

Détermination d'un index prédictif de la prééclampsie en préconceptionnel et propositions thérapeutiques de prévention primaire

A predictive index to preeclampsia before pregnancy and a primary prevention

P. Emonts^{abc}, S. Seaksan^{abc}, L. Seidel^{abc}, H. Thoumsin^{abc}, J.-F. Brichant^{abc}, A. Albert^{abc}, J.-M. Foidart^{abc}

^a Département de gynécologie—obstétrique, CHR de la Citadelle, université de Liège, boulevard 12^e Ligne 1, 4000 Liège, Belgique ^b Département d'anesthésie-réanimation, CHR de la Citadelle, université de Liège, Liège, Belgique ^c Département de biostatistiques, CHU de Sart-Tilman, université de Liège, Liège, Belgique

Résumé

Objectifs. — Élaborer en dehors de la grossesse un index prédictif de la prééclampsie (PE) basé sur les données les plus significatives de l'anamnèse, de la clinique, de la biologie et de tests fonctionnels et proposer une thérapeutique préventive (prévention primaire).

Matériel et méthode. — Étude comparative, hors grossesse, entre des patientes à antécédents de la PE ($n = 101$) et des patientes à antécédents de grossesse normale ($n = 50$) appariées pour la gestité, la parité, l'âge, l'assuétude au tabac et le délai depuis cette grossesse. Sont analysés l'anamnèse, l'examen clinique, la biologie sanguine (coagulopathie, trombo-philie, hyperhomocystéinémie, vitamines B, marqueurs rénaux et vasculaires) et les données morphofonctionnelles des systèmes cardiovasculaire et rénal. Une étude statistique de régressions logistiques a été appliquée à l'ensemble des données afin de n'en dégager que les plus discriminantes entre les deux groupes de patientes.

Résultats. — L'identification des patientes à haut risque de la PE peut être faite spécifiquement (88%) avec une excellente sensibilité (88%) en utilisant un index prédictif à trois niveaux construit respectivement sur les données anamnestiques et cliniques, biologiques et fonctionnelles.

Les propositions thérapeutiques prescrites aux patientes à haut risque de notre échantillon ont donné des résultats encourageants lors d'une nouvelle grossesse.

Conclusion. — Cette étude permet l'élaboration d'un index prédictif de la PE en préconceptionnel et par la même, ouvre les portes à une prévention primaire de la PE.

Mots-clé : Prééclampsie ; Hypertension artérielle gravidique ; Index prédictif ; Thrombophilie ; Dépistage antéconceptionnel

Summary

Objective. — To derive a prediction index based on the most salient history, laboratory and clinical parameters for identifying women at high risk of developing preeclampsia (PE) and to suggest a primary prevention.

Material and method. — Non-pregnant women with a history of PE ($n = 101$) were compared to non-pregnant parous women with a history of one or more successful normotensive pregnancies ($n = 50$) but with comparable age, gestation and parity profiles. The parameters included history and clinical examination; laboratory studies (hemostasis, coagulation, vitamins); and morphological and functional tests (cardiovascular and renal functions). Stepwise logistic regression analysis was applied to develop a three step PE prediction index based on the most discriminant parameters. Strategies to prevent PE in the high-risk group are described.

Results. — Identification of women at high risk of PE can be done efficiently (88% sensitivity and specificity) using a predictive index based on a simple history, laboratory, clinical and functional information.

Strategies to prevent PE in our high-risk group have given encouraging results during next pregnancy.

Conclusion. — Our study gives a predictive index of PE outside of pregnancy and possibilities to do a primary prevention.

Keywords : Preeclampsia; Hypertension; Predictive index; Thrombophilia; Prenatale care

Introduction

La prééclampsie (PE) reste aujourd'hui une cause majeure de mortalité et de morbidité tant maternelle que fœtale [1,2]. La compréhension de ses mécanismes étiopathogéniques a fait des progrès considérables ces dernières années. La PE est maintenant décrite comme une maladie en deux phases : d'une part, en tout début de grossesse, une placentation défectueuse qui conduit à une ischémie placentaire et d'autre part, cette ischémie placentaire qui est la cause de «la maladie maternelle», fondamentalement une dysfonction endothéliale généralisée [3].

Une placentation optimale nécessite une coopération correcte entre le trophoblaste embryonnaire et la déciduale maternelle impliquant une angiogenèse puissante doublée d'une protéolyse efficace [4].

La recherche actuelle est particulièrement active sur l'implication des facteurs angiogéniques et protéolytiques dans la genèse de la PE, améliorant significativement la compréhension physiopathologique de la maladie [5].

