

Étude PHOENIX : essai contrôlé à répartition aléatoire comparant l'accouchement précoce planifié à la prise en charge habituelle de la pré-éclampsie entre 34 et 36^{6/7} semaines

Sophie-Camille Hogue^{1,2}, Pharm.D., Geneviève Brassard^{1,2}, Pharm.D., Flora Chen^{1,2}, Pharm.D., Laurence Gaudet^{1,3}, Pharm.D., Ema Ferreira^{4,5}, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D., FCSHP, FOPQ

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

³Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁵Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 29 mars 2020; Accepté après révision par les pairs le 22 juin 2020

Titre : *Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomized controlled trial.* Lancet 2019;394:1181–90¹.

Auteurs : Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszczak E et coll. pour le groupe d'investigateurs PHOENIX (*Pre-eclampsia in hospital: early induction or expectant management*).

Commanditaires : Le National Institute for Health Research a financé cette étude.

Cadre de l'étude : La pré-éclampsie est une condition spécifique à la grossesse, pouvant progresser vers une atteinte multisystémique caractérisée par le développement d'hypertension artérielle (HTA) et de protéinurie dès 20 semaines de gestation². Le moment optimal à prévoir pour l'accouchement des femmes présentant une pré-éclampsie entre 34 et 36^{6/7} semaines demeure indéterminé². Wang et coll. se sont intéressés à l'efficacité et à la sécurité de l'accouchement planifié comparativement à la prise en charge usuelle, soit une surveillance rapprochée jusqu'à 37 semaines de gestation³. L'étude a démontré que l'accouchement précoce diminuait le risque de complications maternelles, sans pouvoir conclure au sujet de l'impact d'un tel accouchement sur le nouveau-né. Une méta-analyse Cochrane de Cluver et coll. s'est également intéressée à ce sujet dans une revue systématique de 2017⁴. Les résultats sont semblables à ceux de Wang et coll³.

La présente étude vise donc à évaluer si un accouchement précoce des femmes atteintes de pré-éclampsie entre 34 et 36^{6/7} semaines diminue l'incidence de complications maternelles, sans engendrer de conséquences négatives néonatales comparativement à la prise en charge usuelle.

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai contrôlé à répartition aléatoire, sans insu, comparant deux groupes de traitement en parallèle dans 46 hôpitaux anglais et gallois. Les analyses statistiques des résultats maternels et néonataux ont été réalisées en intention de traiter. Une analyse *per protocole* des résultats néonataux a également été effectuée. L'objectif primaire composite maternel visait une réduction de risque de 25 %. Quant à l'objectif primaire néonatal, le choix s'est porté sur une marge de non-infériorité de 10 % et de 8 % selon la puissance à atteindre.

Patients : Les femmes admissibles à la répartition aléatoire devaient être âgées d'au moins 18 ans, être entre 34 et 36^{6/7} semaines de grossesse, fournir leur consentement écrit et avoir reçu un diagnostic de pré-éclampsie ou de pré-éclampsie surajoutée, tel que la définit l'International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) (tableau D)⁶. La grossesse devait être simple ou gémellaire (dichoriale diamniotique), dont au moins l'un des fœtus était viable. Les femmes ayant un accouchement déjà planifié dans les 48 heures suivantes étaient exclues. Un algorithme de minimisation a été utilisé pour assurer l'équilibre entre les groupes. Il comprenait : la grossesse simple ou gémellaire, la sévérité de l'HTA dans les 48 heures avant l'entrée dans l'étude, le nombre de grossesses antérieures, l'antécédent de césarienne et l'âge gestationnel.

Interventions : Les participantes ont été réparties aléatoirement et en toute sécurité selon un ratio 1:1 dans le groupe intervention, soit un accouchement vaginal ou une césarienne dans les 48 heures, ou dans le groupe témoin, soit la prise en charge habituelle selon les lignes directrices du National Institute for Health and Care Excellence. Celles-ci recommandent de choisir le moment de l'accouchement qui permet de réduire la morbidité maternelle et néonatale⁷.

