

Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie

Date de publication : 27 janvier 2009

Recommandations formalisées d'experts communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN

Comité de pilotage : T. Pottecher (SFAR), D. Luton (CNGOF), V. Zupan (SFNN), M. Collet (SFMP)
Correspondance : T. Pottecher

SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

SFNN : Société française de néonatalogie

SFMP : Société française de médecine périnatale

Liste des experts et relecteurs en fin du document

Méthodologie

Ce travail d'actualisation d'une conférence d'experts datant de 2000 a été initié par le comité des référentiels de la SFAR avec l'aval du conseil d'administration. Il est le fruit de la collaboration d'un groupe multidisciplinaire d'experts (anesthésiste-réanimateurs, obstétriciens, interniste, néphrologue, hépatologue pédiatre et anatomopathologiste). Ces experts, choisis par leurs sociétés savantes respectives en fonction de leur expérience dans la prise en charge des patientes prééclampsiques, ont produit deux documents en utilisant la méthode GRADE [1,2] :

- un argumentaire (texte long) comportant 22 chapitres qui envisage tous les aspects de la prise en charge, du diagnostic et de la physiopathologie de la prééclampsie. Chaque chapitre est étayé par un support bibliographique. L'argumentaire sera disponible dans la version électronique des Annales Françaises d'Anesthésie-Réanimation.
- un texte court ou recommandations, rédigé dans une optique pratique d'aide aux équipes confrontées à cette pathologie. Ce texte court sera diffusé dans les revues des sociétés participantes et traduit en anglais.

Ces recommandations correspondent à la plupart des chapitres de l'argumentaire, elles ont été dans un premier temps rédigées sous forme d'affirmations par les experts en charge des différents chapitres. Dans la mesure du possible, ces affirmations s'appuient sur des données convergentes de la littérature ; lorsque la littérature ne permettait pas de les justifier (conditions d'organisation, habitudes, réglementations nationales...) l'affirmation a été considérée comme un consensus professionnel. Chaque expert a justifié le fond et la forme de chacune des affirmations qu'il a proposées lors d'une séance plénière. A cette occasion des modifications de forme et de fond ont été effectuées par le groupe.

Chacune des affirmations a fait ensuite l'objet d'une cotation selon la méthodologie proposée par la SFAR d'après la RAND/UCLA pour exprimer l'adhésion de tout le groupe aux affirmations produites [3]. Pendant les mois de juillet et d'août 2008, il a été demandé à chaque expert de se prononcer personnellement sur chacune de celles-ci en utilisant un fichier de cotation permettant un vote personnel (entre 0 et 9). Après un premier tour de cotation, les affirmations qui ne faisaient pas l'objet d'un accord ont été revues par le groupe de pilotage, puis éventuellement reformulées. Ces affirmations reformulées ont fait l'objet d'un second tour de cotation. Lorsque la médiane des cotations est supérieure ou égale à 7 il est considéré qu'il y a **accord** des experts, entre 4 et 6, il y a indécision et pour des valeurs inférieures, il y a désaccord. L'accord est dit

fort si la dispersion des cotations est peu importante (aucune cotation inférieure à 7), faible dans le cas contraire. Les affirmations qui ont été cotées en accord faible sont reproduites en italique. Au total, les 154 affirmations initiales ont fait l'objet d'un accord, fort dans 139 cas et faible dans 15 cas ; il n'est pas resté de cas d'indécision après les deux tours de cotation.

Dans un souci de clarté, ces affirmations, groupées par sujet, ont abouti à 76 recommandations.

La force de ces recommandations a été classée en 4 niveaux :

(G1+) : "**il faut...**" - 48 recommandations

(G2+) : "**Il est possible de faire**" - 18 recommandations

(G1-) : "**Il est possible de ne pas faire**" - 10 recommandations

(G2-) : "**Il ne faut pas faire**" aucune recommandation

Dans un but de clarification, les recommandations sont regroupées en 7 rubriques

- Définitions
- Information et formation
- Prévention et prédiction
- Modalités de prise en charge
- Gestion des complications
- Anesthésie et prééclampsie
- Après la prééclampsie

1. Définitions (consensus professionnel)

(G1+) Il est recommandé d'utiliser les définitions suivantes :

