

Un aperçu actuel

Prééclampsie

Malgré une poursuite de la baisse de la morbidité et de la mortalité maternelles et infantiles au 21^e siècle, la prééclampsie en particulier représente encore aujourd'hui un grand danger pour la femme enceinte et son enfant. Des études récentes ont en outre montré qu'elle avait également une influence sur la santé cardiovasculaire des personnes concernées au-delà de la grossesse.

Dr méd. Hanna Baumann^a, Prof. Dr méd. Olav Lاپaire^{a*}, PD Dr méd. Marc Baumann^{b*}

^a Frauenklinik, Universitätsspital Basel, Basel; ^b Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern

* Ces auteurs ont contribué à part égale à la réalisation de cet article.

Introduction

Avec une incidence de 6–8%, les maladies hypertensives de la grossesse sont aujourd'hui l'une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelles et périnatales, entraînant environ 40 000 décès maternels par an à travers le monde, en particulier dans les pays à bas standards médicaux.

Dans la pathogenèse de la maladie, il convient de faire la distinction entre la prééclampsie à début précoce («early-onset») et la prééclampsie à début tardif («late-onset»). La première forme, qui survient tôt dans la grossesse, est due à une implantation placentaire anormale. Dans la forme tardive, il existe une densification des microvillosités avec réduction de la taille des pores villositaires, ce qui entraîne une augmentation du stress oxydatif.

Initialement, la prééclampsie était définie comme une hypertension (pression artérielle $\geq 140/90$ mm Hg) nouvellement apparue pendant la grossesse associée à une protéinurie significative (≥ 300 mg/jour) ou à un rapport protéinurie/créatininurie ≥ 30 mg/mmol. La complication la plus redoutée est l'éclampsie, une crise convulsive généralisée survenant sur un terrain de prééclampsie. Les conséquences pour l'enfant sont surtout un retard de croissance intra-utérin avec un risque accru de mort fœtale intra-utérine et, plus tard dans la vie, des troubles cardiovasculaires à long terme et un syndrome métabolique. Des études récentes ont aussi de plus en plus mis en évidence d'autres atteintes organiques chez la mère dans le cadre d'une prééclampsie. Cela a conduit à un élargissement de la définition, qui a été publiée en 2018 par l'«International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy» (ISSHP) [2].

La nouvelle définition inclut une hypertension ($>140/>90$ mm Hg) apparue pour la première fois pendant la grossesse et après 20 semaines de grossesse (SG), associée à au moins un des critères suivants: protéinurie, dysfonctionnement d'organes maternels (rein, foie, poumon, atteinte hématologique ou neurologique) et/ou restriction de croissance fœtale.

Ainsi, la présence d'une excrétion urinaire élevée de protéines n'est plus obligatoire pour la pose du diagnostic [1, 2]. Elle se retrouve cependant dans la majorité des cas de prééclampsie (75%).

Des données récentes démontrent en outre un risque accru de conséquences cardiovasculaires à long terme chez les femmes ayant été victimes d'une prééclampsie. Il a ainsi été montré que ces patientes présentent, après la grossesse, un risque quatre fois plus élevé d'hypertension artérielle ultérieure et un risque deux fois plus élevé de cardiopathie ischémique, d'accident vasculaire cérébral ou d'autres événements thromboemboliques.

Il n'existe actuellement aucun traitement causal de la prééclampsie. La stratification précoce du risque est dès lors d'autant plus importante. Le diagnostic clinique fait aujourd'hui également appel à des marqueurs biochimiques qui peuvent simplifier et étayer le diagnostic avec ou déjà peu avant l'apparition des premiers symptômes cliniques.