Pour toute correspondance : Sophie-Camille Hogue, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, CANADA; Téléphone : 514 345-4603; Courriel : sophie-camille.hogue.hsj@sss.gov.qc.ca

Tableau I. Définitions de la pré-éclampsie et de la pré-éclampsie surajoutée selon l'ISSHP

Pré-éclampsie	Pré-éclampsie surajoutée
Hypertension gestationnelle (survenue après 20 semaines de grossesse) accompagnée d'au moins une des conditions suivantes :	Hypertension pré-grossesse accompagnée de :
<ul style="list-style-type: none">• Protéinurie• Dysfonction d'un organe maternel :<ul style="list-style-type: none">• Insuffisance rénale aiguë• Atteinte hépatique avec ou sans douleur épigastrique• Complications neurologiques• Complications hématologiques• Dysfonction placentaire	<ul style="list-style-type: none">• Dysfonction d'un organe maternel compatible avec la pré-éclampsie

Points évalués : Cette étude évaluait deux objectifs primaires à court terme. L'objectif primaire composite maternel de morbidité comportait des éléments du modèle *fullPIERS*, un modèle validé de prédiction des complications maternelles dans les 48 heures après une admission pour une pré-éclampsie (tableau II), et une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 160 mmHg à tout moment après la répartition aléatoire^{8,9}. L'objectif primaire néonatal était constitué d'un objectif composite à court terme et d'un objectif à long terme. L'objectif néonatal à court terme comprenait une mort périnatale, une mort néonatale, soit dans les sept jours après l'accouchement, et l'admission à une unité de soins néonatale. Aucun objectif à long terme n'a été évalué dans cette étude. Les objectifs secondaires maternels et néonataux évalués sont présentés dans le tableau III.

Résultats : Parmi les 4498 femmes évaluées initialement entre le 29 septembre 2014 et le 10 décembre 2018, 1606 étaient admissibles. Des 901 femmes qui ont accepté de participer à l'étude, 450 ont été réparties dans le groupe intervention et 451 dans le groupe témoin. La plupart des caractéristiques des deux groupes étaient semblables. Cependant, les femmes du groupe intervention présentaient légèrement moins d'antécédents de pré-éclampsie et de prescription d'aspirine, bien que les groupes aient été jugés similaires par les auteurs. Seules trois femmes ont été perdues au suivi.

La proportion de femmes ayant subi un événement de l'objectif primaire composite était significativement plus faible dans le groupe intervention (65 %) que dans le groupe témoin (75 %; risque relatif ajusté [RR] : 0,86; IC 95 % : 0,79-0,94, $p = 0,0005$). Cette étude a démontré une réduction significative du risque relatif à deux éléments du résultat composite, soit une complication du *fullPIERS* (15 % des femmes du groupe intervention et 20 % des femmes du groupe témoin; RR : 0,76; IC 95 % : 0,59-0,98) ou une PAS supérieure ou égale à 160 mmHg (60 % des femmes du groupe intervention et 69 % des femmes du groupe témoin; RR : 0,85; IC 95 % : 0,77-0,94). À part deux femmes ayant eu un travail spontané, toutes les femmes du groupe intervention ont suivi la procédure prévue, mais 120 patientes n'ont pas reçu l'intervention dans les délais prévus. Dans le groupe intervention, l'induction pour 327 femmes (73 %) a débuté dans les 48 heures après leur admission. Dans le groupe témoin, 244 femmes (54 %) avaient une indication médicale pour accoucher avant 37 semaines et seulement deux femmes ont accouché avant ce nombre de semaines.

Une plus faible proportion de femmes du groupe intervention ont progressé vers une pré-éclampsie sévère (RR : 0,86; IC 95 % : 0,79-0,94). La proportion de femmes qui ont reçu des antihypertenseurs était plus faible dans le groupe intervention (RR : 0,95; IC 95 % : 0,91-0,99). La proportion de décollements placentaires était identique dans chaque groupe (RR : 1,00; IC 95 % : 0,37-2,67).

La proportion de nouveau-nés ayant subi au moins un événement compris dans l'objectif composite primaire néonatal dans le groupe avec un accouchement planifié était significativement plus grande que dans le groupe témoin, autant dans l'analyse en intention de traiter (RR : 1,26; IC 95 % : 1,08-1,47, $p = 0,0034$) que *per protocole* (RR : 1,40; IC 95 % : 1,18-1,66, $p < 0,0001$).

Aucune mortinaissance ou mortalité néonatale n'a été recensée. Davantage de nouveau-nés du groupe intervention ont été admis dans une unité néonatale comparativement au groupe témoin (RR : 1,26; IC 95 % : 1,08-1,47), principalement pour une prématurité (42 % groupe planifié; 25 % groupe témoin). Les autres causes d'admission ont été répertoriées sans montrer de différence importante entre les groupes. Pour les autres objectifs secondaires néonataux, aucune différence n'a été détectée entre les groupes. Les résultats sont similaires pour l'analyse *per protocole*.