HTA gravidique (HTG) : PAS \geq 140 mm Hg et/ou PAD \geq 90 mm Hg, survenant après 20 SA et disparaissant avant la fin de la 6ème semaine du postpartum

Prééclampsie (PE) : association d'une HTG à une protéinurie ($> 0,3$ g/24h)

PE Sévère : PE avec au moins l'un des critères suivants :

- HTA sévère (PAS \geq 160 mm Hg et/ou PAD \geq 110 mm Hg)
- atteinte rénale avec : oligurie (< 500 ml/24h) ou créatinine > 135 μ mol/L, ou protéinurie > 5 g/j
- OAP ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome
- éclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, ROT polycinétiques, céphalées),
- thrombopénie < 100 G.L⁻¹
- Hématome Rétro Placentaire (HRP) ou retentissement fœtal.

PE précoce : survenant avant 32 SA

HELLP syndrome : association d'une hémolyse, une cytolysé hépatique et d'une thrombopénie.

Eclampsie (E) : survenue d'une crise convulsive tonico-clonique dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse

Patientes à risque élevé : Patientes ayant eu au moins un antécédent de PE sévère et précoce

2. Information et formation (consensus professionnel)

(G1+) Il est recommandé de sensibiliser les professionnels de proximité (médecins traitant, sage-femme) aux signes devant faire évoquer une PE et de favoriser le repérage des situations à haut risque de PE.

(G1+) Il est recommandé qu'une information soit systématiquement faite aux femmes enceintes sur la nécessité de consulter sans délai dès l'apparition des signes d'alerte, même en l'absence d'antécédents particuliers et permettant de connaître l'organisation des soins périnataux en réseau avec les possibilités de transfert in utero.

(G1+) Il est recommandé que les équipes soignantes prenant en charge les femmes enceintes en PE sachent parfaitement : 1/ rechercher systématiquement à chaque consultation une HTA, *en particulier systolique* 2/ utiliser adéquatement le sulfate de magnésium 3/ organiser rapidement la naissance devant l'aggravation rapide d'une PE ou à l'issue d'une éclampsie.

(G2+) *Il est conseillé de réaliser de principe un examen anatomopathologique du placenta à l'occasion de tout accouchement en cas de PE.*

(G1+) Il est recommandé de réaliser un examen anatomopathologique du placenta et une autopsie en cas de décès maternel et/ou fœtal dans le cadre d'une complication de la PE.

3. Prédire ou prévenir la prééclampsie ?

(G1+) *Aucun critère clinique ou biologique ne prédit la survenue d'une PE dans une population de femmes enceintes tout venant et aucun examen ne peut être recommandé dans un but de prédiction de la prééclampsie*

(G2+) *Cependant, la réalisation, dans un but prédictif de PE, du Doppler des artères utérines n'est envisageable que chez les patientes à haut risque.*

La prévention de la PE par l'aspirine à faible dose (75-160 mg/j) est recommandée chez les patientes à haut risque et doit être instituée avant 20 SA (G1+).

L'utilisation des héparines de bas poids moléculaire n'est pas recommandée comme prévention de la PE (G1-), elles peuvent être utilisées dans les situations à risque thrombotique (G2+).

La supplémentation en anti-oxydants, ainsi que l'utilisation de donneurs de NO, ne sont pas recommandées (G1-).

L'administration de calcium (1,5g/jour) n'est recommandée qu'en cas de carence calcique avérée (G2+).

4. Prise en charge de la prééclampsie

4.1. Organisation de la prise en charge en réseau (consensus professionnel)

(G2+) En cas de grossesse avec antécédents de PE, si le déroulement actuel est normal, il est possible que le suivi soit effectué par les professionnels de proximité sous couvert d'une consultation préalable du Gynécologue Obstétricien (GO), idéalement pré conceptionnelle, donnant lieu à des recommandations écrites pour le suivi de la femme.

(G1+) En cas de forme non sévère de PE, il est recommandé que le bilan soit effectué par le GO en hospitalisation et qu'un suivi intensifié soit organisé (convention ou protocole écrit).

(G1+) En cas de forme sévère, l'hospitalisation s'impose immédiatement

(G1+) Il est recommandé de choisir le lieu de naissance en fonction de l'âge gestationnel, des critères de gravité maternel et/ou fœtaux, et la nécessité éventuelle du recours à un service de réanimation pour la mère.

