

Quels marqueurs pour la pré-éclampsie ?

Définitions

La pré-éclampsie (PE), ex-toxémie gravidique, est une spécificité de l'espèce humaine. Il s'agit d'un syndrome maternel qui comprend des oedèmes, une protéinurie, une hypertension, des lésions rénales et des troubles de la coagulation. Le syndrome foetal est marqué par une diminution du volume et de l'oxygénation du liquide amniotique avec retard de croissance intra utérin (R.C.I.U.).

Les critères de diagnostic chez la mère sont bien établis :

- Pression artérielle > 140/90 mm Hg
- Protéinurie > 0,3 g/ 24h
- Une hyperuricémie est fréquente
- Autres symptômes : oedèmes, céphalées, « mouches volantes », nausées, vomissements.

Les formes de pré-éclampsie peuvent être précoces (avant 34 Semaines d'Aménorrhée (SA)) dans 30% des cas environ (plus préjudiciables pour le fœtus) ou tardives (après 34 SA). Notons que l'HTA et la protéinurie disparaissent le plus souvent dans les jours ou semaines qui suivent l'accouchement.

L'éclampsie survient en cas de PE non maîtrisée et se traduit par des crises convulsives (épileptoïdes), des pertes de conscience, des oedèmes (+++), une protéinurie massive, un décollement placentaire, une insuffisance rénale aiguë (IRA), une hémorragie cérébrale, un oedème aigu du poumon (OAP).

Epidémiologie

- La fréquence de la PE est de l'ordre de 2 à 7 % chez les femmes nullipares en bonne santé et de 20 à 25 % s'il existe un facteur de risque majeur. L'HTA est sévère dans 6 à 15 % des cas.
- L'éclampsie est peu fréquente (< 0,1 %), mais est la cause de 15 à 20 % des décès dans les pays industrialisés.
- Mesures prophylactiques et traitements symptomatiques : la guérison a lieu le plus souvent sans séquelle et sans récurrence sur une grossesse ultérieure. Toutefois, dans 5 à 11 % des cas, il peut y avoir des complications à long terme.

En cas de PE sévère :

- Arrêt de la grossesse et délivrance du placenta si > 34 Semaines de grossesse (SG).

- Corticothérapie préventive si < 34 SG mais risque de complications (HELLP syndrome, hématome rétroplacentaire...)

Les traitements :

- Sulfate de magnésium (mieux que phénytoïne ou diazépam)
- Remplissage vasculaire pour corriger l'hypovolémie
- Antihypertenseurs (nicardipine, nifédipine)
- Aspirine

Facteurs de risque

Facteurs de risque majeurs :

- Primiparité, gemellité
- Hypertension chronique
- Diabète, obésité
- Thrombophilie pré-existante
- SAPL, déficit en PC/PS, résistance à PC activée, facteur V leiden (controverses).

Facteurs de risque secondaires :

- Facteurs paternels ou liés au couple
- Insémination avec donneur
- I.C.S.I avec sperme obtenu par voie chirurgicale
- Facteurs génétiques (prédisposition ?)
- Notion de « père dangereux ».

Physiopathologie

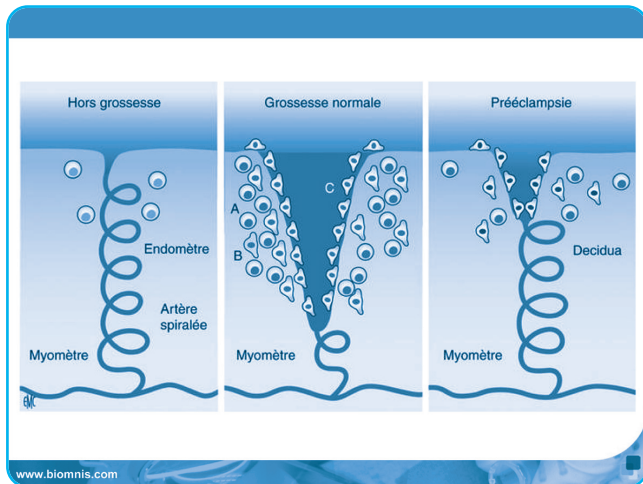
Un certain nombre d'hypothèses sont évoquées dans la physiopathologie de la pré-éclampsie, comme une placentation défavorable, une libération de débris placentaires, une activation endothéliale, une inflammation, un conflit génétique.

Placentation défavorable

- **Lors d'une placentation normale**, les cellules trophoblastiques pénètrent dans la profondeur du myomètre en direction des artères spiralées. Ainsi, l'endothélium des artères spiralées est remplacé par des cellules trophoblastiques : il y a création d'un système artériolaire à basse résistance sans contrôle vasomoteur maternel. Une protéine : la PP13 ou galectine 13, intervient dans la placentation et le remodelage des artères maternelles. Plusieurs cytokines sont impliquées dans l'angiogénèse et la stabilité vasculaire :

VEGF, PLGF, Angiopoïétine 2, IFN γ .