Prédiction et prévention

Comme mentionné auparavant, il n'existe actuellement aucun traitement de la prééclampsie. Cependant, il a été démontré que l'utilisation précoce (avant 16 SG, poursuivie jusqu'à la 36^e SG) d'acide acétylsalicylique à

faible dose (75–150 mg par jour) pouvait réduire de manière significative le risque de développer une prééclampsie «pré-terme». Il est donc d'autant plus crucial d'identifier les patientes à haut risque afin de les suivre plus étroitement pendant la grossesse et, le cas échéant, de mettre en place des mesures préventives. Sur la base des résultats d'une grande méta-analyse portant sur plus de 25 millions de grossesses, le «National Institute for Health and Care Excellence» (NICE) a formulé les facteurs de risque suivants, qui identifient les femmes présentant un risque élevé de développer une prééclampsie: maladies hypertensives de la grossesse lors d'une grossesse précédente, maladies rénales chroniques, maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé ou le syndrome des antiphospholipides, diabète sucré de type 1 ou 2 et hypertension chronique. Si au moins un de ces facteurs de risque élevé est présent, la femme enceinte devrait prendre de l'acide acétylsalicylique à faible dose. De l'acide acétylsalicylique devrait également être prescrit si deux facteurs de risque modéré ou plus peuvent être identifiés. Le NICE définit les critères suivants comme des facteurs de risque modéré: nulliparité, âge de 40 ans ou plus, grossesse précédente remontant à plus de 10 ans, indice de masse corporelle (IMC) ≥ 35 kg/m² lors de la première consultation, antécédents familiaux de prééclampsie et grossesse multiple [1, 3].

Dépistage de la prééclampsie au premier trimestre

Même si les facteurs de risque susmentionnés ont pu être identifiés et prouvés dans des études, la prédiction de la prééclampsie sur la seule base des facteurs de risque reste impré-

cise. Pour cette raison, des études récentes se sont fixées pour objectif de développer des algorithmes de prédiction, à l'instar du dépistage de l'anéuploidie au premier trimestre. Il a ainsi été démontré qu'une combinaison de paramètres cliniques et de marqueurs biochimiques permet de déterminer de manière fiable le risque de développer une prééclampsie au cours de la grossesse actuelle. Wright et al. ont développé à cet effet un algorithme composé des facteurs de risque maternels, de la pression artérielle moyenne (PAM), de l'index de pulsatilité (IP) moyen des artères utérines (déterminé par échographie Doppler) et de la protéine pro-angiogénique «placental growth factor» (PIGF), déterminée dans le sérum maternel [4]. La seule étude multicentrique réalisée à ce jour et portant sur 8775 cas, qui a comparé l'algorithme de la «Fetal Medicine Foundation» (FMF) de Londres utilisant la PAM, l'IP des artères utérines et le PIGF avec les recommandations du NICE et de l'«American College of Obstetricians and Gynecologists» (ACOG) montre qu'avec le calcul du risque de la FMF, le taux de détection d'une prééclampsie est de 100% avant 32 SG, de 75% avant 37 SG et de 43% à ≥ 37 SG, pour un taux de faux positifs (TFP) de 10%. En comparaison, les taux de détection avec les critères NICE sont de 41%, 39% et 34%, pour un TFP de 10,2%. En appliquant les recommandations de l'ACOG, les taux de détection étaient de 94% avant 32 SG, de 90% avant 37 SG et de 89% après 37 SG, pour un TFP de 64,2% [3, 5]. Actuellement, ce dépistage n'est pas remboursé en tant que tel en Suisse. L'examen Doppler des artères utérines peut être intégré à l'examen dans le cadre du dépistage du premier trimestre et ne représente pas un surcoût important en termes de temps et en termes financiers. Il en va de même pour la mesure standardisée de la pression artérielle. Les coûts supplémentaires pour le diagnostic de laboratoire ne sont actuellement pas encore des prestations obligatoires de l'assurance de base. Concernant l'échographie, l'échographie normale du premier trimestre est remboursée, mais pas l'échographie Doppler supplémentaire. Compte tenu des données solides disponibles, il serait souhaitable d'intégrer le dépistage de la prééclampsie dans le dépistage du premier trimestre et de le rembourser en conséquence. Étant donné que ce sont en particulier les primipares sans facteurs de risque préexistants qui peuvent profiter considérablement de ce dépistage et, le cas échéant, de la prise prophylactique quotidienne d'acide acétylsalicylique à faible dose en cas de risque accru, il serait judicieux de proposer cet examen de dépistage à toutes les femmes enceintes et pas seulement à un collectif à risque sélectionné. Dans son avis d'experts n° 57 [5],

la Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique (SSGO) prend clairement position à ce sujet et recommande actuellement d'attendre d'autres études de validation avant d'établir définitivement un dépistage généralisé de la prééclampsie dans le cadre du suivi de la grossesse en Suisse. À l'heure actuelle, il semble judicieux de le limiter aux médecins disposant d'une certification supplémentaire et aux centres spécialisés. Des cours correspondants sont déjà proposés par la FMF ou par la Société Suisse d'Ultrasons en Médecine – Section Gynécologie et Obstétrique (SSUMGO), une certification n'étant actuellement possible que par la FMF.

