

Le dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre de la grossesse

La pré-éclampsie (PE) est une pathologie dont l'étiologie est multifactorielle. Elle concerne 1 à 4 % des grossesses, se développe dès le premier trimestre, mais les symptômes n'apparaissent qu'au troisième trimestre. La moitié des PE environ débutent précocement, avant 34 semaines ; ce sont les plus redoutées car elles sont associées à une prématurité iatrogène ou ont un retentissement fœtal (retard de croissance intra-utérin RCIU ou hématome rétro-placentaire).

Physiopathologie de la pré-éclampsie et utilité d'un test de dépistage

La définition de la PE est essentiellement clinique : tension artérielle systolique > 140 mm Hg et/ou diastolique > 90 mm Hg associée à une protéinurie > 0,3 g/24 h survenant après 20 semaines d'aménorrhée ; la présence d'œdèmes est classique, mais non discriminante. Environ 20 % des formes sont dissociées (sans protéinurie).

Cette maladie endothéliale maternelle guérit après l'accouchement (parfois, elle perdure jusqu'à 6 semaines) ; toutefois elle est pourvoyeuse de séquelles vasculaires : 20 % des femmes développeront une hypertension chronique et/ou un syndrome métabolique dans les suites d'une PE.

Le lit de la PE : le placenta

Au cours d'une grossesse normale, l'implantation du blastocyste avec sa couronne trophoblastique survient dans un milieu avasculaire, en hypoxie. Cette hypoxie relative fait que le trophoblaste, au lieu de se différencier, va proliférer et coloniser les parois vasculaires des artères spiralées, au niveau de la *decidua* et dans le tiers interne du myomètre. L'étendue et la profondeur de l'invasion des artères spiralées utérines sont déterminantes pour obtenir une implantation normale.

Dans la PE, il existe une mauvaise invasion placentaire par le trophoblaste, incomplète et peu profonde ; les parois artérielles restent musculaires et élastiques, non dilatées et avec un débit insuffisant, évoluant vers une maladie endothéliale maternelle généralisée.

Au niveau du trophoblaste, il existe des facteurs de régulation de l'angiogénèse (positifs ou négatifs), notamment le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), dont l'expression est modulée en fonction des conditions locales et des interactions génétiques. Ces facteurs de croissance angiogéniques agissent sur des récepteurs membranaires, dont Flt1. Ce récepteur, lorsqu'il est complet, stimule l'angiogénèse en favorisant la reconnaissance du VEGF. En cas de mauvaise implantation et de facteurs environnementaux défavorables, une forme différente de ce récepteur va proliférer (sFlt1 : partie soluble du récepteur) ; ces formes incomplètes (sFlt1 mais aussi des endoglines solubles) agissent comme des leurres qui vont capturer et neutraliser les facteurs de croissance favorisant l'implantation (VEGF, PlGF : *Placental Growth Factor*).

Au niveau placentaire, les éléments clés sont donc une faible invasion trophoblastique et une balance angiogénique / anti-angiogénique déséquilibrée.

Rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Au cours d'une grossesse normale, nous observons une diminution des résistances vasculaires périphériques, une augmentation du débit cardiaque d'environ 40 %, une augmentation de la compliance vasculaire et une diminution de la sensibilité aux vasopresseurs (angiotensine II, norépinéphrine) ; le SRAA est normalement stimulé. Au cours de la PE, le SRAA est inhibé, d'où une hypovolémie et une hypersensibilité à l'angiotensine II, avec un effet vasoconstricteur important.

Rôle de l'immunité

L'incompatibilité entre la mère et le fœtus a été beaucoup explorée, sur le modèle du rejet de greffe. Dans certains cas, prédomine une réaction contre des Ag paternels transmis au fœtus, entraînant une diminution des cytokines favorables à l'implantation, en particulier les prostacyclines. Le rôle de l'immunité est objectivé par certains faits : la PE est plus fréquente chez les femmes primipares, en cas de changement de paternité ou en cas de FIV par ICSI chirurgicale (dans ce cas, le sperme a peu de chance d'avoir été en contact avec l'endomètre).

Piste génétique

Une PE survenant chez une apparentée du premier degré augmente le risque de PE pour une grossesse suivante d'un facteur 2 à 4 ; un homme dont la compagne précédente a fait une PE induit pour la grossesse actuelle de sa nouvelle compagne un risque de PE multiplié par 2 par rapport à la population générale.

Trois hypothèses de transmission génétique sont discutées : une homozygotie mère-fœtus pour un gène récessif, une transmission polygénique ou une empreinte paternelle de type suppressive sur un gène récessif.