Mais, en terme de prévention, la surexpression de substances antiangiogéniques, comme la forme soluble du récepteur facteur de croissance vasculaire endothélial (sVEGFR-1 ou Flt-1), ne permet de définir les patientes à risque de la PE qu'une fois la grossesse amorcée, c'est-à-dire trop tard pour réaliser une véritable prévention primaire [6].

Il n'y a pas actuellement, en dehors de la grossesse, de tests fiables permettant de sélectionner une population à haut risque de la PE [7]. Comme la PE est une pathologie multifactorielle à multiples voies physiopathologiques, il est évident qu'il ne peut exister un seul marqueur pour prédire un risque majeur de la PE [8]. Mais, à travers une analyse ciblée de l'anamnèse, de la clinique, de paramètres biologiques et fonctionnels, il a été montré que les patientes à antécédents de la PE présentaient un profil différent de celles qui avaient eut une grossesse au décours normal [9].

Mais, même si des paramètres comme la pression artérielle, l'index de masse corporelle, l'histoire familiale d'hypertension artérielle, la présence d'anticorps antiphospholipides, sont effectivement connus pour majorer le risque de développer une PE, pris isolément ils ne sont pas suffisamment discriminatifs pour permettre l'élaboration d'un index prédictif en préconceptionnel et par voie de conséquence insuffisants pour définir une population pouvant bénéficier d'un traitement préventif approprié.

En revanche, la combinaison la plus discriminante de ces paramètres devrait permettre, un peu à l'image de ce qui se fait dans le dépistage du syndrome de Down, d'identifier cette population à risque en période préconceptionnelle et de lui offrir une prévention primaire par la mise en place d'une thérapeutique prophylactique dès le début de la grossesse.

Matériel et méthode

La présente étude a été acceptée par le comité d'éthique de notre hôpital universitaire.

Cent une patientes admises entre 1999 et 2001, avec un diagnostic de la PE sévère, ont été incluses dans l'étude. La PE a été étiquetée de sévère [10] selon la présence de l'une des conditions suivantes: pression artérielle systolique supérieure ou égale à 160mmHg et/ou pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 110mmHg, protéinurie supérieure ou égale à 5g par 24heures, taux plaquettaire inférieure à 100000 par micro litre, élévation sérique des transaminases (> 3DS), oligurie (diurèse < 500 ml/24 h), œdème pulmonaire, barre épigastrique, perturbations cérébrales ou visuelles. Vingt et un cas étaient compliqués d'un HELLP syndrome, acronyme créé par Weinstein [11] et caractérisé par une hémolyse (diminution du taux d'hémoglobine ou de de l'hématocrite > 10%, bilirubine totale >1 mg/dl, déshydrogénase lactique >600U/L), une élévation des enzymes hépatiques (taux sérique des transaminases > 3 DS) et une hypoplaquettose (< 100 000/ μ l). En outre, certaines patientes prééclamptiques présentaient un retard de croissance intra-utérin sévère (< 5^e percentile) (RCIU: $n = 56$), une mort fœtale in utero (MFIU : $n = 11$) ou un hématome rétroplacentaire (HRP: $n = 9$). Le consentement éclairé pour cette étude a été obtenu des 101 patientes («patientes PE») qui présentaient l'ensemble des critères d'inclusion. Une cohorte de 50 patientes témoins («patientes non PE») avec un historique de grossesse normal, sans hypertension artérielle, de délivrances à terme, ont été appariées en moyenne avec les patientes PE en ce qui concerne la gestité, la parité, l'âge, l'assuétude au tabac et l'espace de temps les séparant de leur grossesse (minimum 18 mois). Cet appariement en moyenne a permis de limiter l'échantillon témoin à 50 patientes, car il était financièrement et déontologiquement difficile d'inclure plus de patientes sans antécédents pathologiques, d'autant plus que leur normalité les corrélait à la population générale, ce qui permettait de conserver une qualité statistique équivalente. Les paramètres analysés ont été classés en trois catégories:

- les données cliniques et anamnestiques, comprenant l'âge, la taille, le poids, l'index de masse corporelle, la pression artérielle systolique (Pas) et la pression artérielle diastolique (Pad) (mesurées deux fois au repos et en position assise), les médicaments et autres drogues consommés, le tabac, les antécédents médicaux de la patiente (diabète insulino-dépendant (DID), hypertension artérielle chronique (HTA chronique), maladie thromboembolique veineuse (MTEV), glomérulopathie, déficience cardiaque de type infarctus, décompensation avec fraction d'éjection inférieure à 30%, troubles du rythme sévères), les antécédents médicaux des parents de la patiente ainsi que les antécédents obstétricaux de la patiente (parité, gestité, avortement, fausse couche, hypertension artérielle gravidique [HTAG], PE, HELLP, MFIU, RCIU, HRP, âge gestationnel de la naissance, mode de délivrance, poids de naissance, score d'Apgar) ;