(G1+) Il est recommandé que les protocoles soient élaborés en commun dans un réseau de santé périnatale doté de moyens pour évaluer la qualité de la prise en charge pluridisciplinaire et le suivi de ces protocoles.

4.2. Prise en charge pré et inter-hospitalière

(G1+) Avant un transfert in utero, il est recommandé d'organiser une information des parents, idéalement conjointe obstétricale et pédiatrique, sur les enjeux maternels et foetaux.

(G1+) Il est recommandé que les médecins seniors des structures impliquées dans le transfert (obstétricien, pédiatre, anesthésiste-réanimateur, urgentiste) se concertent et que les moyens adaptés soient mobilisés sans délai, selon les protocoles en vigueur au sein du réseau de périnatalité.

(G1+) Il est recommandé de poursuivre le traitement de l'hypertension artérielle sévère pour la contrôler pendant le transport selon les principes définis dans la figure 1

(G2+) Il est possible de poursuivre la prévention primaire de l'éclampsie par le sulfate de magnésium (MgSO₄) pendant le transfert.

(G2+) Il est possible d'utiliser les benzodiazépines injectables en préhospitalier dans le traitement de l'éclampsie

(G1+) Il est recommandé, pendant le transport, d'effectuer une surveillance clinique de la conscience, et d'installer un monitoring de la fréquence cardiaque (électrocardioscope), de la fréquence respiratoire, de la saturation pulsée en oxygène, de la mesure discontinue de la pression artérielle et, chez la patiente intubée, de la capnométrie en continu

(G2+) En cas d'anomalies du rythme cardiaque fœtal, la naissance dans l'établissement initial d'accueil, quel qu'en soit le type, doit être envisagée

4.3. Prise en charge hospitalière des PE (consensus professionnel)

(G1+) L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF), la biométrie fœtale obtenue par échographie et les examens Doppler fœtaux sont recommandés pour l'évaluation fœtale.

(G1+) Il est recommandé de débiter la corticothérapie, à un terme adapté, (deux fois 12 mg de bétaméthasone à 24 heures d'intervalle) pour maturation fœtale le plus précocement possible après le diagnostic, notamment avant un transfert.

(G1+) Au cours de la PE sévère, il est recommandé de traiter l'HTA selon l'algorithme présenté figure 1.

(G1+) Lorsque la pression artérielle diastolique est > 110 mmHg, ou la pression artérielle systolique > 160 mmHg, il est recommandé de débiter un traitement antihypertenseur.

(G1-) L'expansion volumique systématique n'est pas recommandée car il n'a pas été démontré une amélioration du pronostic maternel ou néonatal et elle peut induire un œdème aigu du poumon (OAP).

(G2+) L'expansion volémique prudente est possible en cas de chute brutale et significative de la pression artérielle lors de l'introduction des médicaments vasodilatateurs.

(G1+) Lorsqu'une exploration de la situation hémodynamique doit être effectuée chez la femme prééclampsique, l'échographie doit être privilégiée, le monitoring invasif de la pression artérielle pulmonaire n'est justifié qu'exceptionnellement.

(G1+) En cas de PE sévère, la prévention de la crise d'E par du $MgSO_4$ est recommandée devant l'apparition de signes neurologiques (céphalées rebelles, ROT polycinétiques, troubles visuels) et en l'absence de contre-indication (insuffisance rénale, maladies neuromusculaires).

(G2+) Le schéma thérapeutique initial comporte un bolus (4 g) de $MgSO_4$ puis une perfusion IV continue de 1 g/h

(G1+) La surveillance du traitement par $MgSO_4$ doit reposer sur une évaluation répétée de la conscience (Glasgow = 15), de la présence des ROT, de la fréquence respiratoire (> 12 c/mn) et de la diurèse (> 30 mL/h).

(G1+) En cas de manifestations cliniques de surdosage, la perfusion doit être arrêtée, l'injection de gluconate de calcium envisagée et la magnésémie mesurée.

(G1+) Une surveillance répétée de la numération plaquettaire est recommandée dans les formes sévères de PE.