Prophylaxie

Dans un collectif à haut risque, il a été démontré qu'une utilisation précoce d'acide acétylsalicylique (au moins 100 mg par jour le soir, début de la prise avant 16 SG) pouvait réduire le risque de développer une prééclampsie de 17%, avec une réduction du risque relatif d'accouchement prématuré de 14% et de décès périnatal de 8%. L'étude ASPRE a finalement constitué une percée dans l'histoire à succès de l'acide acétylsalicylique pour la prophylaxie de la prééclampsie [6]. Cette étude multicentrique prospective, randomisée, en double aveugle, publiée en 2017 et portant sur 1776 femmes présentant un risque accru de prééclampsie sur la base du calcul du risque selon la FMF a montré que la prise de 150 mg d'acide acétylsalicylique, débutée avant 16 SG, permettait de réduire de 62% le développement d'une prééclampsie «pré-terme», la survenue d'une prééclampsie à début précoce (avant 34 SG) pouvant même être réduite de 82% («number needed to treat» [NNT] = 36). Cependant, aucun effet significatif n'a été démontré pour le développement d'une prééclampsie tardive. Ces résultats ont été confirmés par des méta-analyses récentes [7, 8]. Il est donc possible de conclure qu'avec l'acide acétylsalicylique, nous disposons d'un médicament bon marché et avec peu d'effets indésirables pour la prévention de la prééclampsie. Ce collectif à haut risque, qui profite de la prise d'acide acétylsalicylique, peut aujourd'hui être identifié de manière fiable grâce au dépistage de la prééclampsie au premier trimestre.

Contrôles ambulatoires

Les femmes enceintes qui présentent un risque accru de prééclampsie (sur la base de l'anamnèse ou d'un dépistage au cours du premier trimestre) doivent faire l'objet d'un suivi ambulatoire plus étroit que les femmes enceintes à faible risque. L'intervalle entre les contrôles doit être déterminé en fonction de leur profil de risque, en tenant également compte de la SG et

des conséquences qui en découlent (par exemple induction de la maturation pulmonaire, prolongation ou interruption de la grossesse). Lors de la consultation, l'urine doit être régulièrement analysée pour détecter une protéinurie et la pression artérielle doit être mesurée de manière standardisée, et ce, comme mentionné ci-dessus, à des intervalles plus rapprochés que chez les femmes présentant un faible risque de prééclampsie. Les femmes enceintes devraient être formées à l'automesure de la pression artérielle à domicile et tenir un journal correspondant [9]. Il convient également de surveiller les signes neurologiques, tels que les céphalées et les troubles visuels, ainsi que les œdèmes (avec prise de poids importante >1 kg/semaine), les douleurs dans la région abdominale supérieure et les paramètres de laboratoire tels que des valeurs hépatiques élevées (alanine aminotransférase [ALAT] et aspartate aminotransférase [ASAT]), la thrombocytopénie et les signes d'hémolyse (hémoglobine, hémocrite, lactate déshydrogénase, haptoglobine, bilirubine, potassium sérique). Des échographies régulières doivent en outre être effectuées pour évaluer la croissance fœtale et la perfusion fœtale par Doppler.