- une biologie sanguine complète (réalisée pour l'ensemble des patientes dans un même laboratoire de référence spécialisé dans ces dosages) et recherchant les paramètres de la coagulation et de l'hémostase (le taux de plaquettes, l'analyse de la fonction plaquettaire [PFA], le temps de céphaline activée [TCA ou aPTT], le temps de *quick* [Quick ou PT], certains facteurs de coagulation activés [IIa, VIIa, VIIIa and XIa], l'antithrombine III [ATIII], la protéine C activée, la protéine S libre, la résistance à la protéine C activée [APCR] et la mutation R506Q du facteur V [Facteur V Leiden], la mutation G20210A du facteur II, l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipines, les anticorps anti- β_2 Glycoprotéine-I [AB2GP1]), l'homocystéine (en base et quatre heures après l'ingestion de 0,1 g/kg de méthionine), ainsi que la mutation C677T de la 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et les taux de vitamines B (B1, B6 et B12);

- une évaluation morphologique et fonctionnelle de la fonction cardiovasculaire (un électrocardiogramme pour identifier les anomalies de repolarisation, une échographie cardiaque pour évaluer la fraction d'éjection et l'épaisseur du septum interventriculaire) des paramètres rénaux (diurèse, albuminurie et clairance de la créatinine) et la détermination du volume plasmatique (volume plasmatique total déterminé par l'administration d'albumine préalablement marquée par un radio isotope iodé et volume plasmatique relatif en relation avec le poids de la patiente).

Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm déviations standards (DS) pour les variables quantitatives et en fréquences ou proportions (%) pour les variables qualitatives. Les valeurs moyennes des « patientes PE » et des « patientes non PE » ont été comparées par le test *t-Student*. Les proportions ont été comparées entre elles par le test de khi-2.

L'étape suivante a été de réaliser une régression logistique afin de réduire la cohorte de variables pour n'en dégager que les plus représentatives dans chacune des directions suivies par l'étude: anamnèse et clinique; biologie; épreuves fonctionnelles. En résumé, l'ordinateur a comparé les probabilités prédites et les réponses observées avec la totalité des variables (modèle complet), puis en retirant sélectivement les variables une à une afin de mettre en évidence celles qui étaient les plus significatives et permettaient la meilleure discrimination non redondante entre les deux groupes. Cela fut fait dans chacune des trois directions, mais aussi entre elles afin de construire un index prédictif en trois étapes basé sur les éléments les plus marquants des données anamnestiques et cliniques; biologiques et fonctionnelles, pour mettre en évidence les patientes à haut risque de PE. Tous les résultats ont été considérés comme significatifs lorsqu'ils atteignaient le niveau critique de 5% ($p < 0,05$). L'ensemble de ces analyses statistiques ont été tirées du programme SAS (version 8,2 de Windows) et S-PLUS (version 9,0 de Windows).

Définir un groupe à risque en dehors de la grossesse ne se justifie que si une stratégie thérapeutique de prévention primaire peut être proposée. Trente et une des 101 patientes du groupe «patientes PE» ont conduit une nouvelle grossesse et ont bénéficié d'un traitement variant selon les anomalies des paramètres recherchés.

Résultats

Les données anamnestiques et cliniques enregistrées dans les deux groupes («patientes PE» et «patientes non PE») sont détaillées dans le Tableau 1. Les variables d'appariement sont respectées puisqu'aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes sur l'âge, la parité, la gestité et l'assuétude au tabac. En revanche, des paramètres comme l'index de masse corporelle (IMC, $p = 0,023$), l'antécédent tant paternel ($p = 0,018$) que maternel ($p = 0,0051$) d'HTA, la Pas ($p = 0,022$) et la Pad ($p = 0,54$), et bien sûr, la pathologie obstétricale étudiée (PE), montrent des différences significatives. Une analyse de régressions logistiques par étapes a été appliquée à ces variables. Elle a révélé une association significative entre la PE et l'HTA chez la mère de la patiente, l'IMC, la Pas, la Pad. Toutes les autres variables n'ont pas contribué de manière significative à l'identification des «patientes PE» et «patientes non PE» ou fournissent des informations redondantes. Un premier index de risque R_i a été élaboré avec les variables d'appariement et les paramètres les plus discriminatifs:

$R_1 = -4,41 + 0,030 \times \text{âge (année)} - 0,50 \times \text{parité} + 0,15 \times \text{gestité} + 1,89 \times \text{HTA chez la mère de la patiente (oui=1/non=0)} + 0,14 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 0,079 \times \text{Pas (mmHg)} - 0,13 \times \text{Pad (mmHg)}$.