4.4. Critères d'arrêt de la grossesse (consensus professionnel)

(G2+) En cas de PE non sévère au-delà de 36 SA, il faut envisager d'interrompre la grossesse.

(G1+) Une PE sévère au delà de 34 SA est une indication à l'arrêt de la grossesse.

(G1+) En cas de PE sévère avant 24 SA, une IMG doit être clairement discutée avec les parents.

(G1+) Les indications d'arrêt de la grossesse dans les PE sévères entre 24 et 34 SA peuvent être maternelle ou foetale :

Pour raison maternelle :

- Immédiates : HTA non contrôlée, éclampsie, OAP, HRP, *Thrombopénie* <50.000, Hématome sous capsulaire hépatique
- Après corticothérapie pour maturation foetale (si les conditions maternelles et foetales permettent de prolonger la grossesse de 48 heures) : insuffisance rénale d'aggravation rapide et/ou oligurie (< 100 mL / 4 heures) persistante malgré un remplissage vasculaire adapté, signes persistants d'imminence d'une éclampsie (céphalées ou troubles visuels), douleur épigastrique persistante, HELLP syndrome évolutif.

Pour raisons foetales : Décélération répétées du RCF, Variabilité à court terme < 3 ms, contrôlée, *RCIU sévère au-delà de 32 SA, Diastole ombilicale artérielle inversée, au-delà de 32 SA*

(G2+) Lorsque l'interruption de la grossesse est décidée sans qu'il y ait une nécessité absolue d'arrêt immédiat, il est possible de déclencher l'accouchement après maturation cervicale

5. Gestion des complications de la prééclampsie

5.1. Eclampsie

(G1+) En cas de troubles visuels persistants, il est recommandé d'effectuer un fond d'œil et une IRM, ou à défaut une TDM.

(G1+) Le MgSO₄ est recommandé car il est supérieur au diazépam, à la phénytoïne et à l'association (*phénergan, dolosal, largactyl*) pour le traitement d'une crise en cours et pour la prévention de sa récurrence

(G2+) En cas de récurrence critique, l'injection d'une dose additionnelle de 1,5 à 2 g IV est possible

(G1+) Après la dernière crise, il est recommandé de maintenir une perfusion de MgSO₄ pendant une durée de 24 heures

5.2. Prééclampsie et atteinte rénale

(G1+) Il est recommandé de rechercher, dès le premier examen prénatal, des maladies rénales par l'emploi des bandelettes urinaires. En cas de positivité des bandelettes, il faut évaluer la protéinurie (seuil : 300 mg/j) et le sédiment urinaire (seuil : 10 hématies.mm⁻³).

(G1+) Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale en cas de signes évocateurs de néphropathie (antécédents, HTA précoce, syndrome urinaire...) en se souvenant que, dès le

milieu de grossesse, une créatinémie $>90 \mu\text{mol/L}$ est pathologique et que la formule de Cockcroft est inapplicable.

(G1+) Un avis spécialisé est recommandé devant la découverte de signes de néphropathie, quel que soit le terme, afin d'instituer une prise en charge conjointe (obstétricien, néphrologue, anesthésiste-réanimateur) de la grossesse, permettant, entre autres, d'informer la patiente sur les risques personnels et fœtaux, de discuter l'indication des diurétiques *et d'envisager une terminaison de la grossesse en cas d'aggravation rapide de l'insuffisance rénale, de PTT ou de SHU.*

5.3. Prééclampsie et atteinte hépatique

(G1-) *L'administration de corticoïdes pour le traitement du HELLP syndrome n'est pas recommandée car elle n'améliore pas le pronostic maternel et/ou néonatal.*

(G1-) En cas de HELLP syndrome, le recours à la plasmaphérèses pour réduire la morbi-mortalité maternelle, n'est pas recommandé.

5.4. Hématome rétroplacentaire (consensus professionnel)

(G1-) *L'échographie n'est pas recommandée pour le dépistage de l'HRP chez les patientes à risque.*

(G1-) En cas d'antécédent d'HRP isolé, aucune thérapeutique préventive spécifique n'est recommandée pour une grossesse ultérieure.