Quant aux résultats maternels, plusieurs analyses de sous-groupes ont été réalisées, dont le nombre de grossesses antérieures, la sévérité de l'HTA 48 heures avant l'accouchement, l'âge gestationnel et la grossesse simple ou gémellaire. Les tests d'association étaient tous non significatifs, ce qui démontre qu'aucun sous-groupe ne diffère de la population à l'étude.

Ces mêmes analyses de sous-groupes ont été réalisées en intention de traiter et en *per protocole* pour les résultats néonataux. Elles n'ont montré aucune différence significative par rapport à la population à l'étude.

Tableau II. Objectifs primaires maternels et néonataux évalués

	Objectifs maternels	Objectifs néonataux
Résultats primaires	<ol style="list-style-type: none"> 1. PAS supérieure à 160 mmHg 2. Complications maternelles du <i>fullPIERS</i> <ol style="list-style-type: none"> a. Mortalité b. Système nerveux central (éclampsie, < 13 sur l'échelle de Glasgow, accident vasculaire cérébral ou atteinte ischémique transitoire ou réversible, cécité corticale, décollement de la rétine ou encéphalopathie postérieure réversible) c. Cardiorespiratoire (prise d'inotrope positif, trois antihypertenseurs parentéraux, ischémie myocardique ou infarctus, saturation en oxygène < 90 %, fraction \geq 50 % d'oxygène inspiré durant > d'une heure, intubation autre que pour la césarienne ou l'œdème pulmonaire) d. Hématologique (transfusion ou plaquettes < 50×10^9 par L sans transfusion) e. Hépatique (dysfonction ou rupture, hématome) f. Rénal (dialyse ou insuffisance rénale aiguë avec créatinine > 150 $\mu\text{mol/L}$ ou > 200 $\mu\text{mol/L}$ en cas de maladie rénale existante) g. Décollement placentaire 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Court terme : <ol style="list-style-type: none"> a. Décès néonataux (< sept jours de vie) b. Décès néonataux c. Admissions en néonatalogie 2. Long terme : <ol style="list-style-type: none"> a. Développement neurocognitif à deux ans selon le <i>PARCA-R</i>⁰

Abréviations : *PARCA-R* : Parent report of children's abilities-revised; PAS : pression artérielle systolique

Tableau III. Objectifs secondaires maternels et néonataux

	Objectifs maternels	Objectifs néonataux
Résultats secondaires	<ul style="list-style-type: none"> Éléments individuels du <i>fullPIERS</i> Utilisation d'antihypertenseurs Progression vers pré-éclampsie sévère Moment et type d'accouchement Maladie thromboembolique Indications supplémentaires pour provoquer le travail Décollement placentaire 	<ul style="list-style-type: none"> Mortinaissance Mortalité néonatale (< sept jours) Mortalité avant le congé Admission en néonatalogie Nuits par catégorie de soins Nuits à l'hôpital Poids à la naissance et percentile Âge gestationnel Score <i>Apgar</i> à cinq minutes pH ombilical artériel et veineux Oxygénothérapie avant le congé Jours sous oxygénothérapie Soutien respiratoire Autre indication ou raison d'admission en néonatalogie Ressources utilisées