Tableau 1 Données anamnestiques et cliniques.

Table 1 Anamnestic and clinical parameters.

Paramètres	Patientes PE	Patientes non PE	p-value
Nombre de patients	101	50	-
Âge (années)	29,9 ± 4,5	29,8 ± 4,9	0,82
Taille (cm)	164 ± 6,4	165 ± 8,3	0,55
Poids (kg)	68,9 ± 13,6	63,3 ± 10,0	0,010
IMC (kg/m ²)	25,7 ± 5,1	23,3 ± 2,8	0,0024
Tabac	44 (44)	23 (46)	0,86
Antécédents patiente			
Diabète	5(5)	1 (2)	0,66
Hypertension	17(17)	5(10)	0,33
Thrombose	3(3)	0(0)	0,55
Antécédents paternels			
Diabète	9(9)	2(4)	0,26
Hypertension	32 (32)	7(14)	0,018
Thrombose	6(6)	2(4)	0,72
Antécédents maternels			
Diabète	13 (13)	3(6)	0,27
Hypertension	25 (25)	3(6)	0,0039
Thrombose	11 (11)	3(6)	0,39
ATCD obstétricaux patiente			
Parité	1,5 ± 0,9	1,6 ± 1,1	0,64
Gestité	2,2 ± 1,7	2,1 ± 1,3	0,94
Avortement	0,24 ± 0,55	0,24 ± 0,56	0,95
Nombre de FC précoces	0,49 ± 1,11	0,24 ± 0,56	0,24
Grossesse antérieure			
Poids de naissance (g)	1870 ± 971	3258 ± 354	<0,0001
Césarienne	62 (62)	4(8)	<0,0001
Âge gestationnel de naissance (semaine)	33,9 ± 5,0	38,8 ± 1,1	<0,0001
Pression artérielle			
Pas (mmHg)	129 ± 11,3	122 ± 8,5	0,022
Pad (mmHg)	73,5 ± 7,9	72,8 ± 5,3	0,54

Un score positif (> 0) indique un haut risque de PE, tandis qu'un score négatif (<0) correspond à un faible risque de PE. Les valeurs très proches de 0 nécessitent une approche complémentaire. En utilisant cet index chez nos « patientes PE », 67% d'entre elles ont un score positif (sensibilité), alors que dans notre groupe « patientes non PE », 80% ont un score négatif (spécificité). Cela représente donc, 33% de faux négatifs et 20% de faux positifs.

Les résultats des tests biologiques sont détaillés dans le Tableau 2. Des différences significatives entre les deux groupes de patientes ont été notées pour le TCA ($p = 0,0001$), le facteur Villa ($p < 0,0001$), la Protéine S libre ($p = 0,0010$), les anticorps anticardioplipines tant en IgG ($p = 0,017$) qu'en IgM ($p = 0,012$), l'homocystéinémie à T0 ($p = 0,046$) et T4 ($p < 0,0001$) et les vitamines B, en B1 ($p < 0,0001$), B6 ($p = 0,029$) et B12 ($p < 0,0001$). Les autres facteurs ne sont pas discriminants. En combinant le premier index de risque R_1 et les paramètres biologiques dans une nouvelle analyse de régression logistique, il est apparu que le TCA, le temps de prothrombine, le facteur Villa, la protéine S libre, l'homocystéinémie et les valeurs de vitamine B1 ont amélioré la discrimination entre le groupe « patientes PE » et le groupe « patientes non PE ». Un second index de risque R_2 en est dérivé: $R_2 = 30 + 0,92 \times R_1 - 0,28 \times \text{TCA (s)} + 0,15 \times \text{temps de prothrombine (\%)} - 2,6 \times \text{facteur Villa (UI)} + 0,046 \times \text{protéine S libre (\%)} + 0,11 \times \text{homocysteine } \mu\text{mol/L} - 0,026 \times \text{vitamine B1 } (\mu\text{g/L})$.

La sensibilité ainsi que la spécificité de ce second index de risque atteint maintenant 88%.