Marqueurs biochimiques dans le diagnostic

Même si les paramètres cliniques et de laboratoire sont étroitement surveillés, le diagnostic de la prééclampsie reste complexe, surtout si la patiente présente déjà des comorbidités. Étant donné que les manifestations organiques peuvent être hétérogènes, tous les paramètres surveillés ne sont que des symptômes du trouble de la placentation et il est impératif de disposer de méthodes diagnostiques plus précises pour identifier les femmes concernées. Au fur et à mesure que des connaissances supplémentaires sur la pathogenèse de la prééclampsie ont été acquises, des biomarqueurs angiogéniques jouant un rôle direct dans la survenue de cette maladie ont été identifiés. Les deux paramètres biochimiques PIGF et «soluble fms-like tyrosine kinase 1» (sFlt-1) se sont notamment établis pour le diagnostic et montrent des altérations jusqu'à dix semaines avant la manifestation clinique de la maladie. On constate en particulier des valeurs de PIGF abaissées (<100 pg/ml) au cours du premier trimestre ou un ratio sFlt-1/PIGF augmenté après la 20^e SG. Il s'est avéré qu'un ratio sFlt-1/PIGF <38 permet d'exclure une prééclampsie dans la semaine suivante avec une sensibilité (80%) et une spécificité (78,3%) élevées («area under the receiver-operator curve» [AUC] de 90%). La valeur prédictive négative était de 99,3% et la valeur prédictive positive de 36,7%. Le seuil de 38 a été identifié comme une valeur prédictive impor-

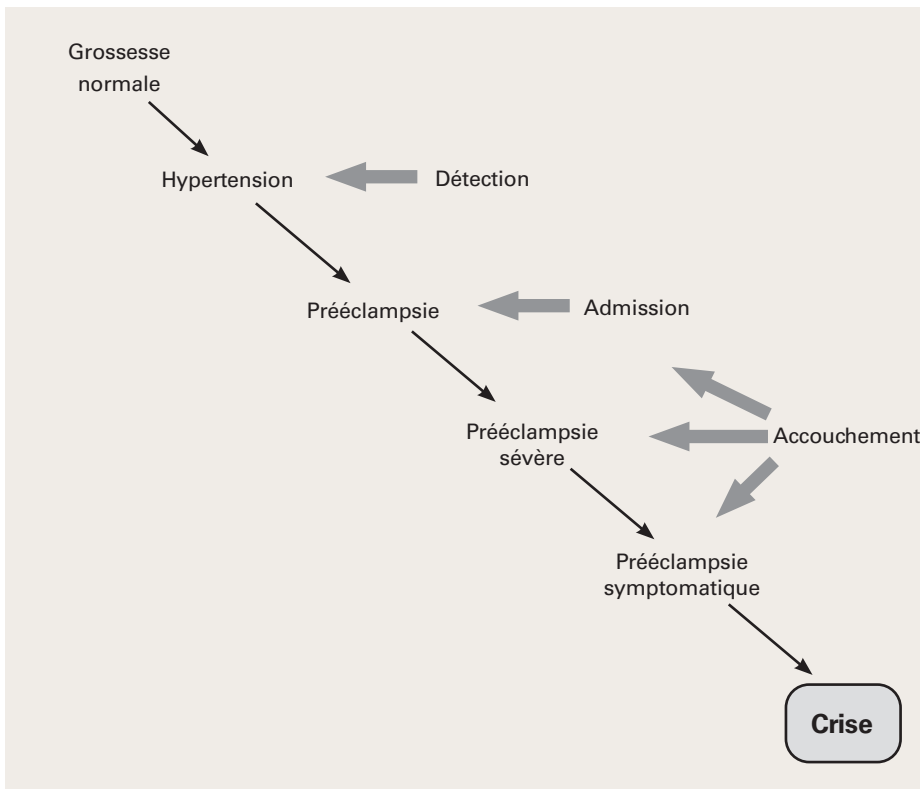


Figure 1: Phases de la prééclampsie: chaque phase nécessite une adaptation du lieu et du rythme d'action (fréquence du dépistage) (de: Lapaire O, Shennan A, Stepan H. The preeclampsia biomarkers soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor: current knowledge, clinical implications and future application. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;151(2):122-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.04.009. <https://www.sciencedirect.com/journal/european-journal-of-obstetrics-and-gynecology-and-reproductive-biology>. Reproduction et traduction avec l'aimable autorisation).

