal est encore plus élevé. Comparativement aux grossesses témoins, la mortalité maternelle, bien que faible, est néanmoins très supérieure, 141 vs 5 pour 100 000 femmes [5]. Le risque de prématurité est presque double (OR = 1,82), comme l'est aussi la mortalité périnatale (OR = 2,11) [6]. Ces évolutions défavorables sont encore plus fréquentes lorsque s'y ajoutent des conditions socioéconomiques plus défavorables [16].

## PRISE EN CHARGE

La prise en charge des désordres hypertensifs de la grossesse compliquée de COVID-19 ne diffère que partiellement de celle mise en œuvre en l'absence de l'infection. L'un des aspects spécifiques tient à la surveillance des femmes, dont le risque hypertensif est supérieur, et de la nécessité, quand elle a lieu en période de vague pandémique, de favoriser l'auto-surveillance, pour éviter les visites répétées dans des structures de soins à potentiel de transmission virale. Une enquête, réalisée auprès des obstétriciens britanniques, pendant la première vague de COVID-19, a montré la capacité d'adaptation rapide pour mettre en œuvre les mesures d'éducation thérapeutique permettant la fiabilité de l'auto-surveillance tensionnelle, du dépistage de la protéinurie dans 88 % des cas et de celle des adaptations de prescriptions d'anti-hypertenseurs dans 47 % des cas [17].

### HTA isolée

Le traitement pharmacologique, lui-même, dépend de la sévérité de l'HTA et de son contexte. Le Consensus de traitement

de l'HTA de la femme enceinte de la Société française d'HTA de 2015 préconise de débiter le traitement de l'HTA chronique sans protéinurie à partir d'un seuil supérieur ou égal à 150/95 mmHg, celui de l'HTA gravidique sans protéinurie à partir d'un seuil supérieur ou égal à 140/90 mmHg et de considérer le seuil supérieur à 169/109 mmHg comme une urgence hypertensive [18].

L'objectif tensionnel à cibler chez la femme enceinte a été révisé récemment. En effet, si jusqu'à présent l'indication du traitement était formelle pour une pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg, une pression artérielle diastolique supérieure à 105 mmHg ou en présence d'une atteinte rénale ou cardiovasculaire, les indications sont restées plus controversées en dessous de ces valeurs, la plupart des essais cliniques réalisés chez les femmes enceintes n'ayant pas permis d'atteindre des seuils de significativité suffisants. L'étude CHIPS a inclus 987 femmes enceintes et hypertendues entre la 14<sup>e</sup> et la 33<sup>e</sup> semaine de grossesse, 74,6 % étant hypertendues avant la grossesse et comparé le pronostic maternel et fœtal en fonction du degré de contrôle de leur pression artérielle, avec une cible de pression artérielle diastolique sous traitement de 100 mmHg ou de 85 mmHg. L'étude ne montre pas de différence significative de pronostic fœtal et maternel entre les deux traitements, intensif ou moins intensif [19]. Le traitement de l'hypertension constatée pendant la grossesse limite le risque d'évolution vers l'HTA sévère, mais les 28 essais randomisés dont nous disposons n'ont pas montré qu'il réduisait les risques de prééclampsie, de retard de croissance fœtale, de décollement placentaire. Les traitements antihypertenseurs les plus utilisés sont le labétalol, le métoprolol, la méthylodopa, la nifédipine (à libération prolongée), l'hydralazine, et ne diffèrent pas chez les femmes en cas de COVID-19 pendant la grossesse.

### Prévention de la prééclampsie

Une trentaine d'essais cliniques réalisés avant la pandémie de COVID-19 ont porté sur le bénéfice potentiel du traitement des femmes enceintes à risque de prééclampsie par l'aspirine à faible dose. La méta-analyse qui en a été faite récemment a confirmé que le traitement réduit de 10 % sa survenue. On a aussi montré que l'efficacité de cette prévention supposait de la débiter avant la 16<sup>e</sup> semaine de grossesse et avec au moins 100 mg quotidiens d'aspirine.

Les critères de suspicion de risque de prééclampsie diffèrent selon les études. Les plus utilisés jusqu'à présent, qui combinent 10 facteurs cliniques liés à la mère, aux antécédents médicaux et obstétricaux, ne prédisaient que 40 % des cas de prééclampsie avant terme et 33 % à terme. On y adjoint de plus en plus souvent actuellement l'apport du doppler utérin (index de pulsatilité de l'artère utérine) et des dosages biologiques (facteur de croissance placentaire, protéine plasmatique A associée à la grossesse) contrôlés de la 11<sup>e</sup> à la 13<sup>e</sup> semaine. Une étude britannique portant sur 1776 femmes à risque de prééclampsie estimé supérieur à 1 % en utilisant cette approche a comparé le risque de survenue d'une prééclampsie avant terme (jusqu'à la 37<sup>e</sup> semaine) selon qu'elles reçoivent 150 mg quotidiens d'aspirine ou non depuis le bilan initial jusqu'à la 36<sup>e</sup> semaine de gestation. La grossesse se complique d'une prééclampsie avant terme chez 1,6 % des femmes traitées par aspirine et 4,3 % de celles du groupe placebo ( $p = 0,004$ ), correspondant à une réduction de 62 % du risque (un bénéfice supérieure à celui des autres études). Le nombre de femmes à risque à traiter pour éviter une prééclampsie est de 38 [20].