En troisième étape, le groupe «patientes PE» et le groupe «patientes non PE» ont été comparés en ce qui concerne la fonction rénale et cardiaque (Tableau 3). Des différences significatives ont été trouvées dans les données de l'échographie cardiaque ($p = 0,014$), telles que la fraction d'éjection et la taille du cœur, ainsi qu'au niveau de la fonction rénale, en ce qui concerne l'albuminurie de 24 heures ($p = 0,0095$) ou la clairance de la créatinine ($p = 0,0011$). Mais, c'est le volume plasmatique, significativement plus petit dans le groupe «patientes PE», qui est le facteur le plus discriminant ($p < .0001$ tant pour le total que pour le relatif).

Tableau 2 Paramètres biologiques.

Table 2 Laboratory parameters.

Variable	Patientes PE		Patientes non PE		<i>p-value (t-student)</i>
	<i>n</i>	Moyenne ± DS Fréquence (%)	<i>n</i>	Moyenne ± DS Fréquence (%)	
Numération plaquettaire ($10^3/\text{mm}^3$)	50	267 ± 64,4	101	250 ± 51,9	0,10
Fonction plaquettaire (s)	50	95,6 ± 21,1	99	103 ± 22,4	0,04
TCA (s)	50	37,1 ± 13,9	101	32,6 ± 3,79	0,0001
Quick ou TP (%)	50	97,2 ± 3,76	101	95,5 ± 10,8	0,41
Thrombotest	49	1,03 ± 0,10	101	1,01 ± 0,088	0,43
Facteur II activé (UI)	50	1,12 ± 0,20	100	1,10 ± 0,23	0,43
Facteur VII activé (UI)	50	1,16 ± 0,19	100	1,10 ± 0,24	0,11
Facteur VIII activé (UI)	50	1,53 ± 0,35	100	1,26 ± 0,35	<0,0001
Facteur XI activé (UI)	50	1,12 ± 0,24	100	1,09 ± 0,23	0,58
Antithrombine III (%)	50	107 ± 11,1	101	110 ± 10,6	0,12
Protéine C activée (%)	50	109 ± 20,9	101	104 ± 17,2	0,14
Protéine S libre (%)	50	92,9 ± 14,4	101	84,4 ± 15,6	0,0010
APCR	50	2,20 ± 0,37	101	2,24 ± 0,35	0,54
Facteur V Leiden mutation R506Q	2		7		0,22
Non		1 (50,0%)		0	
Oui - homozygote		0		0	
Oui - hétérozygote		1 (50,0%)		7(100%)	
Facteur II mutation G20210A	50		100		0,78
Non		49 (98,0%)		97 (97,0%)	
Oui - homozygote		0		1 (1,0%)	
Oui - hétérozygote		1 (2,0%)		2 (2,0%)	
Anticoagulant lupique	50	2 (4,0%)	101	5 (4,95%)	>0,99
Anticorps anticardiolipine IgG (UPGL/ml)	50	7,43 ± 4,74	101	9,51 ± 5,61	0,017
Anticorps anticardiolipine IgM (MGPL/ml)	50	5,22 ± 3,83	101	7,45 ± 5,89	0,012
Anticorps Anti-β2 glycoprotéine I (U/ml)	49	4,57 ± 3,04	100	5,45 ± 4,76	0,65
Hyperhomocystéinémie basale (μmol/L)	50	9,77 ± 3,34	101	11,4 ± 5,51	0,046
Hyperhomocystéinémie après test de surcharge (μmol/L)	50	24,5 ± 9,01	100	37,7 ± 18,9	<0,0001
MTHFR mutation C677T	49		101		0,17
Non		49 (100%)		94 (93,1%)	
Oui - homozygote				5 (4,95%)	
Oui - hétérozygote				2 (1,98%)	
Vitamine B1 (μg/L)	50	59,3 ± 23,0	100	37,7 ± 30,6	<0,0001
Vitamine B6 (μg/L)	50	9,59 ± 4,36	100	9,12 ± 12,4	0,029
Vitamine B12 (ng/L)	50	567 ± 235	100	358 ± 200	<0,0001

Tableau 3 Paramètres fonctionnels cardiovasculaire et rénal.

Table 3 Cardiovascular and renal functional assessment.