tante dans l'étude PROGNOSIS de Zeisler et al. datant de 2016 [10], qui a été menée au sein d'une cohorte de 500 femmes ayant développé une prééclampsie. Une étude de validation ultérieure portant sur 550 femmes a montré une valeur prédictive négative (par exemple pas de développement d'une prééclampsie dans la semaine suivante) de 99,3% (intervalle de confiance [IC] à 95% 97,9–99,9) pour un ratio sFlt-1/PlGF ≤ 38 . La sensibilité était de 80,0% (IC à 95% 51,9–95,7), la spécificité de 78,3% (IC à 95% 74,6–81,7). Pour un ratio sFlt-1/PlGF > 38 , la valeur prédictive positive était de 36,7% (IC à 95% 28,4–45,7) pour le développement d'une prééclampsie dans les quatre semaines suivantes, avec une sensibilité de 66,2% (IC à 95% 54,0–77,0) et une spécificité de 83,1% (IC à 95% 79,4–86,3) [10]. Le test dispose de valeurs seuils validées qui dépendent de la SG. Ce test remplit donc les critères d'un test prédictif cliniquement efficace et efficient. En raison des propriétés prédictives négatives élevées du test, il est ainsi possible d'exclure avec une grande certitude le développement d'une prééclampsie dans les 1–2 semaines à venir. Cela permet d'éviter des hospitalisations inutiles et de réaliser des économies pour le système de santé. Des contrôles de suivi ne sont judicieux qu'en cas de manifestations cliniques corres-

pondantes et ils devraient avoir lieu au plus tôt toutes les 1–2 semaines. Chez les patientes asymptomatiques, des contrôles de suivi réguliers ne sont pas indiqués.

Prise en charge clinique en cas de prééclampsie

En cas de valeurs de pression artérielle élevées persistantes ($> 140/ > 90$ mm Hg), il convient d'instaurer un traitement antihypertenseur avec des valeurs cibles d'environ 135/85 mm Hg. Des études ont montré que le labétalol (max. 2400 mg/jour) était le médicament de premier choix. Le médicament de deuxième choix est la nifédipine (max. 120 mg/jour). En cas de contre-indication à ces deux premiers médicaments ou s'ils ne peuvent pas être administrés pour d'autres raisons, le médicament de troisième choix est la méthildopa (250–500 mg, max. 2 g/jour). Il convient de noter qu'une baisse trop importante de la pression artérielle ($< 120/80$ mm Hg) peut entraîner une hypoperfusion placentaire et donc affecter le fœtus.

Si la femme enceinte présente des signes de prééclampsie sévère, elle doit être hospitalisée et prise en charge par une équipe interdisciplinaire d'obstétrique, d'anesthésie, de néonatalogie, de soins intensifs et éventuellement d'autres disciplines. Dans ce contexte, outre le traite-

ment antihypertenseur de la mère, l'induction de la maturation pulmonaire revêt également une grande importance pour améliorer l'issue néonatale en cas de naissance prématurée potentielle. En outre, la femme enceinte devrait recevoir du magnésium par voie intraveineuse en prévention de l'éclampsie.

La question du «meilleur» moment pour l'accouchement représente un grand défi pour l'équipe soignante et fait actuellement l'objet de nombreuses études. Il s'agit ici de peser soigneusement les avantages et les risques maternels et néonataux et de prendre la meilleure décision possible pour la mère et son enfant dans la situation individuelle. Après l'accouchement, la patiente doit être surveillée étroitement dans le cadre clinique et sa pression artérielle doit continuer à être contrôlée de manière adéquate (valeur cible de $< 140/ < 90$ mm Hg). Le médicament de premier choix est également le labétalol dans le post-partum. Si l'effet antihypertenseur est insuffisant, il est possible de passer au métoprolol ou à l'énalapril. En outre, il convient de procéder à des contrôles de laboratoire réguliers et de veiller à la normalisation des symptômes neurologiques.

Les phases de la prééclampsie sont représentées dans la figure 1.