6. Anesthésie chez une femme en prééclampsie

(G1+) Une évaluation la plus précoce possible des patientes est recommandée en vue d'une anesthésie

(G1+) Il est recommandé d'effectuer un bilan d'hémostase dans un délai le plus court possible avant de faire une anesthésie périmédullaire.

(G2+) La prise d'aspirine, indiquée pour la prévention de la PE, ne constitue pas, en soi, une contre-indication à la réalisation d'une anesthésie péri-médullaire si :

- la patiente ne prend pas d'autres médicaments altérant l'hémostase,
- le bilan d'hémostase (Quick, TCA, fibrinogène, numération plaquettaire) est compatible avec la réalisation d'une ALR.

(G2+) La valeur seuil des plaquettes recommandée est de 75 G.L^{-1} pour réaliser une anesthésie péridurale, et de 50 G.L^{-1} pour la rachianesthésie à condition que :

- la thrombopénie soit stable sur plusieurs numérations successives,
- l'acte anesthésique soit réalisé par un opérateur entraîné,
- la parturiente bénéficie d'une surveillance neurologique en postpartum.
- la patiente n'ait pas pris d'aspirine au cours des trois derniers jours

(G1+) Il est recommandé de mettre rapidement en place une analgésie périmédullaire parce qu'elle est bénéfique pour l'évolution de la pression artérielle et pour l'hémodynamique utéro-placentaire, et parce qu'elle facilite la prise en charge en cas de recours à une césarienne.

(G2+) Il est possible d'utiliser l'oxytocine (Syntocinon®) pendant et après le travail.

(G1-) La méthylergométrine (Méthergin®) est contre indiquée chez la femme prééclamptique.

(G1+) En cas de rachianesthésie, il est recommandé de limiter le remplissage vasculaire préalable aux cristaalloïdes et à un maximum 1000 ml et de réduire ou suspendre le traitement antiHTA administré par voie IV jusqu'à l'installation complète du bloc.

(G1-) La dose test adrénalinée n'est pas recommandée chez la femme prééclamptique.

(G1+) En cas d'anesthésie générale, il est recommandé de faire une évaluation des critères d'intubation difficile immédiatement avant l'induction, *de pratiquer une induction en séquence rapide avec intubation*, de veiller à la prévention de la poussée hypertensive induite par l'intubation trachéale et de prévoir systématiquement le risque d'extubation à problème

(G2+) Il est possible de pratiquer une ALR après une crise d'éclampsie si les conditions suivantes sont réunies : 1/la femme a repris conscience, 2/elle n'a pas de déficit neurologique, 3/son état clinique est stable.

(G1+) En cas de convulsions subintrantes et/ou de troubles de la conscience, l'anesthésie générale est recommandée.

7. Après la prééclampsie

7.1. Pronostic des enfants nés de mère en prééclampsie (consensus professionnel)

(G1+) Il est recommandé d'informer les pédiatres des thérapeutiques administrées aux mères.

(G1+) En cas de prématurité ou de RCIU, il est recommandé au pédiatre et à l'obstétricien d'informer conjointement les parents des risques encourus.

(G2+) En cas de HELLP syndrome sévère et surtout en cas de SHAG, il est possible de discuter un dépistage néonatal du déficit en LCHAD. A défaut, il est conseillé une surveillance attentive du nourrisson et la réalisation d'un profil des acides gras à chaîne longue en cas d'altération clinique.

7.2. Suivi du postpartum précoce (consensus professionnel)

(G1+) Après l'accouchement, il est recommandé d'effectuer une surveillance stricte clinique et biologique pendant au moins 48 heures, elle comporte :

- une surveillance rapprochée de la pression artérielle avec adaptation thérapeutique en fonction des chiffres tensionnels. (cf. figure 1)
- l'évaluation quotidienne des apports hydriques, du poids et de la diurèse.

(G1+) Pour les femmes présentant une défaillance organique, une hospitalisation en secteur de réanimation est recommandée.

(G1+) Une surveillance tensionnelle bi-hebdomadaire et une consultation chez un médecin sont recommandées dans les 2 à 3 premières semaines du post-partum.

(G1+) Lors de la consultation postnatale réglementaire, il est recommandé de vérifier la normalisation tensionnelle et la disparition de la protéinurie.

(G2+) En l'absence de facteurs de risque et d'anomalies biologiques, il est possible de prescrire une contraception oestro-progestative lors de la consultation post natale.