Variable	Patientes PE		Patientes non PE		p-value
	n	Moyenne ± DS Fréquence (%)	n	Moyenne ± DS Fréquence (%)	
PA systolique (mmHg)	50	125 ± 8,54	101	129 ± 11.3	0.022
PA diastolique (mmHg)	50	72,8 ± 5,26	101	73.5 ± 7.86	0.56
Volume plasmatique total (L)	50	2,47 ± 0,32	92	2.19 ± 0.35	<0.0001
Volume plasmatique relatif (ml/kg)	50	39,4 ± 3,21	92	32.6 ± 6.68	<0.0001
Diurèse (L)	47	1,25 ± 0,20	91	1.24 ± 0.32	0.84
Albuminurie/24 h (mg/24h)	47	9,15 ± 7,01	91	14.9 ± 14.0	0.0095
Clairance de la créatinine (ml/min)	47	87,8 ± 11,2	91	104 ± 31.9	0.0011
ECG	49	0	96	5 (5.21%)	0.17
Echographie cardiaque	49	6 (12,2%)	94	30 (31.9%)	0.014

En ajoutant ce troisième volet de paramètres à l'index R2 dans une analyse de régressions logistiques, seul le volume plasmatique relatif (VPR) a influencé significativement l'index de risque. Tous les autres paramètres de la fonction cardiaque et rénale n'ont pas fourni de discrimination additionnelle. Ainsi, le troisième index, R₃, a été calculé comme suit :

$$R_3 = 10,0 + 1,05 \times R_2 - 0,27 \times \text{VPR (ml/kg)}$$

La sensibilité de R₃ reste à 88% , mais la spécificité atteint 90%.

Le Tableau 4 montre les 31 nouvelles grossesses issues des « patientes PE » de notre étude, avec la prophylaxie réalisée selon l'anomalie mise en évidence et le devenir de cette nouvelle grossesse en terme d'âge gestationnel de naissance, de poids de naissance et d'absence ou non de récurrence de la pathologie placentaire vasculaire. L'analyse de ce tableau précise notre prévention : nous avons prescrit une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique dans les anomalies des facteurs de la coagulation (Facteur Villa), une aspirine (ASA) à faible dosage (100mg) associée à une HBPM pour les désordres thrombophiliques, un complexe des différentes vitamines B (Vit B) et de l'acide folique (ac Folique) pour l'hyperhomocystéinémie, un anti-hypertenseur à action centrale (clonidine) pour toute HTA durant la nouvelle grossesse (HTA chronique ou HTAG) et de manière empirique, de l'aspirine à 100mg pour les réductions de volume plasmatique relatif et tout antécédent héréditaire isolé. L'aspirine a été prescrite dès la positivité du test de grossesse et l'HBPM à partir de 13 semaines d'aménorrhée.

Vingt-deux de ces grossesses ont été couronnées de succès, c'est-à-dire ont atteint le terme sans pathologie placentaire vasculaire et cinq ont eu un succès relatif, c'est-à-dire ont présenté la pathologie plus tardivement avec des répercussions fœtales peu importantes, ce qui représente un taux global de réussite de 87%. À noter que, parmi les quatre échecs, deux patientes ne présentaient aucune anomalie lors de l'exploration et avaient un index de risque négatif.

Discussion

L'objectif de cette étude était de montrer qu'il était possible, en préconceptionnel, d'identifier des patientes à haut risque de PE et de leur proposer une prévention primaire. Cet objectif a été poursuivi selon trois étapes : la première consistait à corréliser une histoire passée de PE avec des anomalies maternelles spécifiques en dehors de la grossesse ; la deuxième permettait, au travers d'une étude statistique de régression linéaire, d'identifier les paramètres les plus discriminatifs et de construire avec eux un index prédictif de la PE ; la troisième était de définir une politique de prévention thérapeutique.

Dans la première étape, cette étude confirme une série de données figurant déjà dans la littérature, comme le rôle joué dans l'étiopathogénie de la PE par des dysfonctionnements thrombophiliques [12-21], ou encore le rôle de l'homocystéine dans les pathologies placentaires vasculaires [22], ainsi que des vitamines B qui sont des coenzymes de sa dégradation [23]. Plus surprenant est la place importante tenue par le volume plasmatique. On sait que l'expansion du volume plasmatique dans la grossesse améliore la perfusion placentaire [24]. Il a également été montré que la PE est associée à une réduction relative du volume plasmatique [25]. Notre étude va

plus loin en soulignant une diminution hautement significative de ce volume plasmatique en dehors de la grossesse chez les patientes ayant présenté une PE sévère. Il pourrait s'agir d'un marqueur de dysfonctionnement endothélial chronique. Considérés individuellement, ces paramètres ne sont toutefois pas suffisamment discriminants pour identifier les patientes à risque de PE [7,8]). Mais, leur association, un peu à l'image du triple test pour le syndrome de Down, permet d'atteindre cet objectif, à condition d'utiliser les paramètres les plus intéressants. Nous les avons recherchés à travers une large sélection se basant sur la littérature, tout en sachant qu'il était impossible de tous les y inclure. Nous avons utilisé pour les analyses sanguines un laboratoire unique de référence spécialisé dans ces dosages précis pour minimiser les variabilités biologiques. Reste toutefois la question de savoir si les anomalies mises en évidence existaient avant la survenue de la PE ou si elles en sont une des conséquences. La maladie prééclampsique n'a-t-elle pas modifié le terrain maternel? Pour les paramètres retenus dans les index de risque, nous ne le pensons pas, mais seule une étude ultérieure prospective permettra de le confirmer.