- **Lors d'une PE :** l'invasion utérine reste superficielle



Hypothèse des débris cellulaires

En cas de PE, il se produirait une amplification de l'apoptose des cellules trophoblastiques, l'apoptose étant sous l'action du TNF α , IL2, IFN γ , FAS-FAS ligand.

Inflammation

Le relargage des débris a pour conséquences une augmentation des stimuli inflammatoires. La liaison aux monocytes et neutrophiles libère du TNF α , de l'IL1 et 2 et des radicaux superoxydes. Ainsi, le stress oxydatif est majoré en cas de PE. L'ADN et la cytokératine foetale sont augmentés.

Autres réactions du placenta

Lors de la grossesse, l'inhibine A est sécrétée par le corps jaune puis par le placenta avec un pic à 11 SA, redescend jusqu'à un plateau à 14-25 SA puis réaugmente. Sa chute est très rapide en post-partum. En cas de PE, l'inhibine A augmente ainsi que l'activine A.

Activation endothéliale

Lors d'une grossesse normale, il y a libération de facteurs angiogéniques de type VEGF et PLGF qui stimulent la croissance placentaire et exercent une action systémique vasodilatatrice. De plus, le rapport prostacycline / thromboxane A2 est favorable. Dans la PE, l'action vasoconstrictrice prédomine (il existe un récepteur soluble du VEGF qui inhibe la liaison du VEGF à son récepteur cellulaire). L'expression de la sélectine E et de la sélectine P est augmentée.

Statut oxydant

Le radical NO* (vasodilatateur) est produit à partir de l-arginine sous l'action de la NOS III (endothéliale). Lors d'une PE, il y a accumulation de diméthyl-arginine asymétrique (ADMA) qui a une action inhibitrice de l'effet vasodilatateur. De même, le dialdéhyde malonique, marqueur de la peroxydation lipidique, augmente en cas de PE.

Aspects circulatoires et rénaux

La réactivité aux stimuli vasoconstricteurs est diminuée lors de la grossesse. Dans le rein, le flux plasmatique rénal (FPR)

et le taux de filtration glomérulaire (TFG) sont augmentés. En revanche, le FPR et le TFG sont diminués lors de la pré-éclampsie.

PE et hémostase

Les anticorps anti AT1 présents lors de PE, sont synchrones des symptômes maternels. Ils activent le récepteur AT1 (Angiotensine 2) et le PAI-1 mais inhibent l'invasion trophoblastique. Ils induisent la production de radicaux libres. Ils activent aussi le facteur tissulaire (initiateur de la voie extrinsèque de l'hémostase). L'activité de l'annexine A5 (protéine à action anticoagulante exprimée par les trophoblastes) diminue en cas de pré-éclampsie.

Aide attendue d'un marqueur de la PE

L'intérêt d'un marqueur biologique est de pouvoir :

- Repérer le risque de PE dès le premier trimestre de grossesse.
- Donner l'alerte sur l'imminence de l'aggravation d'une pathologie.
- Être le plus sensible et le plus spécifique possible.

Marqueurs mentionnés

Marqueurs mentionnés

Cités dans la biblio		A suivre	
Activine A	+/-	Cell free DNA	+
Inhibine A	+	sFlt1	+
Statut oxydant	+	P-sélectine	+
Annexine A5	-	ADMA	+
Anticorps anti-AT1	+	Acide urique	+
NB Doppler 2ème trim.		PP13	-
sur artères utérines		Endogline	+

Quelques études ont été entreprises sur l'intérêt du dosage de la **P-Sélectine** dans le plasma et ont montré que ce marqueur est utile entre 10 et 14 semaines d'aménorrhée avec une VPN de 99 % pour un cut-off de 60 ng/ml. **L'endogline** est un marqueur précoce car il augmente 2 à 3 mois avant le développement d'une PE. **La PP13** a une valeur prédictive au premier trimestre de grossesse (couplée avec un Doppler et les épreuves réalisées lors du test T21). **L'ADAM 12** est une métalloprotéase impliquée dans la croissance placentaire et foetale, liée à des récepteurs d'adhésion (type intégrines et syndécans) qui a une influence sur la différenciation et la survie cellulaire.

Elle existe sous deux formes moléculaires :

- ADAM 12-L (*long*) liée à la membrane.
- ADAM 12-S (*short*) sécrétée.

Le **BNP** et l'**Urotensine II** sont des marqueurs relativement nouveaux à considérer.

Il semble intéressant de suivre les travaux concernant la PP13, l'endogline et l'ADAM 12 qui pourraient être utiles pour prévoir l'apparition d'une pré-éclampsie.