7.3. Suivi à long terme

(G1+) Si l'HTA et/ou la protéinurie persistent 3 mois après l'accouchement, il est recommandé de prendre un avis médical spécialisé.

(G1-) Il ne faut pas pratiquer un examen histologique rénal en postpartum, sauf dans un des cas suivants :

- insuffisance rénale persistante,
- signes d'affection systémique,
- protéinurie persistant plus de 6 mois après l'accouchement.

(G1+) Il est recommandé de rechercher des anticorps antiphospholipides après une PE sévère et précoce.

(G1-) Il n'est pas recommandé de pratiquer un bilan de thrombophilie héréditaire, sauf dans l'un des cas suivants :

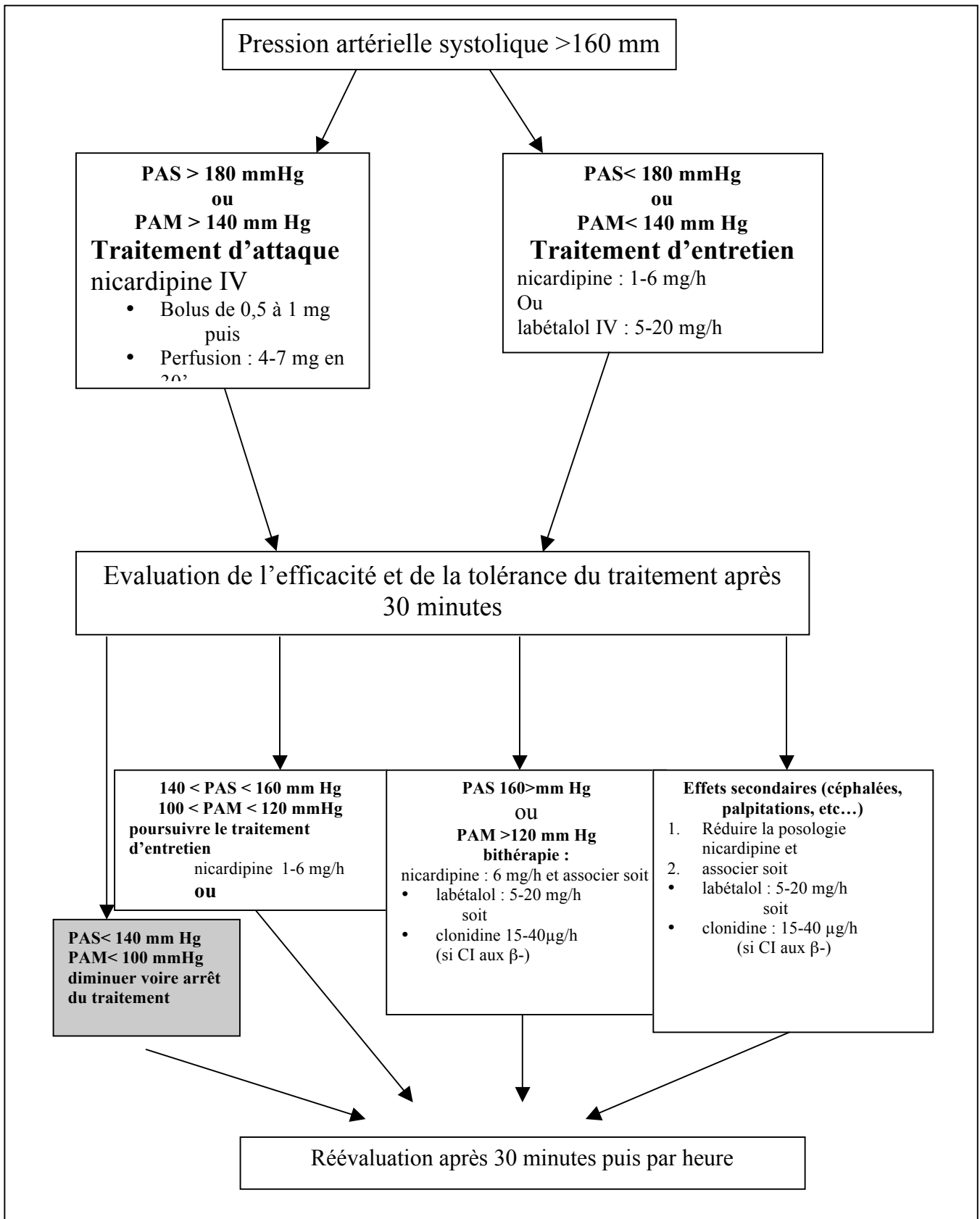
- antécédents personnels ou familiaux de maladie veineuse thromboembolique,
- PE précoce,
- association à un RCIU sévère, à un HRP ou à une mort fœtale in utero.