La deuxième étape de notre étude a consisté à sélectionner, à travers une analyse biostatistique très poussée, la combinaison la plus discriminante des paramètres sélectionnés.

Cette étude a abouti à l'élaboration d'un index prédictif à trois niveaux, un score hautement négatif dès le premier niveau permettant de considérer la patiente comme «non à risque» et de stopper toute analyse complémentaire, d'où un faible coût (pas de biologie sanguine ou de tests fonctionnels onéreux) ; un score hautement positif ou proche de zéro, incitant à passer à la suite des explorations, c'est-à-dire au deuxième niveau de l'index prédictif. Il est évident que toutes les prééclampsies futures ne seront pas prédites par cet index prédictif, mais plus de la moitié le seront en préconceptionnel et sans dépenses inutiles puisque les patientes à faible risque arrêteront leur exploration après l'anamnèse et l'examen clinique, ce qui est doublement intéressant en terme de santé publique. Notre index de risque est aisément utilisable au quotidien, un simple programme informatique l'intégrant au dossier médical préconceptionnel de nos patientes. L'avenir nous informera, de par son utilisation chez les nullipares, de sa puissance prédictive.

La dernière étape nous a conduits à proposer une stratégie thérapeutique comme prophylaxie dans notre groupe à risque. Nous avons ciblé notre thérapeutique préventive sur les anomalies mises en évidence par la biologie et les tests fonctionnels, et ce, avec un réel succès.

Il faudrait bien sûr valider ces propositions sur de plus larges études, notre échantillon trop restreint et trop particulier n'étant pas assez représentatif.

Conclusion

En l'absence de marqueurs prédictifs performants de la PE en préconceptionnel, notre étude propose un index prédictif basé sur la combinaison des paramètres anamnestiques, cliniques, biologiques et fonctionnels les plus discriminants. Cet index est aisément utilisable au quotidien en consultation prénatale et il dépiste plus de 60% des patientes à risque de PE. Il permet ainsi, dans plus de la moitié des cas, la mise en place d'une prévention primaire au travers d'une thérapeutique adaptée.

Tableau 4 Trente et une nouvelles grossesses du groupe « patientes PE».**Table 4** Thirty one new pregnancies in our group of « PE patients».