Grille d'évaluation critique d'un article

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. La répartition aléatoire a été réalisée selon un ratio 1:1.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. Les auteurs ont choisi des analyses en intention de traiter.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Les données proviennent des dossiers médicaux au congé. Une étude évaluant la qualité de vie liée à la santé est en cours avec un suivi prévu deux ans plus tard, mais les résultats n'ont pas encore été publiés.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. Les résultats primaires et secondaires ont été analysés en intention de traiter. Le résultat primaire périnatal a aussi été analysé en <i>per protocole</i> .
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? NON. Cela serait impossible étant donné la nature de l'intervention.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les caractéristiques des femmes étaient similaires, sauf en ce qui concerne les antécédents de pré-éclampsie, donc la prescription d'aspirine était plus fréquente dans le groupe témoin.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? Inconnu. Il est impossible de savoir s'il y a eu des interventions différentes entre les deux groupes selon les informations données par les auteurs.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Pour les résultats maternels, l'accouchement précoce planifié était supérieur de manière statistiquement significative à la prise en charge anticipée (différence absolue de 10 %), mais pour les résultats néonataux, il était inférieur. L'article ne mentionne pas le nombre de sujets à traiter ; il serait de 10 patientes pour prévenir un événement du composite de l'objectif maternel principal.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Bien que certains IC 95 % frôlaient la valeur nulle, les IC 95 % étaient étroits, donc précis.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? OUI. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient peu restrictifs. L'étude était multicentrique et présentait une forte proportion de femmes caucasiennes. La définition de la pré-éclampsie et de la pré-éclampsie surajoutée par l'ISSHP est similaire à celle de la Société canadienne d'hypertension ¹¹ . La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada recommande une conduite similaire au groupe témoin dans l'étude ¹² . Ainsi, la population de femmes et les interventions sont similaires à ce qui existe au Québec.
Tous les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils été pris en considération? OUI. Les auteurs utilisaient les résultats multisystémiques du modèle <i>fullPIERS</i> pour évaluer la morbidité maternelle et plusieurs indicateurs pour l'évaluation de la morbidité néonatale.
Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs? L'étude a démontré une réduction significative du risque de complications maternelles et de PAS supérieure à 160 mmHg. Quant à la morbidité néonatale, l'étude a démontré que l'accouchement précoce augmentait le risque d'admission à l'unité néonatale.

Discussion

Cette étude est pertinente étant donné la rareté de la littérature scientifique médicale portant sur les conséquences maternelles, surtout néonatales, d'un accouchement précoce sur les femmes souffrant de pré-éclampsie entre 34 et 36^{6/7} semaines. L'étude PHOENIX a démontré qu'un accouchement précoce cause moins de complications maternelles que la prise en charge usuelle. L'objectif primaire composite évaluait tous les éléments du modèle *fullPIERS*, en plus de la PAS. Pris individuellement, ces objectifs restent statistiquement en faveur du groupe intervention. Wang et coll. ont rapporté une diminution significative des complications maternelles, de la pression artérielle et du besoin d'antihypertenseur lorsqu'on procédait à un accouchement planifié des femmes atteintes de pré-éclampsie après la 34^e semaine de grossesse³. Une méta-analyse Cochrane de Cluver et coll. a également vu une diminution du risque de mortalité et de morbidité maternelles dans le groupe ayant accouché précocement⁴.

L'étude mentionne que l'accouchement précoce entraînerait au moins une conséquence néfaste pour les nouveau-nés. Cependant, la seule différence significative observée entre les deux groupes est le nombre d'admissions à l'unité néonatale qui s'explique, en partie, par la prématurité. Les lignes directrices anglaises ne recommandent pas l'admission en néonatalogie d'un nouveau-né en bonne santé, né à plus de 34 semaines de grossesse. Elles proposent plutôt d'y

admettre les nouveau-nés qui présentent une certaine morbidité néonatale⁷. Pourtant, dans la pratique réelle, les résultats démontrent que les cliniciens admettent souvent les nouveau-nés sur la seule base de la prématurité. Ainsi, l'étude mentionne que l'accouchement planifié augmente le risque d'admission du nouveau-né en néonatalogie, sans démontrer d'augmentation des conséquences indésirables néonatales. L'impact clinique réel de l'accouchement planifié reste donc inconnu. D'ailleurs, dans leur étude, les auteurs du groupe Cochrane n'ont pas pu tirer de conclusion significative par rapport à l'objectif composite de mortalité et de morbidité néonatales⁴. Cependant, les résultats ont démontré une augmentation du risque de détresse respiratoire et du nombre d'admissions aux soins intensifs néonataux dans le groupe intervention. L'étude de Wang et coll., quant à elle, ne comportait pas de conclusion portant sur l'incidence des complications néonatales lors d'un accouchement entre 34 et 37 semaines de grossesse³.

Les forces de l'étude qu'il faut mentionner concernent l'absence de changements apportés au protocole ainsi que la taille de l'échantillon, considérablement supérieure à celles des études similaires. Le recrutement multicentrique était également pertinent, puisqu'il permet l'extrapolation des résultats. D'ailleurs, le protocole utilisé suit les recommandations internationales. La marge de non-infériorité choisie semble adéquate étant donné la différence de 11 % détectée pour la mortalité et les décès néonataux

entre le groupe accouchement précoce et le groupe de prise en charge usuelle dans une étude Cochrane de 2018, qui évaluait l'impact du type de prise en charge des femmes atteintes de pré-éclampsie sévère entre 24 et 34 semaines de gestation⁵. Finalement, les résultats obtenus dans la présente étude concordent avec ceux observés dans la littérature publiée jusqu'à ce jour.