(G1+) Un suivi spécialisé précoce (avant 14 SA) est recommandé pour les grossesses ultérieures, chez toute femme aux antécédents de PE précoce.

(G1+) Il est recommandé de surveiller l'ensemble des facteurs de risque cardio vasculaires, rénaux et métaboliques au long cours après une PE sévère.

Au total, il apparaît qu'au cours de ces huit dernières années, si la compréhension de la physiopathologie de la prééclampsie a beaucoup progressé, peu de modifications de prise en charge ont fait la preuve de leur efficacité. Les avancées principales nous semblent concerner principalement l'organisation des soins en réseau et l'importance capitale d'une information de la mère et de son conjoint tout au long de la maladie. Cette information se conçoit au mieux de manière prospective et collégiale permettant aux futurs parents de participer le plus possible aux décisions thérapeutiques.

Figure 1: Algorithme de prescription du traitement antihypertenseur
 (PAM : pression artérielle moyenne = [PA Systolique + 2 PA Diastolique] / 3)



Liste des participant à la RFE prééclampsie

Pilotage		Relecteurs	Sociétés
M. Collet	SFMP	F. Bonnet	SFAR
D. Luton	CNGOF	F. Mercier	
T. Pottecher	SFAR	MP. Bonnet	
V. Zupan	SFP	A. Le Gouez	
		M. Bruyere	
		S. Roger-Christoph	
Experts			
Définitions et conséquences des HTA de la grossesse	N. Berkane	D. Edouard	
Epidémiologie de la pré éclampsie	F. Goffinet	JP. Bellefleur	
Physiopath générale de la PE	V. Tsatsaris	D. Benhamou	
Marqueurs prédictifs de la PE	F. Bretelle	A. Launoy	
Le placenta de la PE :correlations anatomocliniques	P. Marcorelles		
Médicaments utilisables au cours de la PE	R. Serreau	S. Marret	SFP
Prise en charge en réseau de la pré éclampsie	N. Wimer + B. Branger	T. Debillon	
Prise en charge hospitalière de la prééclampsie	P. Diemunsch + B. Langer	O. Baud	
Critères et modalités de l'arrêt de la grossesse	B. Haddad	V. Pierrat	
Modalités de transfert des PE	F. Trabold		
Eclampsie	O. Collange	G. Dauphin	CNGOF
Manifestations respiratoires et circulatoires de la PE	JF. Brichtant	O. Multon	
Rein et pré éclampsie	B. Moulin	S. Braig	
Foie et pré éclampsie	J. Bernuau	F. Perrotin	
Hématome rétroplacentaire	C. Bohec		
Hémostase et pré éclampsie	AS. Ducloy-Bouthors	A. Serry	CIANE
Anesthésie Analgésie et pré éclampsie	G. Aya		
Pronostic des NN nés de mère en PE	V. Zupan		
Devenir à court terme (3 mois) des mères en post natal	M. Dreyfus		
Pronostic à long terme des mères	O. Pourrat	Secrétariat	
Aspects médico-légaux de la prise en charge	F. Pierre	G. Arenz	

CIANE : Collectif interassociatif autour de la naissance

Références

1. [Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, Liberati A, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann H, Edejer TT, Vist GE, Williams JW Jr; GRADE Working Group.](#) Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group BMC Health Serv Res. 2004 22;4: 38.
2. [Atkins D, Briss PA, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Hill S, Jaeschke R, Liberati A, Magrini N, Mason J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann H, Edejer TT, Vist GE, Williams JW Jr; GRADE Working Group.](#) Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. BMC Health Serv Res. 2005 23;5:25.
3. Comité des référentiels cliniques de la SFAR : méthodologie RFE