Conséquences à long terme

La prééclampsie a également des conséquences à long terme sur la santé de la patiente, au-delà de la grossesse. Une méta-analyse portant sur plus de trois millions de femmes a ainsi montré que les femmes ayant été victimes d'une prééclampsie présentaient un risque nettement accru de maladies cardiovasculaires, avec un risque relatif d'hypertension de 3,7 et de cardiopathies ischémiques de 2,16. Il a été démontré que le risque de cardiopathies ischémiques, d'accidents vasculaires cérébraux et de thromboembolies était doublé dans les 5–15 années suivant une grossesse avec prééclampsie. Une surveillance à vie des facteurs de risque cardiovasculaire semble donc judicieuse.

Il a également été démontré que les enfants nés d'une mère victime de prééclampsie présentent un risque accru d'hypertension et de maladies cardiovasculaires au cours de leur vie [11].

Perspectives

L'élargissement de la définition de la prééclampsie nous confronte de plus en plus à de nouveaux défis en matière de diagnostic, de prise en charge pendant la grossesse et de suivi après l'accouchement. Les nouvelles connaissances sur les autres atteintes organiques offrent la possibilité d'examen plus précis pour la prédiction ou le diagnostic précoce (par exemple échographie Doppler de l'artère ophtalmique). Le domaine des approches thérapeutiques sera

L'essentiel pour la pratique

- La prééclampsie représente aujourd'hui encore un grand danger pour la femme enceinte et son enfant, car les symptômes sont souvent reconnus trop tardivement dans la pratique clinique quotidienne.
- En combinant l'échographie (index de pulsatilité des artères utérines), des marqueurs biochimiques, des paramètres cliniques (mesure standardisée de la pression artérielle) et les facteurs de risque, un algorithme permet de prédire de manière fiable le risque de développer une prééclampsie.
- En matière de prévention, nous disposons aujourd'hui, avec l'acide acétylsalicylique, d'un médicament bien évalué et présentant peu d'effets indésirables.
- Une fois le diagnostic posé, la femme enceinte doit être prise en charge dans un centre capable de garantir une prise en charge par une équipe interdisciplinaire (obstétrique, anesthésie, néonatalogie, soins intensifs et autres, le cas échéant) 24 heures sur 24.
- La prédiction et la prévention permettent de réduire le risque cardiovasculaire des femmes enceintes, y compris à long terme, et d'améliorer le devenir de leur enfant.

également un champ de recherche croissant dans les années à venir, notamment grâce aux nouvelles connaissances concernant la pathogenèse de la prééclampsie. Si ces efforts de recherche parviennent à s'établir dans la pratique clinique, nous pourrions continuer à l'avenir à réduire drastiquement la morbidité et la mortalité maternelles et infantiles, y compris au-delà de la grossesse et de la période périnatale.

Correspondance

Prof. Dr méd. Olav Lapaire
Frauenklinik
Universitätsspital Basel
Spitalstrasse 21
CH-4031 Basel
olav.lapaire[at]usb.ch

Disclosure statement

OL a déclaré avoir reçu des subventions de Roche Diagnostics pour des conférences, la participation à des Data Safety Monitoring ou à des Advisory Boards, ainsi que des fournitures d'équipement, de matériaux ou d'autres services. HB et MAB ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE guideline NG133). c2019 Jun 25 [consulté le 16 novembre 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
- 2 Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43.
- 3 O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:756-60.
- 4 Wright A, Wright D, Syngelaki A, Georgantzi A, Nicolaides KH. Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11-13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220:197.e191-197.e111.
- 5 Tercanli S, Surbek D, Lapaire O, Vial Y, Hodel M, Burkhardt T, et al. Académie de médecine fœto-maternelle AFMM de la SSGO/gynécologie suisse. Avis d'experts No 57 – Spécification des risques de prééclampsie au 1er trimestre [Internet]. 10 fév. 2019 [consulté le 16 novembre 2022]. Disponible sur: https://www.sggo.ch/fileadmin/user_upload/PDF/57_franz_Risikospezifizierung_Praeeklampsie.pdf
- 6 Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(4):492-5.
- 7 Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110-20.
- 8 Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):287-93.
- 9 Hypertensive Pregnancy Disorders: Diagnosis and Therapy. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF-Registry No. 015/018, March 2019). [consulté le 16 novembre 2022]. Disponible sur: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html>.
- 10 Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13-22.
- 11 Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335:974.



Dr méd. Hanna Baumann
Frauenklinik, Universitätsspital Basel,
Basel