Le mécanisme de la PE est donc multifactoriel, reposant sur une conjonction de facteurs directement impliqués dans la lésion placentaire, et de cofacteurs (traitements ou maladies) ayant pour effet de favoriser un état d'hypercoagulabilité (SAPL, thrombophilie...), d'inflammation dérégulée et/ou de stress oxydatif pendant la grossesse. Les autres facteurs favorisants sont une hypertension chronique, un diabète gestationnel, une connectivite, un diabète de type 1, un âge maternel élevé, une exposition limitée au sperme, une histoire familiale de PE ou un antécédent de PE au cours d'une grossesse précédente.

Prévention de la pré-éclampsie et du RCIU par l'aspirine

Au cours des 30 dernières années, 60 essais randomisés ont été réalisés pour déterminer le rôle de l'aspirine dans la PE.

En 1985, une étude observationnelle, menée chez des femmes à risque élevé, ayant reçu de l'aspirine à la dose de 150 mg/j à partir de la 12^e semaine de grossesse, a montré une diminution des PE, des RCIU et des décès périnataux. Les études menées depuis lors (61 essais chez 59004 patientes) ont dispensé dans 97 % des cas un traitement par aspirine à partir de la 16^e semaine, à faible dose (50 à 80 mg/j), alors que seulement 3 % des patientes ont commencé leur traitement avant 16 semaines à la dose de 100 à 150 mg/j.

Ainsi, si tous les essais randomisés avec l'aspirine étaient rassemblés en une méta-analyse, l'aspirine aurait un effet modeste voire nul chez les femmes à risque de PE. Plusieurs experts suggèrent que l'hétérogénéité des résultats observés pourrait être expliquée par l'effet de l'âge gestationnel. En effet, l'absence de transformation des artères spiralées (AS) joue un rôle majeur dans l'origine de la PE. Plus la PE est précoce, plus le pourcentage de transformation des AS est faible : 75 % des AS sont non transformées dans les PE précoces (accouchées avant terme) tandis que moins de 35 % d'entre elles le sont dans les PE tardives (accouchées « à terme »). Or, la transformation des AS survient entre 10 et 16 semaines de grossesse. De fait, si l'on veut contrer ce processus, il faut intervenir tôt. En outre, il a été démontré que l'aspirine débutée au premier trimestre améliorerait la placentation profonde ce qui confirme l'importance d'une intervention thérapeutique précoce.

Ainsi, si l'on ne considère que les études au cours desquelles l'aspirine a été débutée avant 16 semaines, les résultats sont homogènes, montrant une réduction d'au moins 50 % du risque de PE (RR = 0,47 [0,34 - 0,65] ; p < 0,00001). Cet effet de

l'aspirine est beaucoup plus important sur les PE précoces (prévenues jusque dans 80 % des cas), probablement parce qu'elles sont plus associées à un défaut de placentation profonde. Sur les PE tardives, l'effet de l'aspirine est bien plus modeste. Enfin, l'effet bénéfique de l'aspirine à faible dose débuté avant 16 semaines a également été démontré sur les RCIU et les décès périnataux.

Quelles femmes bénéficient de l'aspirine ?

Ce sont les femmes sélectionnées sur un antécédent de pré-éclampsie (RR = 0,39 [0,24 - 0,64], p < 0,001) ou ayant un Doppler anormal au 1^{er} trimestre (RR = 0,46 [0,26 - 0,82], p < 0,01).

Toutes les femmes ne devraient-elles pas bénéficier de l'aspirine au premier trimestre de la grossesse ?

Non, car seulement 3 - 4 % ont des défauts de placentation et l'observance du traitement est < 50 %. De plus, si l'on n'identifie pas les femmes « à risque », elles seront privées d'un suivi adéquat (Doppler...) ; enfin, si les effets secondaires de l'aspirine sont rares, ils deviendront fréquents si toutes les femmes enceintes sont traitées.

Actuellement, les *NICE Guidelines* recommandent de traiter les femmes « à risque » (sélectionnées sur des facteurs de risque, ce qui représente 19 à 45 % des femmes enceintes !) avec 75 mg/j d'aspirine à partir de la 12^e semaine et jusqu'à l'accouchement. En France, les recommandations du CNGOF (2009) sont de commencer un traitement par aspirine (75-160 mg/j) chez les patientes à haut risque de PE, avant la 20^e semaine de grossesse.

Quand débuter l'aspirine ?

Entre la 8^e et la 14^e semaine de grossesse (il n'y a pas d'intérêt à commencer plus tôt). La prise le soir au coucher apparaît plus efficace dans la prévention des pathologies placentaires (rythme circadien).