N° patiente	Antécédents patho	Gross.patho. Poids/âge gest	Anomalie(s) détectée(s)	Traitement suivi	Nouvelle grossesse (Poids/âge gest)
2	MFIU	1760/36	aCL Hhomocyst	HBPM + ASA + VitB + AcFolique	Succès(2980/39)
3	HELLP	1455/30	Hhomocyst Réduction volume plasmatique	ASA + VitB + Ac Folique	PE (2450/36)
4	HELLP + PE	2110/33	AC lupique + aCL	HBPM + ASA	Succès(3030/40)
8	PE + RCIU	1655/35	aCL, Réduction volume plasmatique	HBPM + ASA	Succès(3100/39)
11	RCIU	1720/34	Hhomocyst	VitB + Ac Folique + ASA	Succès(2590/37)
12	PE +HELLP	660/27	aCL Hhomocyst, MTHFR	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	Succès (3090/38)
13	RCIU	2140/38	Nég	ASA	RCIU (2210/38)
14	PE +HELLP	1250/31	APCR, Facteur V Leiden Hhomocyst, Réduction volume plasmatique	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	Succès (3320/39)
18	RCIU	700/29	Prot S	HBPM + ASA	Prématuré (2420/34)
19	FC tardive	460/23	Hhomocyst	ASA + VitB + Ac Folique	Succès (3120/38)
23	HRP + PE	1255/30	APCR,VLeiden Hhomocyst	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	Succès (3080/38)
30	PE + RCIU	2550/38	ProtS, HTA	HBPM + ASA+ Clonidine	Succès (3710/40)
38	RCIU	1085/32	Hhomocyst	ASA + VitB + Ac Folique	RCIU (2030/34)
41	PE + RCIU	1050/31	Exploration négative	ASA	Succès (3400/39)
42	PE +HELLP	875/30	VitB, Réduction volume plasmatique	ASA + VitB + Ac Folique	Succès (3000/39)
45	PE + RCIU	2600/38	Prot S, Réduction volume plasmatique, HTA	HBPM + ASA+ Clonidine	Succès (3350/38)
46	PE +HELLP	1550/34	Hhomocyst	ASA + VitB + Ac Folique	Prématuré (2560/35)
50	RCIU	820/29	AB2GPI, Réduction volume plasmatique	HBPM + ASA	Succès(2840/37)
52	PE + RCIU	2580/38	VitB, Réduction volume plasmatique, HTA	ASA + VitB + Ac Folique + Clonidine	HRP (2180/30)
58	PE	3830/40	Hhomocyst, Réduction volume plasmatique	ASA + VitB + Ac Folique	Succès(3910/40)
59	PE +HELLP	1240/31	Prot S, Hhomocyst, Réduction volume plasmatique	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	Succès (3300/40)
62	HRP	852/26	Hhomocyst (MTHFR)	ASA + VitB + Ac Folique	Succès (3070/39)
64	MFIU	1235/35	aCL, Réduction volume plasmatique	HBPM + ASA	Succès (2880/37)
69	PE +HELLP	3490/38	Hhomocyst	ASA + VitB + Ac Folique	PE (2280/34)
71	RCIU + HRP	750/28	Nég	ASA	Succès (3270/38)
75	PE + RCIU	1700/33	APCR (Facteur V Leiden) Hhomocyst, Réduction volume plasmatique	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	HELLP (2390/34)
76	MFIU	540/25	ProtS	HBPM + ASA	Succès (2920/38)
83	RCIU	1890/39	Nég	ASA	RCIU (1790/37)
88	Eclampsie	1790/33	Prot C, Prot S, Hhomocyst, Réduction volume plasmatique	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	Succès (2990/38)
91	PE +HELLP	2250/36	VitB, Réduction volume plasmatique	ASA + VitB + Ac Folique	Succès(2980/38)
98	PE	2890/40	VitB, Facteur VIIIactivé	HBPM + ASA + VitB + Ac Folique	Succès(2910/39)

aCL: anticorps anticardiolipines; Hhomocyst: hyperhomocystéinémie; AC lupique: anticorps lupiques; MTHFR: 5,10-méthylène tetrahydrofolate réductase; APCR: résistance à la protéine C activée; Prot S: protéine S libre; Prot C: protéine C activée; VitB: vitamine B; AB2GPI : anticorps antibêta-2glycoprotéine-I ; HTA: hypertension artérielle.

Références

- [1] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, 2001. Confidential enquiries into maternal deaths. Why mothers die 1997-1999. The fifth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom, London 2001.
- [2] Maternal and child health research consortium. Confidential enquiry into stillbirths and deaths in infancy. 8th annual report, London 2001.
- [3] Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
- [4] Beaufile M. HTA gravidique et angiogénèse. *HTA-info* 2006;21:12.
- [5] Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5555-63.
- [6] Audibert Fr. Screening for pre-eclampsia: the quest for the Holy Grail? *Lancet* 2005;365:1367-79.
- [7] Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565-71.
- [8] Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *J Obstet Gynecol* 2004;104:1367-91.
- [9] Tjoa ML, Oudejans CBM, Van Vugt JMG, Blankenstein MA, Van Wijk IJ. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2004;23:171-89.
- [10] Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1408-12.
- [11] Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-67.
- [12] Walker ID. Thrombophilia in pregnancy. *J Clin Pathol* 2000;53:573-80.
- [13] Gates S. Thromboembolic disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:117-22.
- [14] Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:6-14.
- [15] Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135-44.
- [16] Ghee CB, Burrows RF. Prothrombin G20210A mutation is not associated with recurrent miscarriages. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2002;42:167-9.
- [17] Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, et al. Pro-thrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002;87:779-85.
- [18] Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res* 2003;2152:1-9.
- [19] Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901-8.
- [20] Lin J, August P. Genetic Thrombophilias and pre-eclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;105:182-92.
- [21] Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haemat* 2006;132:171-86.
- [22] Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: A risk factor for the development of severe preeclampsia. Presented at the 21st Annual Meeting of the Society of Maternal-Fetal Medicine, 2001, held in Reno, Nevada.
- [23] Sibai BM. Hypertensive Disorders in Women. Sanders; 2001, chap. 6, p104.
- [24] Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:440-50.
- [25] Silver HM, Seebeck MA, Carlson R. Comparison of total blood volume in normal, pre-eclamptic, and non proteinuric gestational hypertensive pregnancy by subcutaneous measurement of red blood cell and plasma volume. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:87-93.