Les tests biologiques utilisant le rapport sFlt1/PIGF circulant sont utilisables pour prédire le risque de survenue d'une prééclampsie chez les femmes à risque. Un travail récent montre qu'un rapport sFlt1/PIGF inférieur à 38 a une très forte valeur prédictive négative de survenue à court terme (1 semaine) de prééclampsie [21].

Les recommandations de l'ESC (avant la pandémie) préconisent un traitement préventif de 100 à 150 mg d'aspirine par jour de la 12<sup>e</sup> à la 36<sup>e</sup> semaine chez les femmes à risque intermédiaire ou élevé de prééclampsie. Le risque élevé comprend : HTA au cours d'une grossesse antérieure, néphropathie, maladie auto-immune (lupus), diabète, HTA chronique. Le risque intermédiaire comprend au moins deux des facteurs suivants ; première grossesse, âge supérieur à 40 ans, intervalle supérieur à 10 ans depuis la grossesse précédente, IMC supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup>, histoire familiale de prééclampsie, grossesse multiple [1].

L'infection par le SARS-CoV-2 au cours de la grossesse est venue s'ajouter à cette liste de facteurs de risque de prééclampsie et sa prévention par l'aspirine envisagée en aval. Quoiqu'on ne dispose pas encore d'étude en étayant le bien-fondé, l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) et la Fédération internationale de gynécologie et obstétrique (FIGO) ont inclus dans leurs recommandations la prescription d'aspirine selon les mêmes modalités lorsque la grossesse a été émaillée d'une infection par le SARS-CoV-2 [22].

## CONCLUSION

L'infection par le SARS-CoV-2 chez une femme enceinte expose à un surrisque de désordre hypertensif de la grossesse, de sa forme sévère qu'est la prééclampsie et de leurs complications retentissant sur le pronostic maternel et fœtal. La prise en charge comprend une surveillance accrue, tant pour le dépistage que pour le suivi, qui fait de plus en plus appel à la télémédecine, ainsi qu'un traitement antihypertenseur visant à prévenir l'aggravation tensionnelle pendant la grossesse.

## En pratique

Les formes symptomatiques et sévères de Covid-19 majorent le risque de prééclampsie.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

## RÉFÉRENCES

- [1] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;30:3165–241.
- [2] World Health Organization. Maternal mortality; 2020 [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>].
- [3] Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health* 2021;6:e759–72.
- [4] Abbas-Hanif A, Rezai H, Faraz-Ahmed S, et al. The impact of COVID-19 on pregnancy and therapeutic drug development. *Br J Pharmacol* 2021. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.15582>.
- [5] Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized women giving birth with and without COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021;181:714–7.
- [6] Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, et al. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2021;193:e540–8.
- [7] Urol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England. *Am J Obs Gynecol* 2021;225:522e1–522e11.
- [8] Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA, et al. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. *Circulation* 2011;123:2856–69.
- [9] Motta-Mejia C, Kandzija N, Wei Zhang, et al. Placenta vesicles carry active endothelial nitric oxide synthase and their activity is reduced in preeclampsia. *Hypertension* 2017;70:372–81.
- [10] Soldavini CM, Di Martino D, Sabattini E, et al. sFlt-1/PIGF ratio in hypertensive disorders of pregnancy in patients affected by COVID-19. *Pregnancy Hypertens* 2021;27:103–9.
- [11] Shanes ED, Mithal LB, Otero S, et al. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2020;153:23–32.
- [12] Chomock R, Iqbal SN, Wang T, et al. Incidence of hypertensive disorders of pregnancy in women with COVID-19. *Am J Perinatal* 2021;38:766–72.
- [13] Baracy M, Afzal F, Szpunar SM, et al. Coronavirus disease 2019 and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective cohort study. *Hypertens Pregnancy* 2021;40:226–35.
- [14] Madden N, Emeruwa UN, Polin M, et al. SARS-CoV-2 and hypertensive disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100496>.
- [15] Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022;228:66–89.

- 
- [16] Torres-Torres J, Martinez-Portilla RJ, Espino-Y-Sosa S, et al. Comorbidity, poverty and social vulnerability as risk factors for mortality in pregnant women with confirmed SARS-CoV-2 infection: analysis of 13,062 positive pregnancies including 176 maternal deaths in Mexico. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022;59:76–82.
- [17] Fletcher B, Chappell LC, Lavalley L, et al. Changes to management of hypertension in pregnancy, and attitudes to self-management: an online survey of obstetricians, before and following the first wave of the COVID-19 pandemic. *Pregnancy Hypertens* 2021;26:54–61.
- [18] Consensus d'experts SFHTA; 2015.
- [19] Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407–17.
- [20] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613–22.
- [21] Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13–22.
- [22] D'Souza R, Ashraf R, Rowe H, et al. Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57:195–203.