A quelle dose ?

La majorité des études a utilisé la dose de 75 mg/j ; aujourd'hui, la tendance est plutôt d'administrer 100 à 150 mg/j en raison d'une « résistance » à des doses de 75-80 mg/j constatée chez environ 1/3 des femmes. En effet, la dose de 100 à 150 mg/j a été associée à moins de PE sévères chez les femmes « résistantes » à l'aspirine.

Quand arrêter ?

Entre 34 et 37 semaines ? Poursuivre jusqu'à l'accouchement ? Il n'y a pas actuellement de réponse précise à cette question.

Conclusion

L'aspirine débutée entre 10-16 semaines de grossesse prévient la pré-éclampsie (surtout les formes précoces), les RCIU et les décès périnataux. Elle doit être prescrite tôt, à une dose \geq 100 mg/j chez les femmes à risque élevé, évalué sur les antécédents de PE et les biomarqueurs.



Calcul de risque de pré-éclampsie au laboratoire

L'intérêt d'un dépistage précoce de la PE réside dans la possibilité d'instaurer une prophylaxie par aspirine. La mise en place d'un tel programme de dépistage pourrait bénéficier de dosages déjà effectués au cours de la grossesse, pour l'évaluation du risque de trisomie 21 (T21). L'idée est de sélectionner les femmes à risque en fonction de renseignements cliniques et de combiner ces renseignements avec des marqueurs biophysiques et des dosages biologiques.

Renseignements cliniques

- IMC : obésité, facteur de risque de PE,
- origine géographique : risque de PE augmenté chez les femmes originaires d'Afrique subsaharienne et des Antilles,
- parité : nulliparité, facteur de risque de PE,
- antécédent personnel ou familial de PE,
- hypertension chronique (traitée ou non),
- tabac : un tabagisme actif diminue le risque de PE (correction sur la distribution des marqueurs biologiques exprimés en MoM).

Mesures biophysiques

- Pression artérielle : mesurée entre 11+0 semaines d'aménorrhée (SA) et 13+6 SA, idéalement bi-bras (sinon un seul bras), permettant de calculer la Pression Artérielle Moyenne (PAM) à partir des pressions systolique et diastolique :

$$PAM = \text{Diastolique} + \frac{\text{Systolique} - \text{Diastolique}}{3}$$

- Doppler des artères utérines : index de pulsatilité (IP).

Dosages sériques de PAPP-A et de PIGF

Ils sont réalisés sur un prélèvement effectué entre 11+0 SA et 13+6 SA (1^{er} trimestre de la grossesse), conjointement au dépistage de T21 fœtale.

- **Le PIGF** (*Placental Growth Factor*), produit par le placenta, est un facteur angiogénique qui appartient à la famille du VEGF ; c'est un marqueur de la fonction endothéliale. La concentration circulante de PIGF diminue avant l'apparition des signes cliniques de PE.
- **La PAPP-A** (*Pregnancy-Associated Plasma Protein-A*) est un marqueur vasculaire, dosé en « routine » comme marqueur sérique de trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse. Plus sa concentration diminue, plus le risque de PE, notamment de PE sévère, est élevé.

Le calcul de risque est effectué au laboratoire ; il peut être réalisé en l'absence des mesures de pression artérielle et/ou Doppler (mais il sera moins précis) ; les dates des mesures biophysiques et du prélèvement biologique doivent être les plus proches possible. Plus le nombre de renseignements fournis est grand (renseignements cliniques, mesures biophysiques), plus l'estimation du risque sera performante. La combinaison des dosages sériques avec les renseignements cliniques et les marqueurs biophysiques permettrait de dépister 93 % des PE précoces (avec environ 5 % de faux positifs).

Le traitement par un logiciel approprié de l'ensemble de ces

données permet d'estimer un risque de PE précoce (< 34 SA) ou tardive (≥ 34 SA). Ce calcul n'est validé que pour les grossesses monofoetales.

Le seuil décisionnel est de 1/20. Un risque inférieur à 1/20 ne place pas la patiente dans un groupe à risque accru de PE.

Carole Emile, d'après les communications des Prs Yves Ville, Howard Cuckle, Emmanuel Bujold, Cyril Huissoud et Dr Corinne Sault lors d'un symposium sur « Le dépistage de la pré-éclampsie au 1^{er} trimestre de la grossesse », Lyon et Paris, 23 et 24 juin 2014.

Pour en savoir plus : quadryptique « Dépistage de la pré-éclampsie au premier trimestre de la grossesse ».