Cependant, cette étude comporte certaines limites. Des biais de performance et de détection étaient possibles, puisqu'il s'agissait d'une étude ouverte. La répartition aléatoire était communiquée directement à la patiente et l'attribution au groupe était faite en mode libre. De plus, les auteurs n'ont pas décrit les traitements concomitants utilisés, ce qui aurait pu influencer les résultats maternels et néonataux. Par ailleurs, le groupe intervention présentait moins d'antécédents de pré-éclampsie et de prescription d'aspirine que le groupe témoin. Ceci aurait pu influencer les résultats en faveur du groupe de l'accouchement planifié, étant donné que le risque de base de ces femmes était inférieur à celui des femmes du groupe témoin. Par ailleurs, cette étude portait sur des patientes atteintes de pré-éclampsie sévère et non sévère sans en faire la distinction. Il faut donc interpréter les résultats avec précaution. Ensuite, il semble qu'il a été difficile de choisir des objectifs maternels qui reflètent adéquatement les manifestations multisystémiques de la pré-éclampsie. En outre, l'objectif composite néonatal comprenait des indicateurs d'impacts différents. Aucune mesure validée ne fait actuellement consensus au sujet de la morbidité néonatale.

Finalement, le nombre de complications maternelles et néonatales était plus élevé que prévu. Néanmoins, les auteurs ont mentionné que cela n'avait pas influencé les résultats. De plus, les auteurs ont fait preuve de transparence en expliquant les raisons pour lesquelles ils n'ont pas procédé à de multiples tests statistiques d'ajustement pour les facteurs confondants. Les tests multiples sont controversés, parfois même critiqués et peuvent entacher la validité interne de la méthodologie¹³.

Conclusion

L'étude PHOENIX a démontré que l'accouchement précoce réduit la survenue de complications maternelles de la pré-éclampsie entre 34 et 36^{6/7} semaines comparativement à la prise en charge actuelle, sans démontrer de non-infériorité pour les conséquences néonatales. Étant donné les caractéristiques de l'étude et de la population, il est possible d'appliquer ces conclusions à la population nord-américaine. Cependant, il faut être prudent dans l'interprétation des résultats, car la progression de l'hypertension en pré-éclampsie sévère aurait pu affecter le score composite maternel. Certains aspects de l'étude devraient faire l'objet de davantage de recherche, comme les impacts précis de l'accouchement précoce sur le nouveau-né. Cette étude permet toutefois de combler un manque dans la littérature et de favoriser une discussion plus éclairée avec les patientes atteintes de pré-éclampsie entre 34 et 36^{6/7} semaines.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été rédigé dans le cadre du cours de communication scientifique de la maîtrise en pharmacothérapie avancée de l'Université de Montréal. Les auteurs remercient Louise Mallet et Christine Hamel, responsables de ce cours. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszczak E et coll. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomized controlled trial. *Lancet* 2019;394:1181-90.
2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.
3. Wang Y, Hao M, Sampson S, Xia J. Elective delivery versus expectant management for pre-eclampsia : a meta-analysis of RCT. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295:607-22.
4. Cluver C, Novikova N, Koopmans CM, West HM. Planned early delivery versus expectant management for hypertensive disorders from 34 weeks gestation to term (Review). *Cochrane Database Syst. Rev* 2017;1(CD009273).
5. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HSM, Walker KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation (Review). *Cochrane Database Syst. Rev* 2018;10(CD003106).
6. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Ananth Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S et coll. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:291-310.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. [en ligne] <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107> (site visité le 21 janvier 2020).
8. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton PF, Côté AM et coll. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet* 2011;377:219-27.
9. Ukah UV, Payne B, Karjalainen H, Kortelainen E, Seed PT, Conti-Ramsden FI et coll. Temporal and external validation of the fullPIERS model for the prediction of adverse maternal outcomes in women with pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2019;15:42-50.
10. Johnson S, Bountziouka V, Brocklehurst P, Linsell L, Marlow N, Wolke D et coll. Standardisation of the parent report of children's abilities-revised (PARCA-R): a norm-referenced assessment of cognitive and language development at age 2 years. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:705-12.
11. Butalia S, Audibert F, Côte AM, Firoz T, Logan AG, Magee LA et coll. Hypertension Canada's 2018 guidelines for the management of hypertension in pregnancy. *Can J Cardiol* 2018;34:526-31.
12. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:416-38.
13. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990;1:43-6.